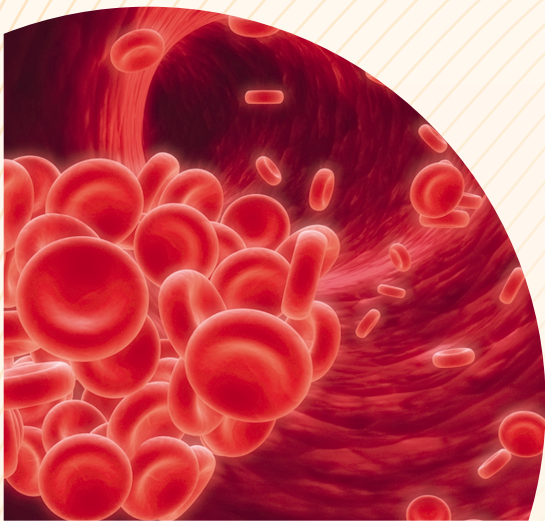


# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АТЕРОТРОМБОЗ 2 2016



2 ● 2016

[WWW.ATEROTROMBOZ.RU](http://WWW.ATEROTROMBOZ.RU)



РЕМЕДИУМ  
ГРУППА КОМПАНИЙ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: [WWW.NOAT.RU](http://WWW.NOAT.RU)

# ГОРДОСТЬ ВРАЧА — СПАСЕННЫЕ ЖИЗНИ



**ТАБЛЕТКА  
РАЗ В ДЕНЬ  
ГОД**

**Плавикс® / Коплавикс®**

- ♥ **Универсальный антиагрегант при любой стратегии лечения ОКС<sup>1,2</sup>**
- ♥ **Двойная защита от повторного сердечно-сосудистого события<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with Acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345: 494–502.

<sup>2</sup> Sabatine M., et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2005; 352: 1179–1189.

**Плавикс®** МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрел гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 таблетке содержится действующее вещество: клопидогрел гидросульфат в форме II — 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75 мг) и вспомогательные вещества. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y12-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзией коронарных артерий у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. **ОКС:** без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с АСК). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая почечная недостаточность, острое кровоотечение, например кровоотечение из пептической язвы или внутримозговое кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** Лучший врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзия коронарных артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, в затем продолжить приемом дозы, составляющей 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровоотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** При появлении кровоотечения требуется проведение соответствующего лечебного мероприятия. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровоотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 3 блистера по 7 или 14 таблеток; по 1, 2, 3 или 10 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную упаковку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П/№ 01542/01. Дата регистрации 05.03.2009. Дата последних изменений 06.09.2016. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

**Коплавикс®** МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота - клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрел гидросульфат в форме II, ацетилсалициловая кислота. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC03. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит не обратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота (АСК) подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования простагландиновой циклооксигеназы-1 в следствие этого уменьшения образования тромбоксана А2. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность, острое кровоотечение, бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; гиперчувствительность к НПВП; мастицитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК от противозачаточных в 3-м триместре беременности. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. **Острый коронарный синдром (ОКС):** прием препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки. **Фибрилляция предсердий:** препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровоотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровоотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** При появлении кровоотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровоотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. При выявлении симптомов тяжелой передозировки АСК требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи показано промывание желудка. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную упаковку. По 10 таблеток к ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 10 блистерам вместе с инструкцией по применению в картонную упаковку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 2 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛП-000163. Дата регистрации 15.12.2014. Дата последних изменений 12.09.2016. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис групп» (Франция).  
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru  
Материал предназначен для медицинских специалистов (фармацевтических) работников.  
С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.  
Реклама.



SA/010016.16.10.1547

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»  
Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»  
remedium@remedium.ru



## Главный редактор

*Н.А. Грацианский*, д.м.н., профессор

## Заместители гл. редактора

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*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, акад. РАН  
*С.В. Шалаев*, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Т.В. Вавилова*, д.м.н.  
*Н.А. Воробьева*, д.м.н., профессор  
*Д.А. Затейщиков*, д.м.н., профессор  
*А.Е. Зотиков*, д.м.н., профессор  
*А.Л. Комаров*, д.м.н.  
*П.С. Лагута*, к.м.н.  
*А.В. Мазуров*, д.м.н., профессор  
*Л.П. Папаян*, д.м.н., профессор  
*В.Е. Синицын*, д.м.н., профессор  
*Л.В. Стаховская*, д.м.н., профессор  
*А.В. Фонакин*, д.м.н., профессор

## Национальное общество по атеротромбозу.

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

## Выпуск издания подготовлен ООО «Ремедиум».

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

## ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа»

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

По вопросам размещения рекламы: e.zharova@remedium.ru, тел.: (495) 780-34-25  
Москва, ул. Бакунинская, д.71, стр. 10

Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

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

Редакция не несет ответственность за содержание и достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения и подход редакции.





## КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Н.А. ГРАЦИАНСКОГО

### СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В статье приводится обоснование целесообразности применения окклюдера ушка левого предсердия (УЛП) в качестве альтернативы длительному применению антикоагулянтов в профилактике эмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП). Изложены также результаты рандомизированного сравнения эффективности и безопасности имплантации окклюдера (Watchman Device) с приемом варфарина у пациентов с ФП, которым была показана антикоагулянтная терапия, а также регистра EWOLUTION. Данные последнего приведены как свидетельство большой успешности проведения имплантаций и снизившейся частоты осложнений. Однако при желании получить представление о технике имплантации устройства, методах контроля процедуры, последующей антитромботической терапии придется обратиться к другим источникам.

Согласно доступной информации, отношение к процедурам в странах, в которых они реально внедрены, является чрезвычайно ответственным. Они находятся под пристальным вниманием производителя. Кроме начатых практически «поголовных» регистров о деталях всех имплантаций сообщается фирме-производителю. Последняя информация сделала возможным провести анализ процедур, выполненных в США после одобрения Watchman Device FDA (весной 2015 г.) по май 2016 г. (выполнены 382 врачами в 169 центрах у 3 822 пациентов). Процент успешных процедур был высоким (95,6), частота осложнений — небольшой (по-прежнему преимущественно гемоперикард, но реже, чем в PROTECT AF — 1%). Такие результаты были получены, несмотря на то, что 50% операторов не имели предшествовавшего опыта имплантаций окклюдеров УЛП. Последнее характеризует не относительную легкость процедуры, а общий высокий уровень исходных требований к подготовке допускаемого к ее выполнению специалиста. Причем безусловным первичным условием является не только опыт специалиста по выполнению транскатетерных пункций, но и продолжение их выполнения в его рутинной практике.

Следует отметить, что Watchman Device не является единственным окклюдером УЛП, присутствующим, присутствующим на соответствующем рынке. Активно внедряется и изучается и Medical AMPLAZER™ Amulet Device,™, производимый St Jude Medical.

Существует и чрезвычайно осторожное отношение к целесообразности быстрого внедрения устройства для закрытия УЛП в практику. Оно выражено Д. Мандролой (J. Mandrola) на сайте Medscape в статье «Закрытие УЛП сейчас следует остановить» (Left Atrial Appendage Closure Should Stop Now). Среди аргументов: отсутствие в публикации данных PREVAIL (на них опиралось FDA, одобряя Watchman device) сведений об отдаленных ишемических событиях, не подтверждающих гипотезу, что имплантация Watchman device не уступает (noninferior to) терапии варфарином, и тот факт, что лица с противопоказаниями к антикоагулянтам не включались в проведенные РКИ. Рекомендую читателю ознакомиться с этой статьей и сопровождающими ее комментариями (<http://www.medscape.com/viewarticle/871678>).

### ИННОВАЦИЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ, ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ И РЕЗИДУАЛЬНОЙ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ — РИОЦИГУАТ

В статье охарактеризованы современные методы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), особое внимание обращается на стимулятор растворимой гуанилатциклазы («физиологический рецептор к эндогенному оксиду азота») риоцигуат. Согласно руководству Европейского кардиологического общества, препарат рекомендован для лечения ХТЭЛГ, сохраняющейся или возвратившейся после хирургического лечения, или неоперабельной ХТЭЛГ, признанной неоперабельной группой, включающей (что немаловажно) «по крайней мере одного хирурга, имеющего опыт легочной эмболектонии».

Целесообразность применения риоцигуата основана на впечатляющих (учитывая тяжесть заболевания) результатах клинических исследований, в которых, кроме динамики симптомов (по функциональному классу), легочного сосудистого сопротивления и уровня NT pro-BNP, основным параметром эффективности был тест с 6-минутной ходьбой. Основные исследования (CHEST-1 и его открытое продолжение CHEST-2) подробно разобраны в публикуемой статье.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РОССИЙСКИХ СТАЦИОНАРОВ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РЕГИСТРА «РЕКОРД-3»)

Регистры «РЕКОРД», данные которых неоднократно публиковались в журнале «Атеротромбоз», при всех своих ограничениях представляют достойный материал для обсуждения состояния лечения острого коронарного синдрома (ОКС) в России. Благодаря своим отличиям (постулируемые независимость и строгое следование протоколу участниками — кардиологами, добровольное участие сотрудников лечебных учреждений) регистры «РЕКОРД» являются интересными источниками информации.

Конечно, статья не дает полного представления о лечении ОКС в учреждениях — участниках регистра. Ее цель — информировать читателя только о частоте применяемых антитромботических препаратов. Хотя эта информация интересна сама по себе, следует учитывать, что для ее правильной интерпретации желательно знание о частоте применения инвазивных вмешательств, исходах.

Вывод о неудовлетворительном соответствии антитромботического лечения современным рекомендациям, конечно, не означает, что не было учреждений, в котором это соответствие было отличным. Желая получить более полное представление о состоянии лечения ОКС рекомендую следить за другими публикациями материалов регистра «РЕКОРД-3».

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНОКСАПАРИНА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Низкомолекулярный гепарин эноксапарин прочно сохраняется в нескольких последовательных вариантах как наиболее авторитетных зарубежных, так и российских рекомендаций по лечению обоих типов острого коронарного синдрома (ОКС). Несмотря на это, как показывает предыдущая статья, в России ему не везде удалось вытеснить даже подкожное введение нефракционированного гепарина. Поэтому напоминание об убедительных основаниях использования эноксапарина в лечении ОКС, в т. ч. инвазивного, безусловно, полезно.

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: ЧТО МЫ ЗНАЕМ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ

Автор разобрал множество ситуаций, возможных у пациента, перенесшего острый коронарный синдром (ОКС), в которых потребность в том или ином анти тромботическом средстве, группе анти тромботических средств, комбинации средств из разных групп может определяться риском сердечных или мозговых ишемических событий, кровотечениями, сопутствующими состояниями, лечением, предпринятым в остром периоде или вскоре после него. Для каждой из них он формулирует предпочтительное лечение, опираясь прежде всего на крупные РКИ с клиническими исходами, положениями рекомендаций, а при невозможности сделать это — на менее убедительные исследования и/или мнения экспертов, которым, кстати, является и сам автор статьи. Производит особое впечатление то, что в общем для большего числа ситуаций определенная доказательная база, позволяющая практически однозначно определить анти тромботическую стратегию, существует.

При обсуждении индивидуализации лечения как-то не принято (кроме случаев жизненно необходимых заоблачно дорогих средств) учитывать материальные возможности пациента. Конечно, трудно ожидать фраз «при наличии определенного риска того-то или того-то лицам с определенным доходом показано то-то и то-то, а у лиц, которые не могут себе это позволить, следует использовать то-то». Но все же целесообразно учитывать роль фактора стоимости в определении выбора режимов анти тромботической терапии частью врачей и особенно пациентов.

## ГИПОАГРЕГАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ЗАМЕНЕ КЛОПИДОГРЕЛА НА ТИКАГРЕЛОР

Оригинальная статья посвящена реальной проблеме однократного приема нагрузочной дозы клопидогрела в условиях скорой помощи с продолжением в стационаре длительного применения заводом более активного тикагрелора. Переход с клопидогрела на тикагрелор признан целесообразным при сниженной реакции на клопидогрел. Но в конкретном случае это, очевидно, не выяснялось, и переход осуществлялся независимо от реакции на клопидогрел. В этом исследовании пациентов с инфарктом миокарда, получивших догоспитально 600 мг клопидогрела, после чрескожного коронарного вмешательства со стени-

тированием распределяли на группы получавших клопидогрел (75 мг) или тикагрелор (90 мг 2 раза). На 7-е сут АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у получавших тикагрелор оказалась достоверно ниже.

Проведенное авторами исследование наиболее близко к исследованию RESPOND (2010), в котором у пациентов со стабильной стенокардией осуществлялся переход с клопидогрела на тикагрелор. Анализ проводился отдельно для групп пациентов, реагирующих и недостаточно реагирующих на 300 мг клопидогрела. На первом этапе и те, и другие переключались на 180/90 мг тикагрелора или 600/75 мг клопидогрела. В последующем и в той, и в другой группе в одном из вариантов производился переход с режима 600 мг/75 мг клопидогрела на режим 180/90 мг тикагрелора. Во всех случаях, включая и исходно реагирующих на 300 мг клопидогрела, реакция тромбоцитов на тикагрелор была более выраженной. В статье не приводятся данные последующего наблюдения, поэтому неизвестно, не перешли ли после выписки пациенты по экономическим соображениям на клопидогрел (дженерик). Спроваждалось ли это, не менее реальная ситуация, снижением гипотензивного эффекта, тоже вопрос с более или менее очевидным ответом.

## МЕСТО И ЗНАЧЕНИЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОАК У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОЗИЦИИ МЕДИЦИНЫ, ОСНОВАННОЙ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

Документ содержит изложение достоинств и ограничений, недостатков так называемых наблюдательных исследований. Разбираются их типы, способы формирования. Постулируется и несомненный примат рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Информация, безусловно, полезная, однако некоторые положения документа, особенно довольно категоричные пункты его заключения, могут обоснованно оспариваться. Нужно отметить, что вероятность новых крупных исследований уже вышедших на рынок так называемых «новых» оральных антикоагулянтов (НОАК) при фибрилляции предсердий (ФП) ничтожна. Кроме того, известные ограничения выполненных РКИ, не позволяющие удовлетворить потребность практики в информации о действии НОАК у пациентов с ФП старческого возраста, с многочисленными сопутствующими заболеваниями, с очень высоким риском различных осложнений. В конце концов практики просто хотят знать, какому из имеющихся НОАК нужно отдать предпочтение. Но возможность крупных сравнительных испытаний разных НОАК практически равна нулю. Поэтому наряду с усилиями упростить, модифицировать классический дизайн РКИ будет только возрастать роль наблюдательных исследований. Тем более что медицина вступила в эпоху «больших цифр», когда обработка информации огромных баз данных позволяет смягчить недостатки, модифицировать классический дизайн РКИ. В качестве примера привожу ссылку на попытку сравнения НОАК в современном наблюдательном исследовании, выполненном на большом массиве данных от пациентов, недостаточно представленных в проведенных РКИ: Graham D.J. et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation [published online October 3, 2016]. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954.

Следующие положения заключения указанного документа по меньшей мере заслуживают дискуссии.

«Наиболее важным является воспроизведение результатов, полученных в РКИ, данными наблюдательных исследований». Не исключено, что некоторые читатели разделяют точку зрения, согласно которой наиболее важным представляется как раз противоположное.

«При отсутствии данных соответствующих РКИ вопросы сравнительной эффективности и безопасности различных НОАК не могут быть адекватно решены в рамках исследований реальной клинической практики в силу присущих им методологических ограничений». Но эти вопросы надо решать. Как уже сказано, новых РКИ вышедших на рынок НОАК при ФП уже не будет. Методологические ограничения каждого «наблюдательного исследования» просто надо объективно подробно анализировать.

В этой связи следует добавить, что публикуемый документ, несомненно, является явной реакцией на определенные конкретные «наблюдательные исследования», данные которых (или которого) не «воспроизвели результаты, полученных в РКИ». Однако авторы избегают упоминания в этом контексте каких-нибудь реальных работ. Не удивлюсь, если документ возбудит интерес к тому, что могло стать стимулом к его появлению, и читатель обратится к публикациям исследований, в которых не были или не полностью были воспроизведены «результаты, полученные в РКИ». Вместе с авторами этих публикаций и авторами сопровождающих статей-комментариев он подумает над тем, почему это «невоспроизведение» могло произойти, является ли оно основанием для практических выводов, и какая дополнительная информация для его интерпретации может потребоваться.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГАЕМЫХ ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ

Статья, привлекающая внимание читателя к осязаемому риску, связанному с плановыми чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ), отмечаемому даже при использовании современных выделяющих лекарства и покрытых ими стентов. Авторы описывают основные факторы этого риска, шкалы, позволяющие на основе ряда разнородных параметров (клинических, лабораторных, анатомических) количественно оценить вероятность неблагоприятных последствий ЧКВ. Они приводят также краткие описания исследований на основании материала которых эти шкалы были выведены. Отличительной чертой является внимание, уделенное анатомической характеристике изменений коронарных артерий с использованием шкалы SYNTAX, а также инкорпорирующей эту шкалу системе оценки риска SYNTAX-2, включающей ряд клинических параметров. В то же время авторы, очевидно, сознательно, не привлекают в качестве способа характеристики риска многососудистой ЧКВ метод оценки функциональной значимости стенозов (измерение фракционного резерва кровотока). Значительное внимание уделено проблеме оптимальной продолжительности двойной антитромбоциттарной терапии (ДАТТ) после ЧКВ, применяемой для снижения риска прежде всего тромбоза стентов. Эта проблема как всегда включает обсуждение совпадения факторов ишемического риска и риска кровотечений. Любопытно, что даже многососудистое поражение, отнесённое авторами к фактору риска только ишемических событий (табл. 2), выраженное как высокий индекс SYN-

TAX, согласно их же тексту, также ассоциируется с риском кровотечений. Как средство «упрощения принятия решения о продлении ДАТТ» авторы приводят шкалу DAPT, выведенную на материале исследования Dual AntiPlatelet Therapy — основного исследования, обосновавшего целесообразность длительной ДАТТ.

### СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ И ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Авторы напоминают читателю о важной роли фибрилляции предсердий (ФП) как причины тромбоза левого предсердия и последующих эмболических инсультов. Отметив определенные ограничения антикоагулянтной терапии варфарином, они излагают содержание основных РКИ, установивших преимущество антикоагулянтов, все еще называемых «новыми»: дабигатрана, ривароксабана и апиксабана.

Задавшись вопросом, «какова же ситуация в реальной клинической практике», они излагают результаты ряда регистров и крупных «наблюдательных», в т. ч. и проспективных сравнительных исследований. Отчасти именно эти исследования упоминались в предшествовавшем документе группы экспертов «Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий». Например, исследование на основе данных датских регистров пациентов и выписанных рецептов (Gorst-Rasmussen A et al. *Pharmacoeconom Drug Saf*, 2016; 25: 1236). Один из результатов этого исследования, посвященного сравнению эффективности и безопасности ривароксабана, варфарина и дабигатрана при ФП, сформулирован его авторами следующим образом: «Ривароксабан ассоциировался с такой же или более низкой частотой инсультов, но с более высокой частотой кровотечений и смертностью». Далее следует разъяснение наиболее вероятной причины обнаруженного факта, которое, кстати, авторы комментируемой статьи в этом номере «Атеротромбоза» не приводят. Правда, они все же пишут, что «по результатам опубликованных в настоящее время работ можно сделать вывод о том, что данные, полученные в реальной клинической практике, сходны с результатами клинических испытаний».

### ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ОСНОВЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ СРЕДСТВ

Подчеркнута актуальность проблемы. Отмечена важность немедикаментозных методов вторичной профилактики. Дана характеристика типов инсульта, после которых антитромбоциттарная терапия должна играть ведущую роль, т. к. эффективность ее длительного применения («снижение риска повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти»), безусловно, доказана.

Дана характеристика основных антитромбоциттарных средств, приведена доказательная база, обосновывающая целесообразность их применения (или неприменения — как, например, тикагрелора) во вторичной профилактике ишемического инсульта. Приводятся положения основных рекомендаций — руководство по выбору антиагреганта или комбинации этих агентов. В заключение приводится мнение автора о сравнительной эффективности антитромбоциттарных агентов, отметившего некоторые преи-

мущества клопидогрела по сравнению с комбинацией дипиридамола длительного высвобождения и ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одной АСК.

**«НЕПОТЕРЯННОЕ ВРЕМЯ» В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ**

Авторы суммируют накопившиеся в последнее время данные длительного наблюдения пациентов — участников некоторых ранних РКИ статинов в первичной профилактике атеросклеротических заболеваний (АЗ), свидетельствующих о длительном сохранении их положительного эффекта. Эти данные подтверждают положения ряда руководств о целесообразности более широкого использования статинов в первичной профилактике.

Руководство Американской коллегии кардиологов (АКК) и Американской ассоциации сердца (ААС) предлагает в основу выбора метода первичной профилактики, в т. ч. применения статинов, положить расчет 10-летнего риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ). При риске  $\geq 7,5\%$  показана терапия статином умеренной или высокой интенсивности, при риске 5–7,5% — умеренной интенсивности. Отдельно рассматриваются состояния с очень высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и диабетом. Терапия высокой интенсивности приводит к снижению уровня ХС ЛНП на 50% или более (аторвастатин 40) 80 мг, розувастатин 20 (40) мг); терапия умеренной интенсивности — к снижению уровня ХС ЛНП на 30–50% или более (аторвастатин 10 (20) мг, розувастатин (5) 10 мг, симвастатин 20–40 мг, правастатин 40 (80) мг, ловастатин 40 мг, питавастатин 2–4 мг); терапия низкой интенсивности — к снижению уровня ХС ЛНП  $< 30\%$ .

Существуют опасения, что расчет однолетнего риска АССЗ по алгоритму АКК/ААС чрезмерно расширяет круг кандидатов на применение статинов. P. Ridker предложил ограничить этот круг, дополнив алгоритм ответом да/нет на вопрос о соответствии характеристик пациента критериям включения в известное РКИ статина по первичной профилактике АССЗ. Он высказал надежду на то, «что АСС/АНА перекалибрует существующий калькулятор риска, чтобы избежать переоценки 10-летнего риска». Но этого не произошло.

Приведенные рассуждения относятся к заключению комментируемой статьи, содержащему положение о том, что в контексте первичной профилактики розувастатин остается препаратом первого ряда. С этим можно согласиться, если считать, что в зависимости от исходного риска и с учетом дозы в этом первом ряду находится и менее дорогостоящие аторвастатин, симвастатин и даже (см. соответствующую статью в этом номере) питавастатин.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПИТАВАСТАТИНА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ОПТИМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗЫ И РИСКА**

Питавастатин появился уже достаточно давно, но, наверное, сравнительно мало известен. Больше всего с ним знакомы участники проводившегося и в России сравнительного исследования с аторвастатином. В отличие от лова-, симва-, аторва- и розувастатина за питавастатином не стоит успешного испытания влияния на клинические исходы. За ним только довольно благоприятное, хотя и умеренное действие на липиды и липопротеины крови. Среди его липидных эффектов можно выделить повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Во всяком случае, препарату приходится искать свою нишу. В настоящее время, когда, с одной стороны, по разным причинам привлечено внимание к проблеме плохой переносимости статинов, с другой — существенно расширился контингент людей, которым, согласно некоторым рекомендациям, показан прием статинов, эта задача облегчилась. Питавастатин может быть статином второго ряда у «не переносящих» первично назначенный статин. Кроме того, он может использоваться у пациентов не очень высокого риска, которым тем не менее показан статин, но не самый активный и не в высокой дозе. Авторы публикуемой статьи, освещая вопросы применения препарата, намного шире, чем это заявлено в ее названии, все же сосредоточивают внимание на его эффективности у пожилых людей. Правда, они вынуждены отметить, что «в целом не так много доказательной информации о применении питавастатина у лиц пожилого возраста».

**ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ИЗ СЕРИИ ВОПРОСОВ И ОТВЕТОВ О ПРИМЕНЕНИИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, В ЧАСТНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ)**

Как обычно, номер закрывает подборка ответов на вопросы о безопасности и эффективности антитромботической терапии, порожденные клинической практикой. Среди них есть и следующий вопрос: «В последний год был опубликован ряд исследований, посвященных изучению НОАК у больных ФП в реальной клинической практике, результаты которых существенно отличаются от результатов эффективности и безопасности НОАК в сравнении с варфарином, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Можно ли на их основании менять наше представление об эффективности и безопасности препарата, основанное на результатах РКИ?»

Ответ на этот вопрос практически является извлечением из уже прокомментированного документа «Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий». Соответственно, читателю надо обратиться к комментарию к данному документу.





## ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

# СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

**А.А. КАЛЕМБЕРГ**, к.м.н., **К.В. ДАВТЯН**, д.м.н., **Г.Ю. СИМОНЯН**, **В.С. ШАТАХЦЯН**,  
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины» Минздрава России

**Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из самых частых нарушений ритма сердца, встречающееся в клинической практике врача [1]. Каждый пятый инсульт является осложнением данного заболевания и чаще, чем при инсультах другой этиологии становится фатальным или приводит к длительной недееспособности и инвалидизации [2].**

---

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, тромбоемболические осложнения, профилактика, непрямые антикоагулянты, прямые антикоагулянты

---

**Т**радиционная тактика ведения пациентов с ФП — назначение постоянного приема не прямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) для снижения риска тромбоемболических осложнений. Появление новых препаратов с прямым антикоагулянтным действием существенно расширило фармакологический спектр анти тромботического лечения [3–5].

Несмотря на доказанную эффективность применения варфарина и его аналогов, большое количество пациентов отказываются от приема терапии или прекращают ее вскоре после начала. Одной из основных причин назначения врачом антикоагулянтной терапии (АКТ) или отказа пациента от ее приема является угроза кровотечений. Риск кровотечений растет с увеличением тромбоемболического риска, поскольку суммирующие факторы шкал частично перекликаются. Это существенно затрудняет прием терапии, осо-

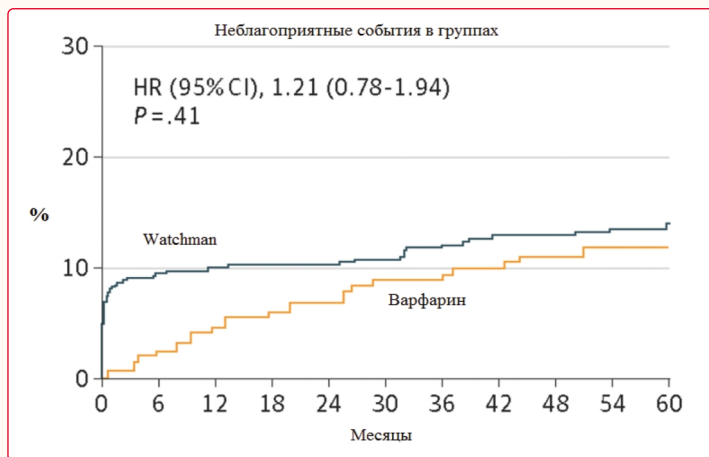
бенно у пожилых пациентов. Прием антиагрегантной терапии из-за сопутствующих клинических показаний (острый коронарный синдром, ангиопластика сосудов и др.) значительно усугубляет риск кровотечений у пациентов с ФП [6]. Особую категорию составляют пациенты, перенесшие интракраниальное кровотечение. Около 12–14% всех геморрагических инсультов происходит на фоне приема АКТ [7, 8], а последующее возобновление ее приема увеличивает риск повторного события в три раза [9]. В целом назначение АКТ является крайне сложным решением для врача и пациента, даже в странах с высоким уровнем медицинской помощи. В Российской Федерации на примере регистра «РЕКВАЗА» частота назначения АКТ пациентам с ФП в первичном амбулаторном звене не превышала 4,2%, а достижение и удержание целевого уровня МНО у принимающих антагонист витамина К составляли 26,7%. Одной из основных причин,

влияющих на нежелание назначать АКТ, является низкий уровень осведомленности медицинского персонала об алгоритмах стратификации риска развития инсульта, системных эмболий и кровотечений у больных с ФП [10]. В условиях роста количества антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов, зарекомендовавших себя в «узких» клинических ситуациях, казалось, что проведение антитромботической терапии будет упрощаться для врача и пациента. Однако на деле прогрессивно усложняются схемы назначения препаратов, их комбинирования и экстренного выведения из крови, что потребовало появления, помимо рекомендаций по диагностике и лечению ФП, отдельного документа по практическому использованию НОАК [11]. Внедрение в клиническую практику прямых антикоагулянтов увеличило эффективность и безопасность профилактики тромботических осложнений, но не расширило существующие рамки ее применения. Следует отметить, что в вышеуказанном руководстве более 40 раз используется

фраза «Нет данных» или синонимичное словосочетание. Наиболее сложные клинические ситуации по-прежнему остаются с рекомендацией индивидуального подхода. Это, безусловно, еще больше усложняет принятие решения, и здесь следует заметить, что, по существу, варфарин остался препаратом с наиболее широким клиническим спектром применения. На этом фоне контроль МНО уже перестает казаться неудобством.

Появление различных данных о том, что до 90% тромбов, образующихся в полости левого предсердия, локализируются в его ушке [12], и, соответственно, появление технологии, пре-

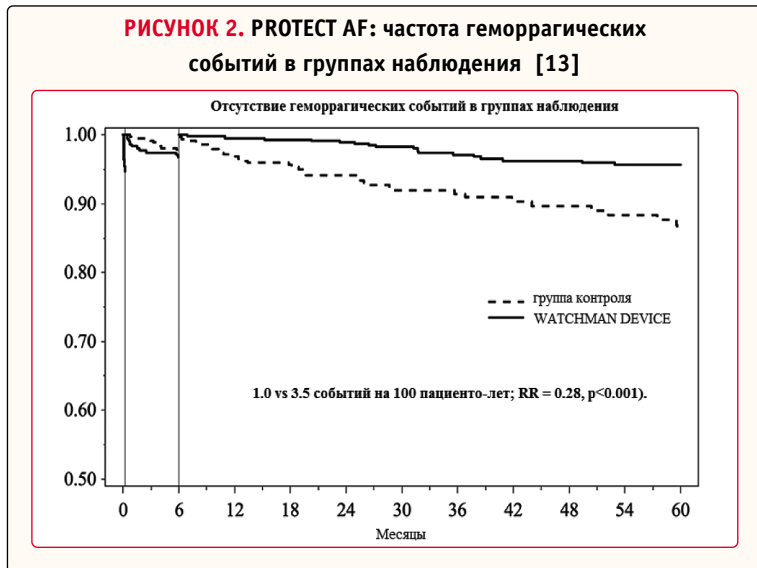
**РИСУНОК 1. PROTECT AF: результаты 5 лет наблюдения групп пациентов [13]**



**ТАБЛИЦА 1. PROTECT AF: результаты 5 лет наблюдения групп пациентов**

	Частота событий		ОШ (95% CrI)
	Watchman	Варфарин	
Первичная конечная точка	2,2	3,7	0,61 (0,42; 1,07)
Инсульт	1,5	2,2	0,68 (0,42; 1,37)
Сердечно-сосудистая смерть или смерть от неустановленной причины	1,0	2,3	0,44 (0,26; 0,90)

**РИСУНОК 2. PROTECT AF: частота геморрагических событий в группах наблюдения [13]**



пятствующей в нем тромбообразованию, привлекли огромное внимание специалистов.

Понимание того, что попытки оптимизировать подход к системной гипокоагуляции, т. е. АКТ, так или иначе будут упираться в проблему кровотечений, заранее выдало «кредит доверия» многих врачей локальному решению проблемы тромбоэмболических осложнений ФП. Несмотря на наличие только одного окклюзирующего устройства, прошедшего два рандомизированных исследования и получившего рекомендацию IIb, суммарное количество окклюзий ушка левого предсердия (УЛП) уже давно исчисляется десятками тысяч, в первую очередь в странах ЕС. И здесь является очевидным то, что скорее сложности применения АКТ привели к популяризации эндоваскулярного подхода, нежели собственно его успех. Окклюдер УЛП Watchman device (WD) на сегодняшний момент является единственным устройством, имеющим доказательную базу в виде рандомизированного исследования PROTECT AF [13]. Включение пациентов с умеренным и высоким риском тромбоэмболи-

ческих осложнений ФП и отсутствием противопоказаний к АКТ в группы окклюзии УЛП и консервативного лечения варфарином ожидаемо привело к достоверно более высокому числу неблагоприятных событий в первые годы наблюдения в группе эндоваскулярного лечения (рис. 1).

Периоперационные риски, в первую очередь связанные непосредственно с имплантацией устройства, привели к

негативным откликам о методе. Однако последующее наблюдение пациентов показало достоверное снижение общей смертности в группе окклюзии УЛП (табл. 1) за счет снижения риска фатальных кровотечений (рис. 2).

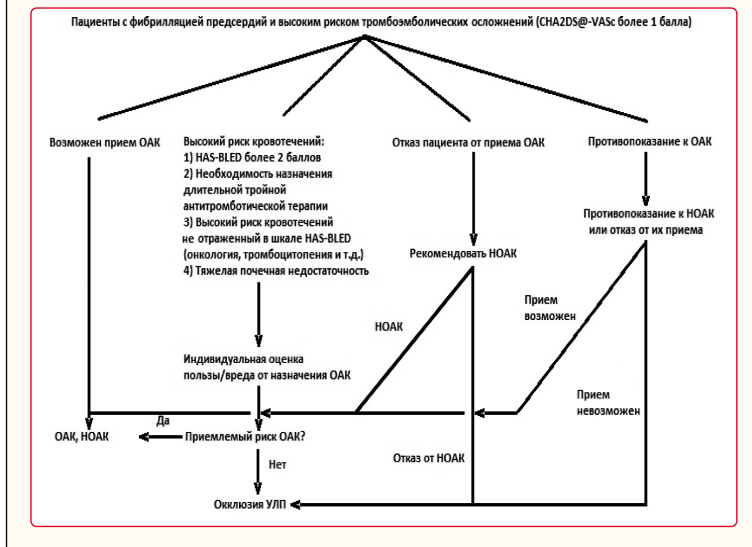
С учетом значительного количества осложнений, связанных с процедурой, использование устройства как прямой альтернативы АКТ не получило одобрения. Однако Европейским обществом кардиологов было решено, что у пациентов с невозможностью консервативной профилактики ишемического инсульта можно рекомендовать окклюзию УЛП. В 2014 г. был опубликован документ специалистов EHRA/PCI, регламентирующий отбор пациентов для выполнения эндоваскулярной окклюзии УЛП [14] (рис. 3), тактику операционного лечения и послеоперационное ведение, включающее в себя схемы временного антитромботического сопровождения.

В дальнейшем увеличение числа имплантаций окклюзирующих устройств привело к появлению регистров, основная цель которых заключалась в отображении риска операцион-

ных осложнений, поскольку именно данные о безопасности окклюзии в исследовании PROTECT AF не позволили более широко рекомендовать этот метод лечения.

В январе 2016 г. были опубликованы результаты оперативных вмешательств в 47 центрах из 13 стран, включающие 1 025 пациентов (нерандомизированное проспективное исследование EWOLUTION registry) [15]. Срок наблюдения составил 30 дней с

**РИСУНОК 3. Экспертный консенсус EHRA/PCI по отбору пациентов для выполнения окклюзии УЛП [14]**



**ТАБЛИЦА 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании PROTECT AF и регистре EWOLUTION**

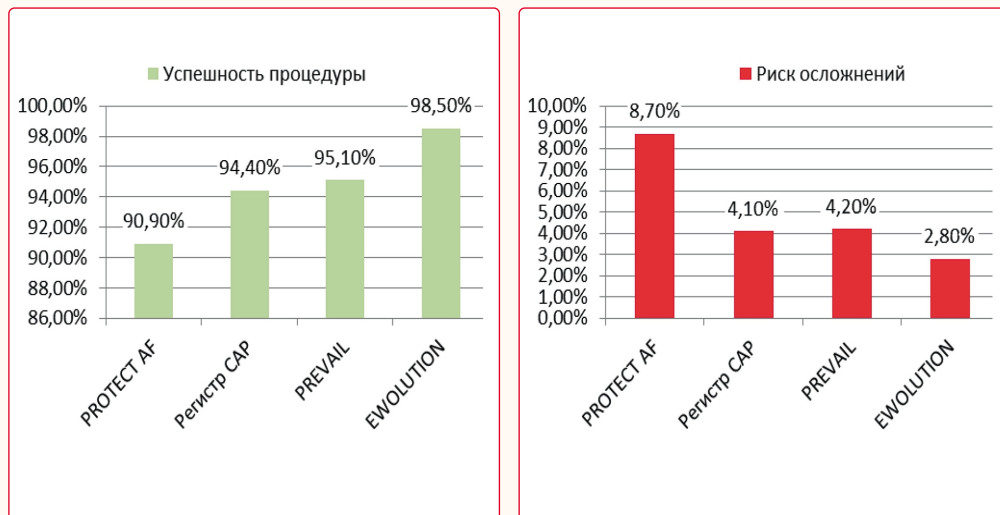
	PROTECT AF Группа устройства	EWOLUTION
Возраст	71,7 ± 8,8	73 ± 9
Женский пол	29,6% (137/463)	40,1% (519/1021)
CHA2DS2	2,2 ± 1,2	2,8 ± 1,3
HAS-BLED	Н/д	2,3 ± 1,2
Противопоказание к АКТ	0% (критерий невключения)	61,8% (627/1014)
Принимали АКТ на момент включения в исследование	96,7% (429/463)	31,1% (314/1014)
ТИА/инсульт в анамнезе	17,7% (82/463)	30,4% (308/1014)
Геморрагический инсульт в анамнезе	Н/д	15,0% (152/1014)
Большое кровотечение в анамнезе	Н/д	31,2% (316/1013)
ХСН	26,8% (124/463)	34,2% (347/1014)

момента имплантации устройства Watchman device. Отличительной особенностью данного исследования является тяжесть включенных в него пациентов (в сравнении с исследованием

PROTECT AF), что теоретически должно было увеличить риски оперативного вмешательства и, как следствие, повысить число периоперационных осложнений, но этого не произошло.



**РИСУНОК 4. Успешность имплантации окклюзирующего устройства и риск осложнений, ассоциированных с процедурой, в течение 7 суток [15]**



Процедура была успешно проведена в 98,5% случаев (рис. 4). Количество осложнений в интраоперационном периоде и в течение 7 сут после вмешательства составило 2,8% (рис. 4), что показало значительное повышение безопасности процедуры в сравнении с таковой в исследовании PROTECT AF и других регистрах имплантации устройства Watchman device. С учетом наличия предыдущего опыта окклюзии УЛП в большинстве из включенных центров это наглядно подтверждает значимость опыта интервенционной команды в обеспечении эффективности и безопасности данной методики.

Наиболее частым осложнением окклюзии УЛП является перфорация, что приводит к тампонаде сердца (табл. 3). Значительная часть кровотечений в полость перикарда разрешалась путем закрытого дренирования, что не приводило к тяжелым инвалидизирующим последствиям и позволяло завершить процедуру окклюзии. Как было отмечено вы-

ше, частота данного осложнения наиболее выражено снижалась с увеличением опыта хирурга, что отразилось в последующих регистрах имплантации.

Экономическая эффективность процедуры окклюзии УЛП длительное время оставалась неясной. Высокая стоимость устройства, а также необходимость в многочисленных инструментальных исследованиях не только в период госпитализации пациента, но и при последующем амбулаторном наблюдении значительно увеличивали затраты в краткосрочной перспективе. Однако со временем снижение числа госпитализаций, инвалидизаций от тромбоэмболических и геморрагических факторов, а также уменьшение затрат на лекарственные препараты приводили к эквивалентности стоимости лечения фармакологическому подходу через 5–8,5 года с момента процедуры [17]. При этом наиболее быстрая экономическая эквивалентность (5–6 лет) достигалась при сравнении с НОАК

**ТАБЛИЦА 3. Риск осложнений вмешательства  
в исследованиях/регистрах PROTECT AF, CAP, PREVAIL [16]**

	PROTECT AF	CAP	PREVAIL	p
Всего осложнений (первые 7 суток)	8,7	4,2	4,5	0,004
Гемоперикард, исход — открытое дренирование	1,6	0,2	0,4	0,03
Гемоперикард, исход — закрытое дренирование	2,4	1,2	1,5	0,318
Инсульт	1,1	0,0	0,7	0,02
Дислокация устройства	0,4	0,2	0,7	0,368

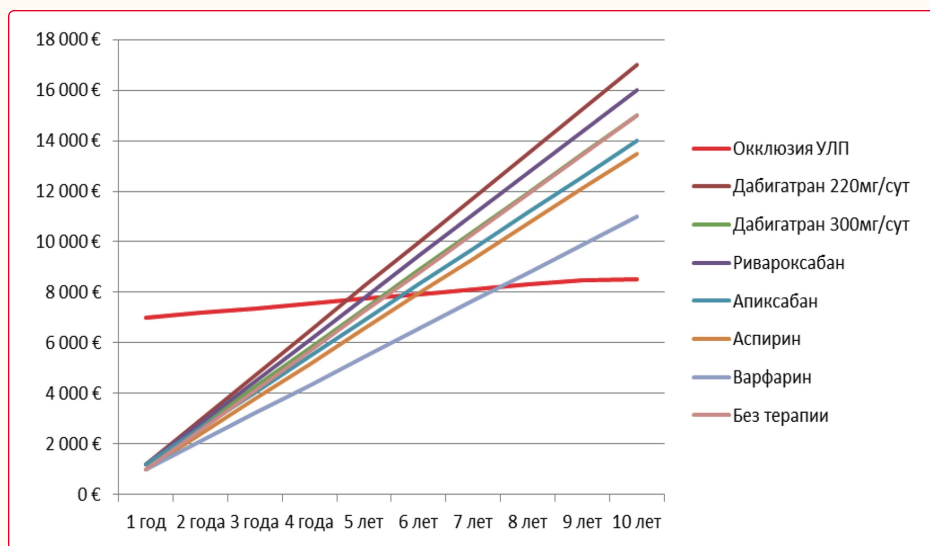
(дабигатран 110 мг 2 р/сут и ривароксабан).

Данные расчеты актуальны в странах ЕС (рис. 5) и, вероятно, значительно отличаются в условиях медицинского обслуживания в РФ.

Таким образом, хирургическая тактика профилактики тромбоэмболических осложнений остается одним из наиболее перспективных направлений развития медицинской

помощи пациентам с ФП. Ограниченная доказательная база в настоящий момент препятствует более широкому ее распространению в клинической практике, однако накопленный опыт уже позволяет значительному числу центров использовать эту тактику как основную в условиях ограничений консервативной терапии. Совершенствование методов

**РИСУНОК 5. Экономическая эффективность стратегий профилактики  
тромбоэмболических осложнений ФП (Великобритания) [17]**



тренинга начинающих специалистов в области эндоваскулярных вмешательств и модернизация окклюзирующих устройств в будущем ожидаемо приведут к еще более значительному повышению безопасности хирургического

лечения и предоставят возможность пациентам с ФП самостоятельно выбирать приоритетный для них способ лечения.



## ИСТОЧНИКИ

- Wyndham CR. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Tex Heart Inst J*, 2000, 27(3): 257-67.
- Stewart S, Yart CL, Hole DJ, VcVurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Yearb*, 2001, 86: 516-521.
- Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M et al. Apixaban in Compared with Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the ARISTOTLE Trial. *Circulation*, 2015, 132: 624-632.
- Ezekowitz MD, Parise H, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Clemens A et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LYw trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12, Supplement): A325.
- Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3377-3385.
- Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G et al. Neworal anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1670-1680.
- Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost*, 2014, 111: 789-797.
- Bronnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GY. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest*, 2015, 147: 1651-1658.
- Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2002, 59: 205-209.
- Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., Комков Д.С., Юсова И.А. Что думают и знают врачи об антитромботической терапии при фибрилляции предсердий? *Кардиология*, 2014, 10.
- Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. doi:10.1093/eurpace/euv309. Published August 31, 2015.
- Blackshear J, Odell J. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61: 755-759.
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2014, 312(19): 1988-1998. doi:10.1001/jama.2014.15192.
- EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2014. 10-online publish-ahead-of-print August 2014.
- Boersma LVA, Schmidt B et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv730.
- Holmes DR, Kar S, Price MJ et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy: The PREVAIL Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029.
- Sandeep Panikker, Joanne Lord, et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real world experience relative to oral anticoagulation. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehw048.

# ИННОВАЦИЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ — РИОЦИГУАТ

И.Н. ТАРАН, Т.В. МАРТЫНЮК, д.м.н.,

С.Н. НАКОНЕЧНИКОВ, д.м.н., профессор, И.Е. ЧАЗОВА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ,

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная тромбэндотерэктомия, оксид азота, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, риоцигуат

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) часто диагностируется на поздней стадии заболевания при низком функциональном классе легочной гипертензии III или IV (ВОЗ), приводит к тяжелой правожелудочковой недостаточности и летальному исходу. «Золотым стандартом» лечения пациентов с ХТЭЛГ является легочная тромбэндотерэктомия (ЛТЭЭ). После оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации правого желудочка. Однако до 40% пациентов считаются технически неоперабельными, и у 17—31% пациентов развивается персистирующая или рецидивирующая легочная гипертензия после проведенной ЛТЭЭ. Современные исследования направлены на изучение фундаментальных терапевтических мишеней и создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени. Нарушение продукции оксида азота играет важную роль в патогенезе ХТЭЛГ, что обусловлено мощным вазодилатирующим действием, цитопротективным, антипролиферативным, противовоспалительным и антиагрегационным эффектами. Риоцигуат — первый представитель нового класса лекарственных препаратов — стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (pGC). Риоцигуат доказал эффективность во II фазе клинических исследований. В исследовании CHEST-1 (The Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase — Stimulator Trial) III фазы участвовал 261 пациент с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ, ранее не получавших ЛАГ-специфические препараты.

Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) к 16-й нед. увеличилась в среднем на 39 м в группе риоцигуата по сравнению с снижением в среднем на 6 м в группе плацебо. Отмечалось значительное снижение NT-proBNP по сравнению с исходными данными (плацебо-корректируемые средние значения -444 пг/мл, 95% ДИ -843 до -45). Статистически значимое снижение ЛСС (-246  $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ) было выявлено в группе риоцигуата по сравнению с плацебо. 237 пациентов, завершивших участие в исследовании CHEST-1, были включены в длительное исследование CHEST-2. К 12-й нед. у 129 пациентов наблюдался прирост Д6МХ, в среднем составивший 63 м ( $\pm 64$  м) от исходных значений исследования CHEST-1. К 1-му году исследования CHEST-2 Д6МХ увеличилась до  $+59 \pm 58$  м в группе пациентов, ранее принимавших риоцигуат ( $n = 114$ ),  $+37 \pm 69$  м у пациентов, ранее находившихся в группе плацебо ( $n = 58$ ). К 1-му году ФК улучшился/стабилизировался/ухудшился у 50/45/4% пациентов в бывшей группе риоцигуата ( $n = 117$ ) и 39/59/2% соответственно у пациентов в бывшей группе плацебо ( $n = 59$ ). Выживаемость больных к 1 году наблюдения составила 97%, и уровень пациентов без клинического ухудшения составил 88%. Ко 2-му году наблюдения в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходными данными CHEST-1 наблюдалось увеличение среднего значения  $\pm$  СО Д6МХ на  $+50 \pm 68$  м ( $n = 162$ ). Ко 2-му году наблюдения ФК по ВОЗ улучшился/стабилизировался/ухудшился у 39/58/3% пациентов ( $n = 172$ ; март 2014 г.). Ко 2-му году выживаемость составила 93%, у 15 пациентов (10%) была начата комбинированная ЛАГ-специфическая терапия.



**Х**роническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является заболеванием, которое часто диагностируется на поздней стадии с низким функциональным классом (ФК) легочной гипертензии III или IV (ВОЗ) и приводит к тяжелой правожелудочковой недостаточности. 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 артерии эластического типа (легочный ствол; долевыe, 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 вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование дистальных легочных сосудов [1].

В результате реакции легочных артерий на эмбол и выделения биологически активных веществ происходит повреждение эндотелия сосудов с последующей гиперпродукцией вазоконстрикторных и прокоагулянтных веществ. Кроме того, такие факторы, как аномальный фибриноген, иммунологические, воспалительные или инфекционные механизмы, могут выступать триггерами патологического ремоделирования крупных и мелких легочных сосудов. В дальнейшем прогрессирование изменений сосудистой стенки и формирование ЛГ могут способствовать тромбообра-

зованию *in situ* [4]. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становятся тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и сердечная недостаточность. В отличие от острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения легочных сосудов [5].

При изучении коагуляционных изменений волчаночный антикоагулянт обнаруживается примерно у 10% пациентов, у 20% выявляются антифосфолипидные антитела. У 39% пациентов с ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII — белка, связанного как с первичной, так и с повторной венозной тромбоэмболией [1, 3].

Верификация диагноза ХТЭЛГ основана на выявлении прекапиллярной ЛГ (среднее давление в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии  $\leq 15$  мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)  $> 2$  единиц по Вуду) у больных с множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (основной, долевой, сегментарной, субсегментарной) [6].

По данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких при ХТЭЛГ обнаруживаются дефекты перфузии в долевыx и сегментарных зонах при отсутствии нарушений вентилиации. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии с ангиопульмонографией (МСКТ) для ХТЭЛГ характерны поражения легочных артерий в виде хронических тотальных окклюзий (мешотчатые и клиновидные поражения), кольцевидных стенозов, внутрисосудистых структур в виде мембран и перемычек. В современной классификации ЛГ ХТЭЛГ, наряду с другими обструкциями легочной артерии (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы), представляет группу IV [1].

Частота развития ЛГ после перенесенной острой ТЭЛА варьируется от 0,1 до 0,5%. Считается, что ХТЭЛГ является часто встречающейся формой заболевания. Тем не менее истинную распространенность определить достаточно сложно, поскольку до 60% больных могут не иметь в анамнезе перенесенной острой ТЭЛА или тромбоза глубоких вен нижних конечностей [7].

Оптимальное медикаментозное лечение для пациентов с ХТЭЛГ включает антикоагулянты и диуретики, кислородотерапию в случае сердечной недостаточности или гипоксемии. Пожизненная антикоагулянтная терапия рекомендована даже после тромбэндартерэктомии, однако нет данных об эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов. Хотя не существует общепринятого решения, но рутинная постановка кава-фильтра не оправданна согласно полученным данным.

Решение о хирургической тактике ведения пациента с ХТЭЛГ или патогенетической медикаментозной терапии должно приниматься экспертным центром на основе междисциплинарного обсуждения среди кардиологов, радиологов, хирургов-экспертов. Тромбэндартерэктомия из легочных артерий (ЛТЭЭ) является методом выбора для таких пациентов, т. к. это потенциально радикальный метод лечения [3, 8]. Как правило, пациент не должен считаться неоперабельным, пока не получено заключение хирурга-эксперта. Экспертным считается центр, выполняющий как минимум 20 ЛТЭЭ в год с летальностью менее 10% [3].

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., со-

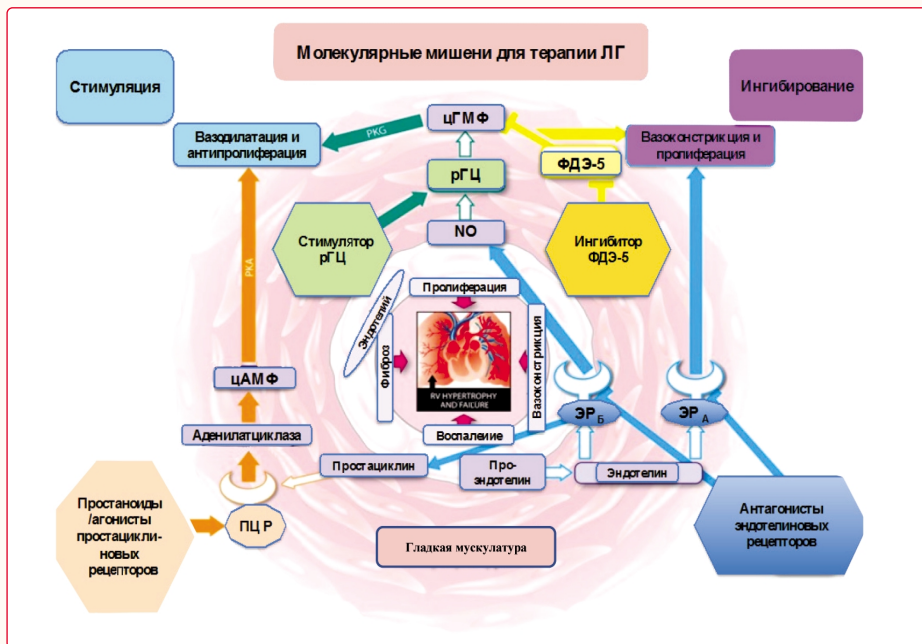
ставляет 50%, а при уровне 41–50 мм рт. ст. и более 50 мм рт. ст. — 20 и 5% соответственно [4, 8]. Однако до 40% пациентов считаются технически неоперабельными, и у 17–31% пациентов развивается персистирующая или рецидивирующая ЛГ после проведенной ЛТЭЭ [9–11].

У 20–50% пациентов 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 заболеваниях 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 [4].

Одним из альтернативных хирургических методов лечения ХТЭЛГ при невозможности выполнения ЛТЭЭ является баллонная ангиопластика [6].

Еще в 1973 г. Мозер и Браунвальд обнаружили, что в дистальных легочных артериях развивается микроваскулопатия, аналогичная изменениям при идиопатической легочной гипертензии: гипертрофия меди, пролиферация интимы, тромботические и плексиформные изменения мелких артерий и артериол [12]. Таким образом, микрососудистое поражение легочного русла при ХТЭЛГ может быть основанием для использования препаратов, одобренных для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Проведенные рандомизированные исследования имеют доказательства улучшения ФК и гемодинамических параметров у пациентов с ХТЭЛГ. Медикаментозная терапия показана пациентам с техниче-

**РИСУНОК 1. Молекулярные мишени для терапии ЛГ (на основе Humbert M, Ghofrani H-A. Thorax, 2016, 71: 73-83. DOI: 10.1136/troraxjnl-2015-207170)**



ски неоперабельной формой заболевания или имеющим высокий периоперационный риск. Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после выполненной операции ЛТЭЭ могут также являться кандидатами для медикаментозного лечения. Однако использование медикаментозной терапии у операбельных пациентов с тяжелой гемодинамикой в качестве подготовки к проведению ЛТЭЭ пока не поддерживается научными доказательствами [3, 6].

Интенсивные исследования в области ХТЭЛГ, проведенные за последнюю четверть века, позволили улучшить возможности лечения и контролировать течение этого заболевания с помощью протаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) — препаратов, используемых для лечения как ЛАГ, так и ХТЭЛГ.

При выборе медикаментозной тактики ведения пациента мишенями при ХТЭЛГ являются дефицит оксида азота (NO) и простациклина, а также повышенная продукция эндотелина-1 [2]. Нарушение продукции NO играет важную роль в патогенезе ХТЭЛГ. Эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой NO-синтазы. Под действием фермента NO-синтазы (NOS), представленной в организме тремя изоформами: NOS-1 — нейрональной или мозговой, NOS-2 — индуцируемой (i-NOS) или макрофагальной (mNOS), NOS-3 — eNOS, происходит окисление L-аргинина до L-цитруллина, NO и воды. Молекулярные мишени для терапии ЛГ представлены на *рисунке 1*.

Образование NO определяется многочисленными факторами: экспрессией гена NO-синтазы, уровнем активности NO-синтазы и фосфодиэстеразы (ФДЭ), обеспечивающих ре-

гуляцию продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), и постсинтетическим окислением NO. Таким образом, для лечения ХТЭЛГ возможно использование субстрата для синтеза NO — L-аргинина, применение ингаляционного NO, ИФДЭ-5, генотерапии и т. д. [3]. NO регулирует вазодилатацию легочных сосудов, активируя растворимую гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках резистивных сосудов (артерии, артериолы), повышая уровень цГМФ, который запускает каскад реакций, в конечном счете приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. В условиях эксперимента NO подавляет адгезию, а также спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, что сопровождается увеличением времени кровотечения. Не менее важным свойством NO является его цитопротективное действие за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы).

При ХТЭЛГ обнаруживается сниженный уровень цГМФ в легочных сосудах за счет снижения активации рГЦ — димерного, гем-содержащего, чувствительного к окислительно-восстановительным реакциям фермента, который катализирует синтез вторичного мессенджера NO-цГМФ. цГМФ обладает рядом биологических эффектов, а именно вазорелаксацией и ингибированием фиброза, пролиферативных процессов гладкомышечной стенки, апоптоза, процесса воспаления и агрегации тромбоцитов [13].

До недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на цепочку NO — рГЦ — цГМФ и замедление деградации цГМФ являлось использование ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), таких как силденафил. Клинические успехи, ассоциированные с применением ИФДЭ-5, привели к возникновению интереса к тестированию новых агентов, модулирующих связь NO, которые могут также успешно использоваться в клинической прак-

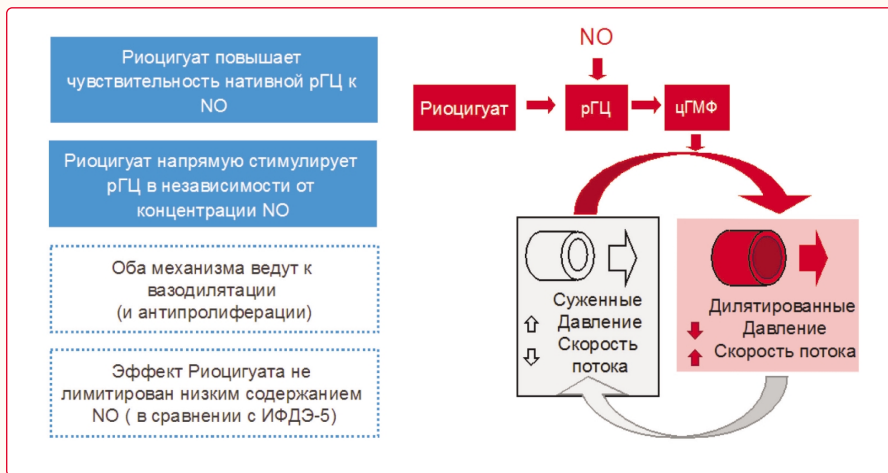
тике. В связи со значительным снижением продукции цГМФ в легочных сосудах пациенты с легочной артериальной гипертензией до 60% случаев недостаточно отвечают на терапию ИФДЭ-5 силденафилом [14]. Таким образом, возможность воздействия на рГЦ путем ее стимуляции и возникновение дальнейшей вазодилатации, антипролиферативного и антифиброзирующего эффекта явились весьма привлекательными факторами для более тщательного исследования данного механизма.

Прямая стимуляция рГЦ направлена на компенсацию сниженной биодоступности NO [15]. Было создано два разных класса агонистов гуанилатциклазы. Первый из них представлен стимуляторами гуанилатциклазы или гем-зависимыми активаторами (BAY 41-2272, BAY 41-8543, BAY 63-2521, риоцигуат), которые стимулируют нативный комплекс  $Fe^{2+}$ -гуанилатциклаза в синергизме с NO. Второй класс — это активаторы гуанилатциклазы или гем-независимые активаторы (BAY 58-2667, цинацигуат; HMR-1766, атацигуат). Они активируют  $Fe^{3+}$  или гем-свободную форму фермента, что обеспечивает дополнительный по отношению к NO эффект [15, 16]. Каждый из указанных классов лекарственных препаратов продемонстрировал позитивные эффекты на экспериментальных моделях ЛГ. Одни из первых стимуляторов рГЦ, такие как пиразолопиридин BAY 41-2272 и BAY 41-8543, продемонстрировали положительные эффекты на экспериментальных моделях ЛГ у крыс, но были ассоциированы с неблагоприятными свойствами фармакокинетики и метаболизма экспериментальных препаратов.

Риоцигуат — первый представитель нового класса лекарственных препаратов — стимуляторов рГЦ. Он сенситизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от ок-



**РИСУНОК 2. Риоцигуат: механизм действия [17, 18]**



сида азота [17, 18]. Наличие двойного действия за счет синергизма с эндогенным NO и NO-независимой стимуляции растворимой гуанилатциклазы, вероятно, будет являться залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ИФДЭ-5. Фармакологические эффекты последних зависят непосредственно от исходной экспрессии NO, которая при ХТЭЛГ угнетена.

Механизм действия риоцигуата представлен на *рисунке 2* [17, 18].

В экспериментальных исследованиях ЛГ с ангиопролиферативными изменениями была спровоцирована у крыс с помощью использования комбинации антагонистов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста SU5416 и гипоксии. Через 21 день крысам был инициирован риоцигуат в дозе 10 мг/кг/сут или силденафил 50 мг/кг/сут, принимаемый в течение 14 дней до момента проведения измерений контрольных показателей. Назначение риоцигуата или силденафила значительно снизило систолическое давление в правом желудочке. Риоцигуат, в

отличие от силденафила, заметно увеличил сердечный выброс в сравнении с плацебо ( $60,8 \pm 0,8$  мл/мин,  $p < 0,05$ ). Риоцигуат значительно уменьшил гипертрофию правого желудочка, в сравнении с силденафилом ( $0,55 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ) [18]. Также было продемонстрировано, что прямая фармакологическая стимуляция рГЦ с помощью BAU 41-2272 приводит к вазодилатации легочных сосудов у ягнят [19]; улучшению гемодинамики и структурных изменений, связанных с воздействием моноокроталина и гипоксии у крыс и мышей [20].

В многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании II фазы риоцигуат назначался в т.ч. больным ХТЭЛГ [21]. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы показана в *таблице 1*.

При назначении в течение 12 нед. риоцигуат улучшал переносимость физических нагрузок, ДбМХ и гемодинамические параметры [21]. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью при назначении препарата в дозах максимально до 2,5 мг 3 р./сут.

**ТАБЛИЦА 1. Риоцигуат улучшает дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы у больных ХТЭЛГ**

Группы больных	Исходная ДБМХ (95% ДИ), м	Прирост ДБМХ к 12-й неделе (95% ДИ), м
Все больные (n = 72)	359,0 (300,0—420,0)	Медиана +55 (20,0—107,0)***
Больные с ХТЭЛГ (n = 41)	390,0 (330,0—441,0)	+55 (17,0—105,0)***

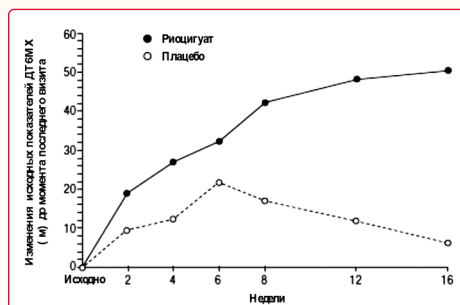
\*\*\*  $p < 0,0001$

Позитивные результаты II фазы клинических исследований с риоцигуатом явились предпосылкой для изучения препарата в III фазе исследований с целью оценки клинической эффективности данного препарата при ХТЭЛГ.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CHEST-1 (The Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase — Stimulator Trial 1) — исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии риоцигуатом у больных с неоперабельной формой ХТЭЛГ, или персистирующей, или рецидивирующей ЛГ после легочной эндартерэктомии, в котором были получены убедительные позитивные результаты. В III фазу CHEST-1 был включен 261 пациент с неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей формой ХТЭЛГ после ЛТЭЭ (28% больных). Ранее они не получали ЛАГ-специфические препараты. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1 для получения риоцигуата или плацебо.

Средний возраст пациентов составил 59 лет, 66% из них — женщины, 71% исследуемых — европеоидной расы. Большинство пациентов имели II (31%) или III (64%) ФК по ВОЗ и неоперабельную форму ХТЭЛГ (72% пациентов). К 16-й нед. наблюдения из исследования выбыли 18 пациентов. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 р./сут. Каждые 2 нед. в зависимости от уровня АД и симптоматики осуществлялась титрация дозы на 0,5 мг 3 р./сут до максимальной дозы — 2,5 мг х 3 р./сут.

**РИСУНОК 3. Сравнение средних значений ДБМХ с исходными показателями между пациентами групп плацебо и риоцигуата в CHEST-1**



Изменения ДБМХ по сравнению с исходными данными к 16-й нед. являлись первичной конечной точкой, а изменения ЛСС, уровня NT-proBNP, ФК по ВОЗ, времени до клинического ухудшения, оценка одышки по шкале Борга, вариабельность качества жизни и безопасности составляли вторичные точки.

ДБМХ к 16-й нед. увеличилась в среднем на 39 м в группе риоцигуата по сравнению с снижением в среднем на 6 м в группе плацебо (рис. 3). Риоцигуат продемонстрировал значительное улучшение уровня NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) и ФК по ВОЗ ( $p = 0,003$ ). Отмечалось значительное снижение уровня NT-proBNP по сравнению с исходными данными (плацебо-корректируемые средние значения -444 пг/мл, 95% ДИ -843 до -45).

Катетеризация правых отделов сердца была выполнена в начале и в конце исследования 233 пациентам. Статистически значимое снижение ЛСС ( $-246 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ) было выявлено в группе риоцигуата по сравнению с таковым в группе плацебо [22]. Улучшение других гемодинамических параметров, большинство из которых не являлись конечной точкой, представлено в *таблице 2*.

В целом 237 пациентов после завершения участия в исследовании CHEST-1 были включены в длительное исследование CHEST-2. В течение первых 8 нед. проводилась «слепая» титрация препарата, в последующем осуществлялось открытие терапии. Из 237 пациентов 182 принимали терапию в течение 336 дней. Исследовательские анализы первых 12 нед. CHEST-2 показали дополнительный прирост ДбМХ у группы пациентов, которая получала риоцигуат в CHEST-1.

К 12-й нед. исследования CHEST-2 у 129 пациентов наблюдался прирост ДбМХ, в среднем составивший  $+63 \text{ м} (\pm 64 \text{ м})$  от исходных значений в исследовании CHEST-1.

К 1-му году исследования CHEST-2 ДбМХ увеличилась до  $+59 \pm 58 \text{ м}$  в группе пациентов, ранее принимавших риоцигуат ( $n = 114$ ),  $+37 \pm 69 \text{ м}$  — у пациентов, ранее находившихся в группе плацебо ( $n = 58$ ), и  $+51 \pm 62 \text{ м}$  — в общей популяции ( $n = 172$ ) (*рис. 4*). В общей популяции среднее значение  $\pm \text{СО}$  ДбМХ было  $409 \pm 96 \text{ м}$  ( $n = 172$ ) к 1-му году наблюдения по сравнению с исходным  $351 \pm 78 \text{ м}$  ( $n = 237$ ) [23].

К 1-му году ФК по ВОЗ улучшился/стабилизировался/ухудшился у 50/45/4% пациентов соответственно в бывшей группе риоцигуата ( $n = 117$ ), у 39/59/2% пациентов соответственно в бывшей группе плацебо ( $n = 59$ ) и у 47/50/3% пациентов в общей популяции ( $n = 176$ ) (*рис. 4*). Пропорция пациентов из общей

**ТАБЛИЦА 2. Изменения гемодинамических параметров к 16-й неделе лечения в сравнении с исходными значениями в группах риоцигуата (2,5 мг х 3 р./сут) и плацебо в исследовании CHEST-1**

Параметры (ЕД)	Средняя динамика значений		95% ДИ
	риоцигуат	плацебо	
Давление заклинивания легочной артерии (мм рт. ст.)	0,59	0,18	[-0,36; 1,53]
Давление в правом предсердии (мм рт. ст.)	-1,04	-0,55	[-1,72; 0,62]
Систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	-6,84	0,95	[-10,88; 4,16]
Диастолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	-3,05	0,67	[-5,3; 1,95]
Среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	-4,31	0,76	[-6,75; 3,16]
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	-9,27	-0,29	[-11,83; 6,46]
Сатурация смешанной венозной крови (%)	2,95	-0,44	[1,46; 6,25]
Сердечный выброс (л/мин)	0,81	-0,03	[0,59; 1,12]
Сердечный индекс (л/мин/м <sup>2</sup> )	0,45	-0,01	[0,33; 0,62]
Легочное сосудистое сопротивление (дин*с*см <sup>-5</sup> )	-226	23,1	[-303; -190]
Индекс легочного сосудистого сопротивления (дин*с*см <sup>-5</sup> )	-397	48,3	[-554; -334]
Системное сосудистое сопротивление (дин*с*см <sup>-5</sup> )	-445	16,6	[-602; -354]
Индекс системного сосудистого сопротивления (дин*с*см <sup>-5</sup> )	-799	53,7	[-1141; -687]

группы с ФК по ВОЗ I/II/III/IV к 1-му году составила 14/54/31/1% (n = 177) соответственно по сравнению с исходными данными — 1/31/65/3% (n = 236).

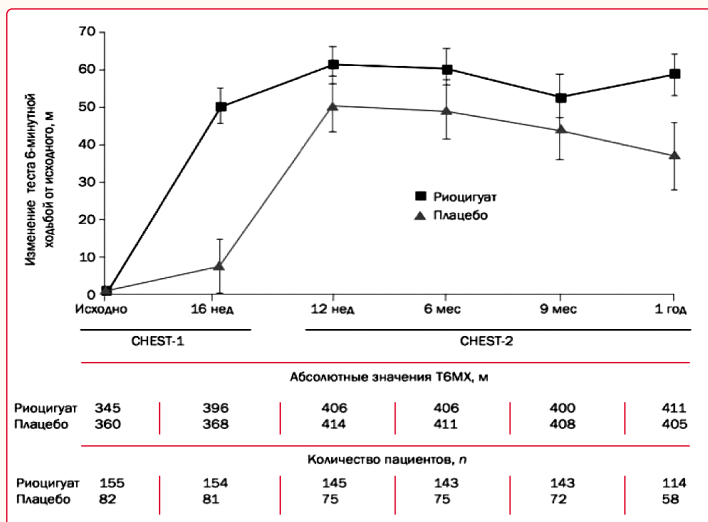
Непрерывное снижение уровня NT-proBNP в группе риоцигуата в исследовании CHEST-1 наблюдалось и к 1-му году исследования CHEST-2 (табл. 3). Пациенты из группы плацебо CHEST-1 показали схожие результаты после перевода на риоцигуат в исследовании CHEST-2. К концу 1-го года в общей популяции, уровень NT-proBNP

снизился на  $-416 \pm 1321$  пг/мл (n = 149) в сравнении с исходным уровнем (n = 204) [23].

Улучшение показателей шкалы одышки по Боргу наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 (n = 154), что поддерживалось к 12-й нед. CHEST-2 (n = 145) и к 1-му году лечения (n = 113). Пациенты в бывшей группе плацебо показали начальные изменения уже в конце исследования CHEST-1 (n = 81), с дальнейшим улучшением показателей после начала приема риоцигуата в исследовании CHEST-2 к 12-й нед. (n = 75) и 1-му году (n = 58) (табл. 3) [23–25].

Более того, улучшение данных шкалы Европейского опросника качества жизни наблюдалось в бывшей группе риоцигуата к концу CHEST-1 (n = 153) и продолжалось в CHEST-2 к 12-й нед. (n = 147) и 1-му году (n = 114). В то же время пациенты из группы плацебо не показали улучшение в течение исследования CHEST-1 (n = 80), но при этом продемонстрировали умеренную положительную динамику

**РИСУНОК 4. Средние изменения ДБМХ от исходного уровня у пациентов с ХТЭЛГ на фоне приема риоцигуата в исследованиях CHEST-1 и CHEST-2 [23]**



после начала приема риоцигуата в CHEST-2 к 12-й нед. (n = 76) и 1-му году (n = 59) (табл. 3).

Выживаемость больных к 1-му году наблюдения в исследовании CHEST-2 составила 97% (93% worst-case анализ), уровень пациентов без клинического ухудшения составил 88% (86% worst-case анализ) [23].

К марту 2014 г. 172 пациента находились на постоянном лечении риоцигуатом, 171 пациент принимал лечение более 2-х лет в рамках исследований CHEST-1 и CHEST-2, и 18 пациентов переключились на коммерческий препарат. За время наблюдения только 5% пациентов были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями (НЯ), что говорит о хорошей переносимости риоцигуата. Наиболее часто встречались такие НЯ, связанные с приемом препарата, как головокружение (11%), диспепсия (8%) и гипотония (5%). Было зарегистрировано 7 (3%) синкопальных состояний (серьезные НЯ), связанных с рио-



# Стимулятор



Научный прогресс для возвращения  
к полноценной жизни

**Адемпас**  
риоцигуат

**АДЕМПАС. Краткая инструкция.**

Международное непатентованное наименование: риоцигуат.  
**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ, в том числе неоперевальная ХТЭЛГ и 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 прогестинами), в том числе идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Способ применения и дозы:** Препарат Адемпас может приниматься одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Начало терапии: рекомендуемая начальная доза составляет 1,0 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в сутки с интервалом примерно 6–8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Поддерживающая доза: подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза Адемпаса составляет 7,5 мг. **Противопоказа-**

**ния:** повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амлинитрит) в любой лекарственной форме; одновременное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5, такими, как sildenafil, vardenafil, tadalafil, или с препаратами группы неселективных ингибиторов ФДЭ, такими как дилтиазем и теофиллин; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию;

у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелою обструкцию путей оттока из желудка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** Очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнт, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровоизлияние, носовое кровотечение, заложенность носа. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 30.03.2015. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию по подбору индивидуальной дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас.  
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилат циклаза.  
 Материал для специалистов здравоохранения.



**ТАБЛИЦА 3. Изменения исходных данных NT-proBNP, одышки по шкале Борга, шкалы Европейского опросника качества жизни и опросника качества жизни пациентов с ЛГ в течение CHEST-1 и CHEST-2**

CHEST-1 16-я неделя	Риоцигуат			Плацебо			Общая популяция
	CHEST-2 12-я неделя	CHEST-2 1 год	CHEST-1 16-я неделя	CHEST-2 12-я неделя	CHEST-2 1 год	CHEST-2 1 год	
NT-proBNP пг/мл	-475 ± 1 428 (134)	-316 ± 2 350 (130)	-375 ± 1182 (102)	+146 ± 709 (68)	-508 ± 1 137 (65)	-505 ± 1 591 (47)	-416 ± 1 321 (149)
Шкала одышки по Боргу <sup>#</sup>	-1,05 ± 2,26 (154)	-1,00 ± 2,36 (145)	-0,80 ± 2,41 (113)	-0,06 ± 2,15 (81)	-0,70 ± 1,93 (75)	-0,57 ± 1,98 (58)	-0,72 ± 2,27 (171)
Европейский опросник качества жизни <sup>¶</sup>	+0,10 ± 0,23 (152)	+0,13 ± 0,24 (146)	+0,12 ± 0,29 (113)	-0,03 ± 0,26 (79)	+0,07 ± 0,23 (75)	+0,01 ± 0,30 (58)	+0,08 ± 0,30 (171)
Опросник качества жи- зни пациен- тов с ЛГ <sup>+</sup>	-9,3 ± 16,3 (152)	-13,2 ± 16,7 (138) <sup>§</sup>		-5,0 ± 15,0 (79)	-10,8 ± 18,9 (67) <sup>§</sup>		

*Примечание: данные представлены как среднее значение ± СО (n). NT-proBNP: N-терминальный прогормон мозгового натрийуретического пептида; Шкала одышки по Боргу<sup>#</sup>: определение уровня одышки от 0 до 10, где 0 — отсутствие одышки, 10 — максимальная одышка; ¶ Шкала Европейского опросника качества жизни: от -0,6 до 1, где 1 — наивысший уровень, определяющий наилучшее качество жизни; + Шкала оценки качества жизни пациентов с легочной гипертензией (адаптация Миннесотского опросника качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью) от 0 до 105, где наивысший балл характеризует наилучшее качество жизни; § По шкале качества жизни пациентов с легочной гипертензией оценивались данные 8-й недели CHEST-2.*

цигуатом; 4 (2%) легочных кровотечения (серьезные НЯ), не связанных с приемом препарата. Ко 2-му году наблюдения в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходными данными CHEST-1 наблюдалось увеличение среднего значения ± СО ДТ6МХ на +50 ± 68 м (n = 162). Ко 2-му году наблюдения ФК по ВОЗ улучшился/стабилизировался/ухудшился у 39/58/3% пациентов (n = 172). Ко 2-му году выживаемость составила 93%, 15 пациентов (10%) начали комбинированную ЛАГ-специфическую терапию [26].

В октябре 2013 г. риоцигуат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (США) как первый прямой стимулятор рГЦ для использования у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. В Европе он был одобрен для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ в 2014 г. С 2014 г. риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только пациентов с ЛАГ (некоторые формы), но и пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей, или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения (табл. 4).

**ТАБЛИЦА 4. Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ [6]**

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей как минимум одного опытного хирурга, или при персистирующей/резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции легочной ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей как минимум одного опытного хирурга с опытом проведения ЛТЭЭ или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ	IIb	B

Неоперабельная форма ХТЭЛГ, а также персистирующая и рецидивирующая формы заболевания после проведенной ЛТЭЭ имеют неблагоприятный прогноз. Ранее ЛАГ-специфические препараты не доказали долгосрочного позитивного влияния у этой категории больных. Риоцигуат является новой пероральной терапией для пациентов с ХТЭЛГ и обладает уникальным механизмом действия. Это новый препарат, одобренный для лечения пациентов с неоперабельной или персистирующей/ре-

цидивирующей формой ХТЭЛГ, что основано на доказательной базе РКИ CHEST-1 и длительного исследования фазы CHEST-2. Помимо внушительных данных, касающихся улучшения ДБМХ, данный препарат положительно влиял на результаты ряда вторичных конечных точек. Таким образом, внедрение риоцигуата в клиническую практику можно назвать настоящим прорывом в лечении пациентов с ХТЭЛГ.



### ИСТОЧНИКИ

- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(Suppl): 92-99.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*, 2014, 9: 4–23.
- Galie N, Hoesper 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 and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J*, 2009, 30(20): 2493-537.
- Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015. С. 563-605.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1465-72.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Чернявский А.М., Мершин К.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, 2015, 35-44.
- Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Riociguat (Adempas): Management of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, 2015 Jul.

8. 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: 54-60.
9. Freed DH, Thomson BM, Berman M et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141: 383-387.
10. Lang IM. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *Eur Respir Rev*, 2009, 18: 24-28.
11. Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141: 702-710.
12. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364: 351-360.
13. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1995, 333: 214-21.
14. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylatecyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*, 2011, 123: 2263-2273.
15. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2004, 125: 580-586.
16. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alij C. Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble GuanylateCyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *Chem Med Chem*, 2009 May 11, 4(Issue 5): 853-865.
17. Grimminger F, Weimann G, Frey R et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylatecyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009, 33: 785-92.
18. Lang M et al. The soluble guanylatecyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *BMC Pharmacology*, 2011, 11(Suppl 1): P43.
19. Evgenov OV, Ichinose F, Evgenov NV, Gnoth MJ, Falkowski GE et al. Soluble guanylatecyclase activator reverses acute pulmonary hypertension and augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs. *Circulation*, 2004, 110: 2253-2259.
20. Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, Dony E, Beuerlein K et al. Activation of soluble guanylatecyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation*, 2006 Jan 17, 113 (2): 286-295.
21. Ghofrani HA et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J*, 2010, 36: 792-799.
22. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 319-29.
23. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*, 2015 May, 45(5): 1293-302.
24. Minai OA, Bonner N, Mathai SC, Busse D et al. Assessment Of Patient-Reported Health Status In Chronic Thromboembolic Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Riociguat: 2-Year Results From The Chest-2 Extension Study. *Value Health*, 2015 Nov, 18(7): A398-9.
25. Hoepfer MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, Satoh T, Galiñi N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*, 2016 Apr, 4 (4): 323-36.
26. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A et al. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 2-year results from the CHEST-2 long-term extension. *Eur Respir J*, 2014 Sep, 44(Suppl 58). Link: [http://erj.ers-journals.com/content/44/Suppl\\_58/P1802](http://erj.ers-journals.com/content/44/Suppl_58/P1802).

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РОССИЙСКИХ СТАЦИОНАРОВ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РЕГИСТРА «РЕКОРД-3»)

А.Д. ЭРЛИХ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ от имени всех участников регистра «РЕКОРД-3»\*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый коронарный синдром, регистр, антитромботические средства

### ПРЕДПОСЫЛКИ

Использование медикаментов, воздействующих на различные звенья цепи тромбообразования, является краеугольным камнем лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Большинство клинических исследований при ОКС посвящено изучению этих антитромботических препаратов. Правильное и своевременное использование большинства из них связано с уменьшением числа неблагоприятных исходов и зачастую отражает высокую степень качества лечения. Именно поэтому информация о том, как применяются антитромботические препараты у разных подгрупп пациентов с ОКС в повседневной клинической практике, является довольно важной для понимания того, как проводится лечение, и поиска возможностей улучшения исходов.

Традиционно такая информация может быть получена с помощью специально организованных наблюдательных исследований — регистров. Особенности лечения пациентов с

ОКС в российских стационарах в недавнем прошлом были освещены в ходе проведения независимых регистров ОКС «РЕКОРД» и «РЕКОРД-2». За время, прошедшее с их проведения, в антитромботическом лечении ОКС произошли некоторые изменения, оценить применимость которых в повседневной клинической практике позволил бы новый регистр — «РЕКОРД-3», который был организован и проведен в 2015 г.

**Целью** настоящего анализа является изучение особенностей использования различных антитромботических препаратов у различных групп пациентов с ОКС, включенных в регистр «РЕКОРД-3».

**Материал и метод.** Анализ проводился на группе пациентов, включенных в российский независимый регистр ОКС «РЕКОРД-3» (март — апрель 2015 г.). Особенности организации регистра, критерии включения и невключения представлены в предыдущих публикациях [1]. В 47 стационарах из 37 городов за 1 мес. включения в регистр было набрано 2 370 пациентов.

В настоящем анализе оценивалась частота использования различных антитромботических препаратов (за исключением фибринолитиков) и их сочетаний на разных этапах

\* Полный список участников регистра «РЕКОРД-3» опубликован в конце статьи.

лечения в стационаре, а также через 6 мес. после выписки из него.

Под регулярным приемом до начала ОКС понималось регулярное использование различных антитромботических препаратов в течение 7 дней, предшествующих развитию ОКС.

В разделе, посвященном пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП), учтены пациенты с известной ФП в анамнезе, а также пациенты, у которых ФП была выявлена на первой ЭКГ, зарегистрированной в связи с развитием ОКС.

В разделе, посвященном приверженности лечению, под приверженностью понималась доля пациентов, принимающих тот или иной антитромботический препарат (или их сочетание) через 6 мес. после выписки, от тех, кому этот препарат (или их сочетание) был назначен при выписке из стационара.

Наблюдение за включенными пациентами после выписки из стационара осуществлялось путем проведения телефонных опросов. При невозможности контактировать с самими пациентами всю возможную информацию собирали у их близких. Во время опроса узнавали жизненный статус пациента, а в случае смерти — ее причину («сердечно-сосудистая» или «несердечная»). Собирали информацию о случаях новых ИМ, инсультов, коронарных вмешательствах (ЧКВ или шунтирование, срочное или плановое), развившихся кровотечениях, а также препаратах, которые пациент принимал на момент опроса.

Оценка тяжести кровотечений через 6 мес. после ОКС не была стандартизирована. При опросе отмечались случаи любых кровотечений, на которые указывали пациенты или их близкие.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 и SPSS 22.0. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью

t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна — Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было  $<5$ , использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

Для выявления факторов, связанных с неблагоприятными событиями, выполнялся однофакторный и многофакторный пошаговый анализ методом логистической регрессии. Изучаемые факторы включались в анализ в дискретном виде. В многофакторный анализ изучаемый показатель попадал в том случае, если в однофакторном анализе значение  $p$  для него было  $<0,1$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Пациенты с ОКС с подъемом ST (ОКСиST) и без подъемов ST (ОКСбпST).* В регистр «РЕКОРД-3» были включены 868 пациентов с ОКСиST (36,6%) и 1502 пациента с ОКСбпST (63,4%). Частота использования различных антитромботических препаратов до начала ОКС и на разных этапах лечения представлена в *таблице 1*.

*Пациенты с фибрилляцией предсердий.* Среди пациентов с ФП частота использования оральных антикоагулянтов (ОАК) в стационаре составила 22,1% (варфарин — 15,5%, «новый» ОАК — 6,6%). Сочетание АСК + ОКС в стационаре использовалось у 17,4%, а сочетание ДАТ + ОАК — у 14,9% пациентов с ФП. При выписке из стационара частота назначения ОАК, сочетания АСК + ОАК и ДАТ + ОАК у



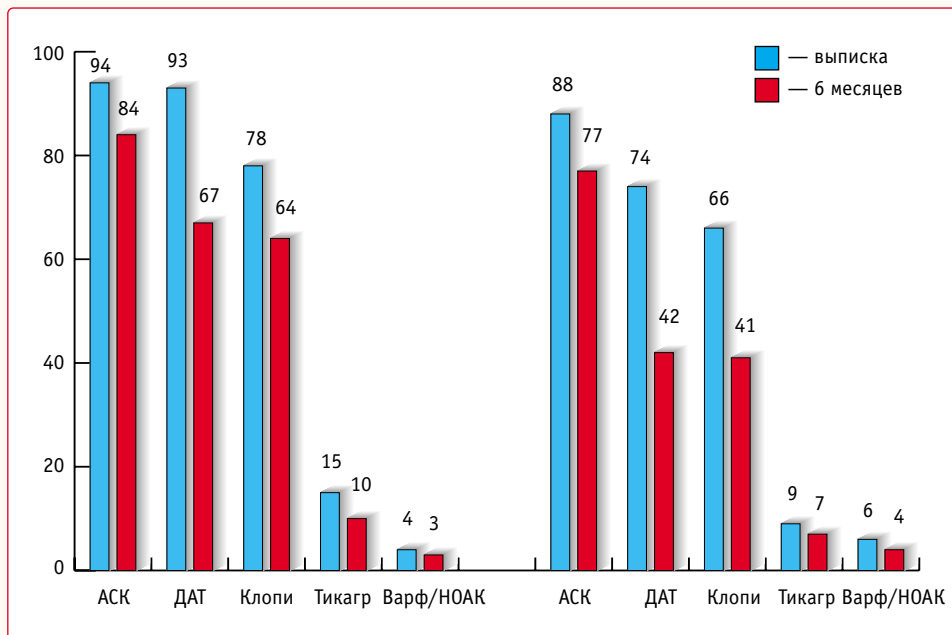
**ТАБЛИЦА 1. Частота использования различных антитромботических препаратов и их сочетаний у пациентов с ОКСнСТ и ОКСбпСТ на разных этапах**

Препарат	ОКСнСТ (n = 868)	ОКСбпСТ (n = 1502)	P
Регулярно до начала ОКС; n (%)			
АСК	236 (27,2)	687 (45,7)	<0,001
Клопидогрел	34 (3,9)	150 (10,0)	<0,001
Тикагрелор	2 (0,2)	6 (0,4)	0,75
ОАК	7 (0,8)	35 (2,3)	0,01
В стационаре; n (%)			
АСК	761 (89,7)	1335 (91,3)	0,26
с нагрузочной дозой	551 (63,5)	768 (51,1)	<0,001
Клопидогрел	630 (72,6)	1061 (70,6)	0,34
с нагрузочной дозой	582 (67,1)	656 (43,7)	<0,001
Тикагрелор	136 (15,7)	189 (12,6)	0,041
ДАТ	753 (88,8)	1227 (83,6)	<0,001
Блокатор IIb/IIIa рецепторов	4 (0,5)	12 (0,8)	0,41
ОАК	30 (3,5)	79 (5,3)	0,055
Парентеральный антикоагулянт	523 (60,2)	1007 (67,0)	0,001
НФГ в/в	95 (11,2)	120 (14,2)	0,02
НФГ п/к	297 (35,1)	615 (42,2)	0,001
Эноксапарин	120 (8,3)	177 (12,2)	0,19
Фондапаринукс	75 (8,9)	168 (11,6)	0,048
АСК + ОАК	28 (3,2)	60 (4,0)	0,40
ДАТ + ОАК	28 (3,2)	49 (3,3)	0,94
При выписке (у выживших в стационаре); n (%)			
АСК	708 (92,5)	1250 (88,2)	0,002
Клопидогрел	590 (77,3)	964 (68,0)	<0,001
Тикагрелор	116 (14,8)	138 (9,4)	<0,001
ДАТ	701 (91,8)	1099 (77,6)	<0,001
ОАК	31 (4,0)	88 (6,0)	0,049
АСК+ОАК	26 (3,3)	59 (4,0)	0,47
ДАТ+ОАК	28 (3,6)	45 (3,1)	0,60
<i>Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота, ОАК — оральный антикоагулянт, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, НФГ — нефракционированный гепарин, в/в — внутривенно, п/к — подкожно.</i>			

пациентов с ФП составила 26,9, 18,3 и 15,8% соответственно. Частота назначения ОАК и разных сочетаний ОАК с антиагрегантами при выписке у пациентов с ФП, лечившихся инвазивно и консервативно, показана в *таблице 2*.

*Наблюдение через 6 мес. после ОКС.* Исходы через 6 мес. после начала ОКС были отслежены у 1477 (62,3%) включенных пациентов. Частота назначения антитромботических препаратов при выписке из стационара и ча-

**РИСУНОК 1.** Частота назначения антитромботических препаратов при выписке из стационара и через 6 мес. после ОКС при ОКСпСТ (А) и ОКСбпСТ (Б) у пациентов с отслеженными исходами через 6 мес. после ОКС



Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, Клопи — клопидогрел, Тикагр — Тикагрелор, Варф — Варфарин, НОАК — «новый» оральные антикоагулянты

стота их использования через 6 мес. после ОКС у этих пациентов представлены на *рисунке 1*.

Среди пациентов, у которых через 6 мес. после ОКС были получены данные о приеме различных антитромботических препаратов, была проанализирована приверженность лечению. Результаты представлены в *таблице 3*.

За 6 мес. после выписки из стационара одно из неблагоприятных событий (смерть, новый ИМ, инсульт, срочная реваскуляризация) произошло у 134 (9,8%) пациентов.

Путем проведения регрессионного анализа была оценена связь назначения разных ан-

титромботических препаратов и их сочетаний при выписке с развитием любого из неблагоприятных событий через 6 мес. после выписки. Эта связь была продемонстрирована для АСК (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,08–0,15;  $p < 0,001$ ), клопидогрела (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,23–0,41;  $p < 0,001$ ), тикагрелора (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,19–0,63;  $p = 0,002$ ), ДАТ (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,14–0,26;  $p < 0,001$ ), но не для ОАК и не для любого сочетания ОАК с антиагрегантами. По результатам многофакторного регрессионного анализа среди антитромботических препаратов независимыми предикторами неблагоприятных исходов через 6 мес. после выписки оказалось назначение АСК (ОШ 0,17; 95%

**ТАБЛИЦА 2.** Частота использования ОАК и различных сочетаний ОАК с антиагрегантами при выписке из стационара у пациентов с ФП, лечившихся инвазивно и консервативно

Препараты	ФП + ЧКВ (n = 70)	ФП консервативно (n = 253)	ОШ (95% ДИ)	p
ОАК	30,0%	26,1%	0,91 (0,61—1,36)	0,63
АСК + ОАК	25,7%	16,2%	1,37 (0,87—2,16)	0,17
ДАТ + ОАК	28,6%	12,3%	1,90 (1,18—3,07)	0,008

Примечания: ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал, ОАК — оральные антикоагулянты, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

**ТАБЛИЦА 3.** Приверженность к приему различных антитромботических препаратов и их сочетаний через 6 мес. после начала ОКС

Препарат / сочетание препаратов	Приверженность	
	Все пациенты	Пациенты с ЧКВ
АСК	875 из 1063 (82,3%)	363 из 421 (86,2%)
Клопидогрел	483 из 814 (59,3%)	250 из 315 (79,4%)
Тикагрелор	52 из 141 (36,9%)	47 из 108 (43,5%)
ДАТ	543 из 954 (56,9%)	314 из 423 (74,2%)
ОАК	26 из 64 (40,6%)	9 из 16 (56,3%)

Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота; ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия; ОАК — оральные антикоагулянты

ДИ 0,11—0,26;  $p < 0,001$ ) и ДАТ (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,35—0,79;  $p = 0,002$ ).

Частота кровотечений, развившихся через 6 мес. после выписки среди пациентов, которым была назначена и не назначена ДАТ, составила 1,0% и 1,1% соответственно (ОШ 1,77; 95% ДИ 0,39—8,03;  $p = 0,46$ ), среди пациентов, которым при выписке был назначен и не был назначен ОАК, составила 1,4 и 1,0% соответственно (ОШ 1,61; 95% ДИ 0,21—12,56;  $p = 0,65$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В лечении пациентов с ОКС использование антитромботических препаратов играет

ключевую роль. Поэтому выяснение особенностей использования антитромботического лечения в рутинной клинической практике несет очень важную информацию, позволяющую определить возможности улучшения качества лечения и исходов. Как хорошо известно, на основании данных официальной статистики можно судить в первую очередь о частоте исходов (реже — о частоте выполнения инвазивных процедур), но не об особенностях антитромботического лечения. С помощью предыдущих регистров серии «РЕКОРД» было выявлено недостаточное использование клопидогрела в рамках ДАТ, а также степень приверженности к приему АСК

и клопидогрела через 6 мес. после ОКС [2]. Настоящий анализ показал, что частота ДАТ по сравнению с таковой в регистре 2007–2008 гг. заметно выросла — с 22 до 78%.

Кажется, что это изменение можно объяснить тем, что требования современных клинических руководств постепенно внедряются в клиническую практику. Но это касается не всех требований — например, фондапаринукс при ОКСбпСТ так и не занял свое предпочтительное место среди других парентеральных антикоагулянтов — его получали немногим более 10% пациентов (притом что НФГ и эноксапарин применялись гораздо чаще). Похожая ситуация с тикагрелором, который уже несколько лет упоминается в клинических руководствах в качестве наиболее предпочтительного дополнения к АСК при ДАТ. Однако только 15,7% пациентов с ОКСнСТ и 12,6% пациентов с ОКСбпСТ в регистре «РЕКОРД-3» получали в стационаре тикагрелор.

По-видимому, более важное значение для возможности использования тех или иных антитромботических препаратов имеет не столько их упоминание в тексте клинических руководств, сколько наличие относительно дешевых дженериков (которые есть у клопидогрела, но отсутствуют у фондапаринукса и тикагрелора).

Впрочем, исследование выявило признаки того, что требования клинических руководств порой оказываются «слабее» годами сложившихся особенностей лечения («традиций»). Одной из таких особенностей является использование НФГ не в виде внутривенной инфузии (как это требуется), а подкожно. Таким образом НФГ получали более 1/3 включенных в исследование пациентов.

Обращает на себя внимание относительно невысокая частота назначения АСК, а также то, что относительно немного пациентов по-

лучили нагрузочную дозу клопидогрела (при ОКСбпСТ — менее  $1/2$  пациентов, хотя должны получить 100%), а также традиционно низкая частота использования блокаторов  $\text{I}\beta/\text{III}\alpha$  рецепторов.

Обсуждая приверженность лечению через 6 мес. после ОКС, надо отметить, что лишь для АСК этот показатель был довольно высок — 82,3% (выше, чем в «старом» регистре «РЕКОРД» 2007–2008 гг., где приверженность АСК через 6 мес. составила 75%). При этом для ДАТ (особенно с тикагрелором), ОАК приверженность лечению была огорчительно низкой. Надо отметить, что приверженность ДАТ, выявленная в ходе регистра «РЕКОРД-3», оказалась низкой в сравнении с данными других исследований. Так, например, в обзоре M.J. Czarny и соавт. продемонстрированы показатели приверженности ДАТ через 6 мес. после стентирования, которые в разных исследованиях находились в пределах 98,8–70,3% [3]. В наблюдательном исследовании 29 больниц Испании приверженность ДАТ через 6 мес. после стентирования составила 94% [4]. У пациентов в регистре «РЕКОРД-3», подвергнутых ЧКВ, приверженность лечению через 6 мес. также была выше, чем в общей группе пациентов, но все равно меньше, чем в большинстве работ. Данные о низкой приверженности приему антитромботических препаратов после выписки из стационара могут быть основой для внедрения в российских стационарах различных программ по улучшению приверженности. Множество таких программ разработано, существует и могут быть внедрены в российскую клиническую практику [5].

В ходе анализа была еще раз подтверждена важность ДАТ для пациентов с ОКС — именно назначение ДАТ и АСК при выписке из стационара стало независимым предиктором неблагоприятных событий через 6 мес. Эти

данные хотя и не имеют важного самостоятельного научного значения, т. к. уже хорошо известны из регистров [6, 7] и рандомизированных исследований [8], важны скорее для характеристики достоверности результатов регистра «РЕКОРД-3». Интересно, что похожие данные были получены в другом регистре ОКС, проводимом в России, — в Первом московском регистре ОКС неназначение ДАТ при выписке из стационара также стало одним из независимых предикторов смерти через 6 мес. после ОКС [9].

Говоря об антитромботическом лечении пациентов с ФП, надо отметить, что всего около 25% из них в стационаре и при выписке получали любой ОАК, и менее 20% — ОАК в сочетании с антитромбоцитарным препаратом. Важно, что доказательная база использования сочетания антитромботических препаратов у пациентов с ОКС и ФП очень ограничена. Например, в руководствах Европейского общества кардиологов по лечению ОКСбпСТ 2015 г. все эти рекомендации для пациентов с ОКС и ФП (ОКС + АСК при консервативном лечении и ОАК + ДАТ при инвазивном лечении) имеют уровень обоснованности С [10]. Кроме того, этот документ вышел в свет уже после того, как включение в регистр «РЕКОРД-3» было завершено. При этом интересно отметить, что именно в отношении частоты использования «тройной» антитромботической терапии было выявлено достоверное различие по лечению консервативно и инвазивно леченных пациентов с ОКС и ФП в регистре «РЕКОРД-3».

Подводя итоги исследования, представленного в этой работе, надо в очередной раз отметить важность проведения регистров, которые являются единственным инструментом для того, чтобы охарактеризовать качество лечения пациентов с ОКС. Отсутствие такой информации и реакции на нее может

свести к минимуму все усилия, направленные на улучшение исходов при ОКС.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Любое исследование, организованное как регистр, несет в себе элементы возможных системных ошибок, т. к. включает в себя неотобранный контингент пациентов (хотя и преимущество регистров состоит именно в этом).

Важным ограничением настоящего исследования является как отсутствие организованного аудита, так и относительная точность данных, получаемых с помощью телефонных опросов (особенно это касается данных об использовании различных медикаментов после выписки из стационара). Обращает на себя также довольно большая доля пациентов, у которых не удалось отследить 6-месячные исходы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе российского регистра ОКС «РЕКОРД-3» удалось охарактеризовать частоту использования различных антитромботических препаратов на разных этапах лечения ОКС в российских стационарах, участвовавших в регистре, а также через 6 мес. после ОКС. Было показано, что: 1) несмотря на относительно большую долю пациентов, которым была назначена ДАТ, более предпочтительный тикагрелор назначается пока нечасто; 2) среди парентеральных антикоагулянтов во время стационарного лечения, особенно при ОКСбпСТ, реже всего назначается более предпочтительный фондапаринукс, а наиболее часто — НФГ в виде п/к инъекций; 3) очень низкой была приверженность использованию ДАТ (57%) (особенно с тикагрелором — 37%) и ОАК (41%) через 6 мес. пос-



ле ОКС; 4) менее 1/3 пациентов с ОКС и ФП (27%) при выписке из стационара был назначен ОАК; 5) назначение АСК и ДАТ при выписке из стационара оказалось независимым от

других антитромботических препаратов предиктором смерти, ИМ, инсульта и срочной реваскуляризации через 6 мес. после выписки.



### ИСТОЧНИКИ

1. Эрлих АД, Грацианский НА. от имени всех участников регистра «РЕКОРД-3». Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2016, 4: 16-24.
2. Эрлих АД, Грацианский НА. от имени участников регистра «РЕКОРД». Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология*, 2011, 12: 11-16.
3. Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, Mauri L. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol*, 2014, 37(8): 505-513.
4. Ferreira-Gonzales I, Marsal JR, Ribera A et al. Background, Incidence, and Predictors of Antiplatelet Therapy Discontinuation During the First Year After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circulation*, 2010, 122: 1017-1025.
5. Cheng K, Ingram N, Keenan J et al. Evidence of poor adherence to secondary prevention after acute coronary syndromes: possible remedies through the application of new technologies. *Open Heart*, 2015, 2: e000166. doi:10.1136/openhrt-2014-000166.
6. Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T et al. Duration of DAPT with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*, 2014, 35: 969-978.
7. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013 Nov 23, 382(9906): 1714-1722.
8. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494-502.
9. Эрлих АД, от имени всех участников Первого московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. *Неотложная кардиология*, 2014, 2: 3-9.
10. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015. European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

## СПИСОК УЧАСТНИКОВ РЕГИСТРА «РЕКОРД-3»

**Барнаул:** Рудакова Д., Сукманова Д.,  
Бочарова А., Бубнова Е., Рогачёва К.,  
Гатальский К., Максакова Е., Фролова Ф.,  
Бессонова А., Нечаева Д., Павличенко О.,  
Танана О., Харитонова Я., Вялова И., Лисоченко А.

**Владимир:** Панин А., Наумчик А.,  
Фомин Ю., Саверова Ю.

**Воронеж:** Шевченко И., Будяк В., Елистратова О.,  
Исламов Р., Костюков О., Козьмин М., Сафонов А.,  
Федотов О., Фетисов Е., Филиппских Д.,  
Дмитренко С., Испирьян А., Бородинова И.,  
Ермилова М., Подrezова М.

**Динская:** Сергачёва И., Баркова А.,  
Денисенко Е., Барков П.

**Ейск:** Костюковец Р., Семенюта Е.,  
Мурашко Е., Щеглова Т., Савенко Д.

**Казань:** Галявич А., Мухаметгатова Д., Балеева Л.

**Калининград:** Медведев А., Данилов В.,  
Шарохина Т.

**Канаевская:** Жукова А., Рокотянская Е.,  
Белов А.

**Кемерово:** Барбараш О., Кашталап В.,  
Тавлуева Е., Печёрина Т., Фёдорова Н.,  
Кочергина А., Чичкова Т., Андросянова А.

**Краснодар:** Космачёва Е., Сокаева З., Макухин В.,  
Круберг Л., Рафф С., Кижватова Н., Прасолова С.,  
Бабаян В., Волощенко М., Гинтер Ю.,  
Веселенко М., Мерзлякова С.

**Крымск:** Матевосян А., Яготина Л., Тигай С.,  
Яцунова А., Ефимкина Л.

**Куцёвка:** Гиниятова М., Терновая С.,  
Москаленко Л.

**Лабинск:** Исаева Н., Щербинина Е., Русов А.

**Люберцы:** Гинзбург М., Мешкова Е.

**Москва:** Гиляров М., Новикова Н., Чепкий Д.,  
Нестеров А., Константинова Е., Ткаченко К.,  
Козуб А., Семакина С., Тарасенко С.,  
Зацаринная Е., Грачёва Е.

**Нижний Новгород:** Починка И., Ботова С.,  
Гвоздулина М.

**Одинцово:** Харченко М., Шарафутдинова Д.

**Омск:** Ситников Г., Корсаков М., Пивень С.

**Оренбург:** Виноградова О., Захаров С.,  
Дружинина Д.

**Павловская:** Маркосян М., Захарченко М.,  
Дронова А., Борисов И.

**Пермь:** Сыромятников Л., Симончик А., Лапин О.,  
Акулова М., Чинова А.

**Починки:** Шептунов О. Гагаев А.,  
Быстрова Н.

**Псков:** Калашников С., Кудрявцева О.,  
Шапошников А., Семёнова О., Романова Н.

**Самара:** Дупляков Д., Скуратова М., Глинина Е.,  
Ахматова Ю., Лоцманова Е., Габерман О.,  
Данилова Е., Рубаненко О., Андреева С.

**Санкт-Петербург:** Костенко В., Скородумова Е.,  
Фёдоров А., Сиверина А.

**Сочи:** Бочманова Ю., Зыков М., Смагин И.,  
Селиванова Н., Мартиросян Е.

**Сызрань:** Мирошник Е., Якунин А., Мендель Я.,  
Анисимова А., Антонова М., Кузьмина Н.

**Тальменка:** Наренкова С., Ковалёва О.

**Выселки:** Святенко О., Солоп И.

**Таруса:** Охотин А., Осипов М., Осипов В.

**Тверь:** Алексеев Д., Разыграев Р., Шехаб Л.,  
Яковлева М.

**Тихорецк:** Свистунов М., Циганет Л., Гончаров В.

**Тольятти:** Пухова А., Карбузов М.

**Томск:** Марков В., Сыркина А.,  
Белокопытова Н.

**Туапсе:** Киселёв А., Поправко А.

**Улан-Удэ:** Донирина О., Сульtimiова И.,  
Новокрещенных О.

**Усть-Лабинск:** Туник Е.

**Чита:** Ларева Н., Романова Е., Хлуднев С.,  
Маришкина К., Абрамова Л.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНОКСАПАРИНА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

**Н.М. ВОРОБЬЕЕВА**, д.м.н., ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Российский геронтологический научно-клинический центр, г. Москва

**В данной статье обсуждаются возможности использования эноксапарина при остром коронарном синдроме (ОКС). Подробно рассматриваются вопросы эффективности и безопасности эноксапарина при ОКС как с подъемом сегмента ST (в т. ч. в зависимости от реперфузионной стратегии), так и без подъема ST, а также основные моменты, на которые следует обратить внимание при лечении эноксапарином (лабораторный контроль, нарушение функции почек, масса тела, смена антикоагулянта в процессе лечения, пожилой возраст).**

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эноксапарин, острый коронарный синдром, нефракционированный гепарин, антикоагулянты

**Н**изкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин — представитель парентеральных антикоагулянтов прямого действия, один из наиболее широко применяемых в настоящее время препаратов для лечения и профилактики тромботических осложнений. Среди трех НМГ, представленных на российском фармацевтическом рынке, эноксапарин имеет самую большую доказательную базу при артериальных и венозных тромбозах и наиболее обширный практический опыт использования у пациентов как терапевтического, так и хирургического профиля.

НМГ производят из нефракционированного гепарина (НФГ) посредством химической или ферментативной деполимеризации. В частности, эноксапарин получают щелочным гидролизом бензилового эфира НФГ, выделенного из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Средняя молекулярная масса эноксапарина составляет около 4 500 Да. Связываясь с антитромбином, эноксапарин ингибирует

тромбин (фактор IIa) и активность Ха фактора свертывания крови, причем его активность против фактора Ха значительно преобладает над антитромбиновой. Так, соотношение активности против факторов Ха и IIa составляет 4,1:1 и является самым высоким по сравнению с другими НМГ (дальтепарин — 2,6:1; надропарин — 3,5:1). Для эноксапарина характерны быстрое начало действия (через 5—10 мин после в/в введения), длинный период полужизни и высокая биодоступность, достигающая 100%, что позволяет достаточно быстро обеспечить стабильный, предсказуемый и продолжительный (до 24 ч после отмены препарата) антикоагулянтный эффект.

Спектр показаний для назначения эноксапарина достаточно широк и включает острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом (ОКСпST) и без подъема (ОКСбпST) сегмента ST; лечение венозных тромбоэмболических осложнений; профилактику венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов тера-

певтического и хирургического профиля; профилактику тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при продолжительности сеанса не более 4 ч).

В данной публикации будут рассмотрены возможности использования эноксапарина для лечения больных с ОКС.

## ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

При ОКСпST эноксапарин применяют как у больных, получивших реперфузионное лечение, так и у пациентов без такового.

*Тромболитическая терапия (ТЛТ).* Возможности использования эноксапарина у больных с ОКСпST, получающих ТЛТ, суммированы в метаанализе 6 наиболее крупных сравнительных исследований эноксапарина и НФГ с участием более 27 000 человек. По данным метаанализа [1], по сравнению с 2–3-суточной в/в инфузией НФГ п/к введение эноксапарина в течение 4–8 дней способствовало уменьшению частоты неблагоприятных событий (смерть, рецидив инфаркта миокарда (ИМ) и большое кровотечение) в ближайшие 30 дней с 12,9% до 11,1%, что соответствовало снижению риска на 16% ( $p = 0,018$ ). При этом частота рецидивов ИМ у получавших НФГ и эноксапарин составила 5,1% и 3,4% (снижение риска на 46%;  $p = 0,001$ ), случаев смерти – 7,1% и 6,6% ( $p = 0,097$ ), а суммарная частота данных событий – 11,7% и 9,6% соответственно (снижение риска на 22%;  $p = 0,002$ ). Несмотря на то что в группе эноксапарина большие кровотечения возникали чаще, чем в группе НФГ (1,8% против 2,5%;  $p = 0,001$ ; увеличение риска на 45%), в целом преимущества эноксапарина, реализованные главным образом за счет предупреждения рецидива ИМ, преобладали над риском геморрагических осложнений.

Во всех исследованиях, включенных в метаанализ [1], продолжительность лечения эноксапарином превышала таковую НФГ. Судя по всему, положительный эффект эноксапарина и его превосходство над НФГ в отношении снижения риска неблагоприятных исходов были связаны именно с продлением лечения свыше 3 сут. На это указывают результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 [2]. Так, в данной работе риск смерти или рецидива ИМ в первые 2 сут лечения при использовании эноксапарина оказался на 10% ниже, чем при лечении НФГ. При продолжении терапии эноксапарином вплоть до 8-го дня степень снижения риска возрастала до 23%, что соответствовало предотвращению 5 и 21 неблагоприятных исходов на каждую 1 000 пролеченных больных. Частота больших кровотечений при продленном введении эноксапарина существенно не повышалась – 4 и 7 дополнительных геморрагических эпизодов на каждую 1 000 пациентов в первые 48 ч и 30 дней лечения соответственно.

Выгоду от назначения эноксапарина извлекают больные с ОКСпST, получающие различные тромболитические агенты (стрептокиназу, альтеплазу и тенектеплазу) [2], а также разные режимы антитромбоцитарной терапии – как монотерапию ацетилсалициловой кислотой, так и ее комбинацию с клопидогрелом [3]. В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества [4], у больных с ОКСпST, получающих ТЛТ, эноксапарин имеет преимущества перед НФГ (уровень доказательности IA).

Дозы эноксапарина при ТЛТ у больных с ОКСпST соответствуют таковым, использовавшимся в крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании ExTRACT-TIMI 25 [5]. В этой работе эноксапарин вводили в пределах 15 мин перед ТЛТ и 30 мин после ее начала. Дозу препарата подбирали в зависимо-

сти от возраста и функции почек (*табл.*). Пациентам <75 лет перед ТЛТ в/в вводили 30 мг эноксапарина, а через 15 мин начинали п/к инъекции (1 мг/кг каждые 12 ч), причем первые две дозы препарата в сумме не должны были превышать 100 мг. У больных  $\geq 75$  лет болюс эноксапарина перед ТЛТ не применяли, а дозу для п/к введения уменьшали до 0,75 мг/кг 2 р/сут; при этом сумма первых двух доз должна была быть <75 мг. При клиренсе креатинина (КК) <30 мл/мин дозу эноксапарина уменьшали до 1 мг/кг 1 р/сут. Если в течение 3 ч, предшествующих включению в исследование, пациенту ввели  $\geq 4\ 000$  ЕД НФГ, то болюс эноксапарина не назначали.

При лечении больных с ОКСпСТ нередко возникает ситуация, когда после ТЛТ требуется

проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В том же исследовании ExTRACT-TIMI 25 [5, 6] при выполнении ЧКВ в первые 8 сут после ТЛТ продолжали введение того антикоагулянта, который больной уже получал в рамках данного клинического испытания. В группе эноксапарина в случаях, когда после последней п/к инъекции прошло не более 8 ч, антикоагулянты дополнительно не вводили. Если после последней инъекции прошло 8—12 ч, дополнительно в/в вводили эноксапарин из расчета 0,3 мг/кг; если более 12 ч — 0,5 мг/кг эноксапарина в/в перед ЧКВ. После успешного ЧКВ введение антикоагулянтов прекращали.

В итоге в данной работе ЧКВ было выполнено у 2 178 больных с ОКСпСТ, получивших ТЛТ

**ТАБЛИЦА. Основные рекомендации по применению эноксапарина при ОКС**

Показание		Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
ОКС с подъемом сегмента ST	При ТЛТ	В/в болюс 30 мг; через 15 мин 1 мг/кг п/к 2 р/сут 8—10 дней	У лиц $\geq 75$ лет в/в болюс не вводят; 0,75 мг/кг п/к 2 р/сут	При КК <30 мл/мин 1 мг/кг 1 р/сут
	При ЧКВ	После последней п/к инъекции в дозе 1 мг/кг прошло: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;8 ч — дополнительного введения не требуется;</li> <li>• 8—12 ч — перед ЧКВ вводят в/в 0,3 мг/кг;</li> <li>• &gt;12 ч — перед ЧКВ вводят в/в 0,5 мг/кг</li> </ul>	Не требуется	При КК <30 мл/мин 1 мг/кг 1 р/сут
ОКС без подъема сегмента ST		1 мг/кг 2 р/сут п/к 2—8 дней (сначала можно ввести 30 мг в/в болюсом)	Не требуется	При КК <30 мл/мин 1 мг/кг 1 р/сут

*ОКС — острый коронарный синдром; ТЛТ — тромболитическая терапия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КК — клиренс креатинина*



[7]. В этой подгруппе по сравнению с НФГ у получавших эноксапарин наблюдали значимое снижение суммарной частоты неблагоприятных исходов (смерть + нефатальный рецидив ИМ), аналогичное исследованию в целом, но без увеличения частоты больших кровотечений. Результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 свидетельствуют о том, что в случае необходимости проведения ЧКВ у больных с ОКСпСТ после ТЛТ, получающих эноксапарин, процедура может быть выполнена на фоне продолжающегося лечения эноксапарином (без использования других антикоагулянтов), при этом по сравнению с НФГ терапия эноксапарином у лиц, подвергнутых ЧКВ, более эффективна и безопасна.

*Первичное ЧКВ.* Традиционно при ЧКВ используют в/в болюсное введение НФГ. Вместе с тем в нескольких нерандомизированных исследованиях [8–10] было обнаружено превосходство эноксапарина (в/в болюс из расчета 0,5 мг/кг перед ЧКВ с последующим п/к введением) над НФГ при первичном ЧКВ. Всего в одном рандомизированном исследовании ATOLL [11], в котором участвовали 850 больных с ОКСпСТ, подвергнутых первичному ЧКВ, сравнили НФГ и эноксапарин. Использование эноксапарина в этой работе в условиях лечения ОКСпСТ, соответствующих современным стандартам (частое догоспитальное начало лечения, широкое применение нагрузочных доз клопидогрела и ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, частое использование тромбэктомии и лучевого доступа при ЧКВ), по меньшей мере не уступало стандартному подходу с использованием НФГ при сопоставимой безопасности. Тем не менее в группе эноксапарина 17%-ное снижение частоты комбинированной первичной конечной точки, включавшей 30-дневную летальность, осложнения ИМ, неудачное ЧКВ и большое кровотечение, не оказалось статистически значимым

( $p = 0,063$ ). При этом было отмечено уменьшение частоты комбинированной вторичной конечной точки (смерть, рецидив ИМ или нестабильная стенокардия, потребность в экстренной реваскуляризации), а также других вторичных конечных точек (смерть или смерть + успешные реанимационные мероприятия при остановке сердца или осложнения ИМ). При этом применение эноксапарина не повышало риск геморрагических осложнений. Основываясь на результатах исследования ATOLL и накопленном в других исследованиях [12–14] клиническом опыте использования эноксапарина при первичном ЧКВ, эксперты Европейского кардиологического общества [4] считают, что при первичном ЧКВ у больных с ОКСпСТ назначение эноксапарина (в сочетании с ингибиторами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa или без них) предпочтительнее, нежели НФГ [IIb B]. В свою очередь, НФГ (также в комбинации с ингибиторами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa или без них) может быть использован у пациентов, не получивших бивалирудин или эноксапарин [IC].

*Отсутствие реперфузионного лечения.* Достаточного количества крупных плацебо-контролируемых исследований эноксапарина в случаях, когда больные с ОКСпСТ оставались без реперфузионного лечения, не проводилось. В единственном небольшом, но рандомизированном исследовании [15] у больных с ОКСпСТ, не получавших реперфузионную терапию, сравнили эноксапарин (в/в болюс 30 мг, затем п/к введение 1 мг/кг каждые 12 ч в течение 2–8 дней) и в/в инфузию НФГ; медиана длительности лечения составила 2,5 сут. Как показала эта работа, эноксапарин не уступал НФГ ни по эффективности, ни по безопасности. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества [4], у больных с ОКСпСТ, не получивших реперфузионного лечения, следует использовать один из трех ан-

тикоагулянтов (НФГ, эноксапарин или фондапаринукс) в дозах, рекомендованных при ТЛТ.

### ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Целесообразность использования эноксапарина при ОКСбпСТ установлена в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Стандартный способ применения препарата заключается в п/к инъекциях из расчета 1 мг/кг (100 МЕ/кг) каждые 12 ч в течение 2—8 дней (*табл.*). Перед первой п/к инъекцией возможно в/в введение 30 мг эноксапарина, однако целесообразность болюсного введения неясна. Такой режим дозирования препарата использовали в исследовании TIMI 11B [16] и получили положительный эффект, хотя в других клинических испытаниях с аналогичными результатами болюс эноксапарина не вводили.

В процессе лечения переход с эноксапарина на НФГ или наоборот настоятельно не рекомендуется [17]. Если у больного с ОКСбпСТ, получающего эноксапарин, планируется ЧКВ, его можно выполнять, не прерывая лечения эноксапарином. При этом если после последней п/к инъекции препарата прошло не более 8 ч, необходимость в дополнительном введении эноксапарина во время ЧКВ отсутствует. В случаях, когда после последнего п/к введения препарата прошло  $\geq 8$  ч, непосредственно перед ЧКВ рекомендуется в/в болюсное введение эноксапарина в дозе 0,3 мг/кг [18, 19].

При КК  $< 30$  мл/мин дозу эноксапарина необходимо уменьшить вдвое (1 мг/кг 1 р/сут). Нежелательно назначать эноксапарин пациентам с КК  $< 15$  мл/мин. Продолжительность терапии эноксапарином при ОКСбпСТ обычно составляет 2—8 дней и зависит от сроков наступления клинической стабилизации состояния пациента. Так, при отсутствии осложнений введение эноксапарина может быть продолжено вплоть до 8-го дня, в то же время у стабильных боль-

ных с особенно высоким риском кровотечений может быть оправданно краткосрочное лечение.

Метаанализ всех исследований [20], в которых у больных с ОКСбпСТ сравнили эноксапарин и НФГ, продемонстрировал преимущества эноксапарина в отношении снижения частоты комбинированной конечной точки (смерть или ИМ в течение 30 дней) по сравнению с НФГ (10% против 11%; относительный риск (ОР) 0,90; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,996;  $p = 0,043$ ), но не выявил статистически значимых различий по частоте больших кровотечений (6,3% в группе эноксапарина против 5,4% в группе НФГ; ОР 1,13; 95% ДИ 0,84–1,54) в течение 7 дней лечения.

Другой метаанализ [21], включивший 23 исследования и в совокупности 30 966 пациентов, подвергнутых ЧКВ, обнаружил весомые преимущества эноксапарина перед НФГ как по эффективности, так и по безопасности со значительным снижением риска смерти (ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,76;  $p < 0,001$ ), смерти или рецидива ИМ (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,81;  $p < 0,001$ ), осложнений ИМ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,85;  $p < 0,001$ ) и большого кровотечения (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,95;  $p = 0,009$ ).

По мнению экспертов Европейского кардиологического общества [22], при ОКСбпСТ эноксапарин или НФГ рекомендованы в тех случаях, если не доступен фондапаринукс [IV]. Эноксапарин также должен быть рассмотрен в качестве антикоагулянта при проведении ЧКВ у больного с ОКСбпСТ, если до процедуры он уже получал эноксапарин [Ша В].

Далее будут рассмотрены основные практические аспекты, связанные с рутинным использованием эноксапарина, знание которых необходимо врачу любой специальности.

*Лабораторный контроль.* Для контроля антикоагулянтного действия эноксапарина определяют анти-Ха активность в плазме крови,

которая отражает степень подавления активности фактора Ха под действием препарата. Нужно отметить, что определение анти-Ха активности характеризует только один из многочисленных аспектов воздействия НМГ на систему гемостаза и информирует в основном о содержании действующего вещества в крови. Терапевтический уровень анти-Ха активности при лечении эноксапарином составляет 1 МЕ/мл. Определять анти-Ха активность следует через 4 ч после п/к инъекции, т. к. именно в этот временной отрезок антикоагулянтный эффект эноксапарина достигает максимума.

В настоящее время при использовании стандартных доз эноксапарина рутинно контролировать уровень антикоагуляции не рекомендуется [23], однако такую возможность следует рассмотреть для отдельных категорий пациентов. Лабораторный контроль может потребоваться при трудностях дозирования эноксапарина у пациентов с выраженным ожирением (масса тела >150 кг; индекс массы тела >50 мг/м<sup>2</sup>), при тяжелом нарушении функции почек, использовании лечебных доз у беременных.

Отсутствие необходимости в обязательном коагулологическом контроле не означает, что при использовании эноксапарина лабораторный контроль не нужен совсем. Перед назначением эноксапарина следует определить содержание гемоглобина, величину гематокрита, число тромбоцитов и уровень креатинина сыворотки с расчетом КК или скорости клубочковой фильтрации. В процессе лечения при необходимости следует контролировать гемоглобин и гематокрит. Поскольку при лечении любым НМГ существует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, манифестирующей обычно в течение первых 3 нед. лечения, необходимо регулярно определять количество тромбоцитов в эти сроки [24].

*Нарушение функции почек.* Эноксапарин выводится из организма через почки в виде метаболитов. При нарушении функции почек происходит постепенное накопление препарата в крови, что сопровождается повышением риска кровотечений. Было показано, что концентрация эноксапарина в крови (измеренная по уровню анти-Ха активности) и риск больших кровотечений существенно возрастают при снижении КК < 30 мл/мин [23]. Поэтому у пациентов с КК < 30 мл/мин рекомендуется уменьшать дозу эноксапарина на 50% (табл.). Вместе с тем данные, полученные в ходе ретроспективного анализа результатов исследований OASIS-5 [25] и ExTRACT-TIMI 25 [26], указывают на то, что у больных с ОКС увеличение риска геморрагических осложнений возможно и при КК 30–60 мл/мин. Эти факты позволяют предположить, что уменьшение дозы эноксапарина может быть оправданным и при КК 30–60 мл/мин, однако целесообразность подобного подхода никогда не изучали в рамках специально спланированных проспективных исследований.

*Масса тела.* Лечебные дозы эноксапарина выбирают с учетом массы тела пациента. Ошибки в выборе дозы возникают из-за незнания истинной массы тела при отсутствии возможности для взвешивания пациентов или в случаях, когда массу тела регистрируют со слов пациента. По данным регистра CRUSADE [27], среди 1 378 больных ОКСпСТ чрезмерно высокую дозу НМГ получили 13,8%; при этом риск больших кровотечений значимо возрос на 39%. Наиболее опасным в отношении риска кровотечений оказалось превышение дозы эноксапарина 1,2 мг/кг. Эти данные соответствуют результатам ранее выполненного исследования TIMI-11A [28] по подбору дозы эноксапарина у больных ОКСпСТ, согласно которым госпитальная частота кровотечений оказалась значительно выше при использовании более

высокой дозы эноксапарина (1,25 мг/кг вместо 1 мг/кг 2 р/сут) – 6,5% и 1,9% соответственно. Интересно, что в регистре CRUSADE [27] введение дозы эноксапарина ниже терапевтической (<0,95 мг/кг) также ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений на 19% по сравнению с дозами 0,95–1,05 мг/кг. Представленные данные указывают на то, что безопасность лечения эноксапарином взаимосвязана с правильностью выбора дозы, поскольку ее увеличение приблизительно на 20% заметно повышает риск больших кровотечений. Поэтому перед назначением эноксапарина рекомендуется обязательно взвешивать пациентов.

*Смена антикоагулянта в процессе лечения.* В ходе изучения эноксапарина при ОКСбпСТ одним из факторов, влияющих на эффективность и безопасность лечения, оказалась смена антикоагулянта в процессе лечения (переход с эноксапарина на НФГ и наоборот). Первоначально на это обратили внимание при анализе результатов исследования SYNERGY [29], в котором сравнили эффективность и безопасность в/в инфузии НФГ и п/к введения эноксапарина (1 мг/кг каждые 12 ч) у 10 027 больных с ОКСбпСТ с высоким риском неблагоприятного исхода. В целом при сопоставимой с НФГ эффективности эноксапарин чаще вызывал большие кровотечения, оцененные по критериям TIMI. При дальнейшем анализе оказалось, что почти у 75% испытуемых лечение антикоагулянтами было начато до включения в данное исследование, поэтому многих из них после рандомизации переводили с НФГ на эноксапарин или наоборот. В подгруппе пациентов без смены антикоагулянта в начале лечения (n = 6138) эноксапарин способствовал статистически значимому снижению суммарной частоты смертельных исходов и рецидивов ИМ в ближайшие 30 дней на

18%. В последующем наличие этой закономерности подтвердили при более детальном анализе [30].

Данная находка послужила посылком для повторного анализа результатов других исследований с эноксапарином при ОКСпСТ. Оказалось, что смена антикоагулянта в начале лечения имела место во многих из них и нередко затрагивала значительное количество пациентов. По данным метаанализа [31], объединившего 6 рандомизированных контролируемых исследований эноксапарина при ОКСпСТ (SYNERGY, INTERACT, ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, A to Z) с участием 21 946 больных, терапия эноксапарином сопровождалась снижением риска смерти или нефатального ИМ в течение 30 дней всего на 5%. Однако при отдельном анализе пациентов, не получавших антикоагулянты до включения в исследование (n = 9836) и, соответственно, избежавших смены препарата в начале лечения, эффективность эноксапарина оказалась выше (снижение риска смерти или нефатального ИМ составило 19%) без увеличения риска больших кровотечений.

Несмотря на то что влияние данного фактора на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии было обнаружено только при анализе результатов клинических исследований и в дальнейшем не было подтверждено в специально организованных проспективных исследованиях, наличие этой закономерности признается многими экспертами, и смена антикоагулянта в процессе лечения не рекомендуется [22].

*Пожилый возраст.* Возраст  $\geq 65$  лет является значимым фактором риска как тромбэмболических, так и геморрагических осложнений. С возрастом система гемостаза претерпевает ряд физиологических изменений, в результате которых увеличивается протромбогенный потенциал плазмы со снижением

фибринолитической активности, ухудшаются реологические свойства крови. Кроме того, у пожилых наблюдаются возрастные изменения в печени и почках, влияющие на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, поэтому использование антикоагулянтов (и эноксапарина в том числе) в пожилом возрасте имеет некоторые особенности.

Как показало исследование SYNERGY [32], в котором около 25% больных ОКС из 9 977 рандомизированных в группы эноксапарина и НФГ были >75 лет, у пожилых пациентов терапия эноксапарином в тех же дозах, что и у лиц более молодого возраста, сопровождалась значимым увеличением риска кровотечений. Анализ результатов исследований ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS [33] у больных с ОКСпСТ, получивших ТЛТ теноктеплазой, также обнаружил значимые взаимосвязи возраста, пола и лечения эноксапарином с внутримозжечковым кровоизлиянием у женщин ≥75 лет: частота внутримозжечкового кровоизлияния составила 5,5% (10/183) в группе эноксапарина и 0,5% (1/185) в группе НФГ ( $p = 0,005$ ). Как и в SYNERGY, коррекции дозы эноксапарина в зависимости от возраста в этих исследованиях не проводили.

В уже упоминавшемся нами исследовании ExTRACT-TIMI 25 [34] почти 2 500 человек среди 20 500 больных с ОКСпСТ были >75 лет. Все больные получили ТЛТ теноктеплазой и были рандомизированы для лечения НФГ или эноксапарином. Эноксапарин дозировали в зависимости от возраста и функции почек: в/в болюс 30 мг и 1 мг/кг п/к каждые 12 ч для лиц <75 лет; 0,75 мг/кг п/к каждые 12 ч у пациентов ≥75 лет без в/в болюса или каждые 24 ч при КК <30 мл/мин. У пациентов в возрасте ≥75 лет эноксапарин оказался эффективнее НФГ без увеличения риска кровотечения. При этом снижение дозы эноксапа-

рина у пожилых, способствовавшее повышению безопасности лечения, не снизило его эффективность. Соответственно, необходимость уменьшения дозы эноксапарина у больных с ОКСпСТ в возрасте ≥75 лет при проведении ТЛТ очевидна. В 2015 г. эксперты рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества представили консенсусный документ по антитромботической терапии у пожилых [35], в котором у больных с ОКСпСТ в возрасте ≥75 лет при проведении ТЛТ рекомендуется уменьшать дозу эноксапарина и не вводить в/в болюс перед ТЛТ (*табл.*) [1В].

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями [4, 22], эноксапарин может применяться при любой форме ОКС вне зависимости от выбранной стратегии лечения (инвазивной или консервативной). Среди других НМГ эноксапарин является не только наиболее изученным антикоагулянтом при ОКСпСТ, но и единственным НМГ, рекомендованным к применению при данной форме ОКС, поскольку в настоящее время схемы применения НМГ при ТЛТ и ЧКВ у больных с ОКСпСТ разработаны только для эноксапарина. Возможность применения при ЧКВ у больных с ОКСбпСТ – еще одно существенное преимущество эноксапарина перед другими НМГ. Кроме того, на данный момент эноксапарин – единственный НМГ, изученный у пожилых больных с ОКСпСТ при ТЛТ и показавший приемлемую безопасность без потери эффективности даже при уменьшении дозы у лиц >75 лет. Указанные преимущества эноксапарина, солидная доказательная база и накопленный клинический опыт дают основания для его широкого применения в кардиологической практике при лечении разных форм ОКС.





## ИСТОЧНИКИ

- Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007, 28: 2077–2086.
- Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1566–1573.
- Sabatine MS, Morrow DA, Dalby A et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Also Treated With Clopidogrel. *JACC*, 2007, 49: 2256–2263.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012, 33: 2569–2619.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1477–1488.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction: Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J*, 2005, 149: 217–226.
- Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Percutaneous Coronary Intervention in Patients Receiving Enoxaparin or Unfractionated Heparin After Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC*, 2007, 49: 2238–2246.
- Silvain J, Beygui F, Barthelemy O et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*, 2012, 344: e553.
- Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA et al. Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention. A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 203–212.
- Navarese EP, De Luca G, Castriota F et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2011, 9: 1902–1915.
- Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*, 2011, 378: 693–703.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001–2015.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045–1057.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373: 723–731.
- Cohen M, Gensini GF, Maritz F et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *JACC*, 2003, 42: 1348–1356.
- Antman E, McCabe C, Gurfinkel E et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation*, 1999, 100: 1593–1601.
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292: 45–54.
- Collet JP, Montalescot G, Lison L et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin



- pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*, 2001, 103: 658–663.
19. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004, 61: 163–170.
  20. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007, 28: 2077–2086.
  21. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012, 344 : 553.
  22. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267–315.
  23. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): 24–43.
  24. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141: 495–530.
  25. Fox KAA, Bassand J-P, Mehta SR et al on behalf of the OASIS 5 Investigators. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 304–310.
  26. Fox KAA, Antman EM, Montalescot G et al. The Impact of Renal Dysfunction on Outcomes in the EXTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC*, 2007, 49: 2249–2255.
  27. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al for the CRUSADE Investigators. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA*, 2005, 294: 3108–3116.
  28. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. *JACC*, 1997, 29: 1474–1482.
  29. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy. Primary Results of the SYNERGY Randomized Trial. *JAMA*, 2004, 292: 45–54.
  30. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K et al on behalf of the SYNERGY Trial Investigators. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial. *JACC*, 2006, 48: 1346–1354.
  31. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al. Efficacy and Bleeding Complications Among Patients Randomized to Enoxaparin or Unfractionated Heparin for Antithrombin Therapy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. A Systematic Overview. *JAMA*, 2004, 292: 89–96.
  32. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1827–1833.
  33. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ*, 2006, 174: 1421–1426.
  34. Thomas D, Giugliano RP. EXTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27: 1–10.
  35. Andreotti F, Rocca B, Husted S et al., on behalf of the ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3238–3249.

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: ЧТО МЫ ЗНАЕМ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ

**И.С. ЯВЕЛОВ**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва

**В статье обсуждаются современные представления о подходах к антитромботической терапии после острого коронарного синдрома (ее длительность, сочетание препаратов, особенности в различных клинических ситуациях).**

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, антагонисты ватимина К, ривароксабан, апиксабан, дабигатран

### ПРОДЛЕННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА. ПОЧЕМУ ЭТО ВАЖНО?

Известно, что у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) — инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию, риск повторного возникновения этих событий остается повышенным длительное время. Так, в ретроспективном национальном регистре Швеции HELICON, включавшем сведения о 97 254 больных, выписанных после перенесенного инфаркта миокарда, сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта или инсульта в ближайший год составила 18,3% [1]. При анализе британской электронной базы данных CALIBER у 15 070 больных высокого риска, перенесших инфаркт миокарда и оставшихся стабильными на протяжении ближайшего года, сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в последующие 3 года составила 17,7% [2]. По данным анализа электронных баз данных в Швеции (77 976 больных), США (53 909 больных), Великобритании

(7 238 больных) и Франции (1 757 больных), среди переживших первый год без повторного инфаркта миокарда скорректированная сумма случаев смерти, инфаркта миокарда или инсульта продолжала расти в последующие 3 года и за этот срок составила 16,7—21,3%. Соответственно, хотя среди перенесших инфаркт миокарда после первого года накопление неблагоприятных событий происходит уже не так быстро, за последующие 3 года их частота представляется существенной. При этом, согласно результатам британской и бельгийской частей регистра GRACE, за 5 лет нет особых различий по смертности между больными, перенесшими инфаркт миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ, инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST или нестабильную стенокардию (19, 22 и 18% соответственно) [3]. В первый год после ОКС накоплены многочисленные свидетельства неблагоприятных клинических последствий преждевременного прекращения усиленной антитромботической терапии (в основном на примере сочетания ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом). Кроме того, есть свиде-

тельства, что продление двойной антитромбоцитарной терапии в ряде случаев способно принести дополнительную пользу.

Причину возобновления ишемии миокарда после ОКС изучали в проспективном исследовании PROSPECT, включавшем 697 больных, которым было успешно проведено коронарное стентирование [4]. Сумма случаев смерти от сердечных причин, остановки сердца, инфаркта миокарда или госпитализации из-за нестабильной стенокардии за 3 года составила 20,4% и была наиболее высокой в первый год после ОКС. При этом оказалось, что только половина случаев повторного утяжеления коронарной болезни сердца обусловлена стенозами, ответственными за первоначальное возникновение ОКС, в то время как у остальных больных ухудшение было сопряжено с поражением других сегментов коронарного русла. Это свидетельствует о том, что усилия по вторичной профилактике ОКС должны быть направлены не только на профилактику тромбоза стента, ставшего причиной нестабильности, но и на предотвращение тромботических осложнений в других участках коронарного русла. С этой точки зрения ОКС можно рассматривать как маркер повышенного риска тромботических осложнений атеросклероза как системного заболевания, а длительное усиленное антитромботическое лечение — как попытку предотвратить клинически выраженное тромбообразование при разрыве «ранимых» атеросклеротических бляшек в различных участках коронарных артерий.

С учетом всех этих фактов в настоящее время общепризнанно, что продолжительность усиленного антитромботического лечения после ОКС должна составлять не менее 1 года, а у отдельных категорий больных с наиболее высоким ишемическим риском и не слишком большой опасностью кровотечения может быть и дольше (для выявления кандидатов на продолженное использование сочетания ацетилсали-

циловой кислоты с блокатором рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов предложен алгоритм, разработанный для стентированных больных при анализе итогов исследования DAPT; у более широкого контингента больных разумно ориентироваться на критерии отбора в исследование PEGASUS-TIMI 54 — перенесенный инфаркт миокарда в сочетании с дополнительными факторами риска атеротромботических осложнений [5–11]).

### **КАКАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДОЛЖНА ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ПОСЛЕ ОКС?**

Выбор антитромботических препаратов зависит от наличия или отсутствия показаний к длительному использованию достаточно высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, тактики ведения больного (была ли выполнена тромболитическая терапия, проведено ли коронарное стентирование) и суждения о риске кровотечений.

*Антитромботическая терапия после ОКС у больных, не имеющих показаний к длительному использованию высоких (лечебных) доз антикоагулянтов.* Наиболее распространенным подходом в этой ситуации является двойная антитромбоцитарная (антиагрегантная) терапия с использованием сочетания ацетилсалициловой кислоты и одного из блокаторов рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов клопидогрела или тикагрелора. Сочетание ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором эффективнее сочетания ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом — оно обеспечивает дополнительное снижение риска суммы случаев сосудистой смерти, инфаркта или инсульта, включая снижение риска инфаркта, тромбоза стента, сосудистой смерти и общей смертности [12]. Однако подобный подход изучен (и может использоваться) не у всех категорий больных и распространяется на ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ с умерен-

ным и высоким риском неблагоприятного течения заболевания (вне зависимости от подходов к ведению больных), а также на ОКС со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ в случаях, когда планируется первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием. Кроме того, при использовании тикагрелора несколько возрастает частота крупных кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, и имеются специфические побочные эффекты (прежде всего одышка), способные стать причиной отказа от приема этого лекарственного средства. Соответственно, при ОКС остается ниша и для сочетания ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом.

Другим подходом к усилению антитромботического лечения после ОКС является добавление к сочетанию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом очень низкой дозы перорального антикоагулянта ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза в сутки) [13]. По сравнению с использованием сочетания ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом этот подход также обеспечивает снижение риска суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, в том числе снижение риска тромбоза стента, сердечно-сосудистой смерти и общей смертности. Однако из-за опасности кровотечений рекомендуют рассматривать такой вариант тройной антитромботической терапии с наиболее благоприятным соотношением пользы и риска, в частности только у больных, перенесших инфаркт миокарда, без инсульта, транзиторной ишемической атаки в анамнезе и других указаний на высокий риск геморрагических осложнений.

При непереносимости ацетилсалициловой кислоты и/или невозможности использовать блокаторы рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов следует выбирать режимы вторичной профилактики, основанные на использовании антагонистов витамина К: сочетание ацетилсалициловой кислоты (или клопидогрела при ее непереносимости) с антагани-

стом витамина К (Варфарином) при целевом диапазоне МНО 2,0–2,5 или монотерапию антагонистом витамина К с целевым МНО 2,5–3,5. При этом надо учитывать, что после коронарного стентирования в составе антитромботической терапии необходим хотя бы один антиагрегант (предпочтительным на сегодняшний день представляется клопидогрел). Тикагрелор без одновременного использования ацетилсалициловой кислоты в лечении ОКС не изучен.

У больных с высоким риском кровотечений, серьезным кровотечением на фоне усиленного антитромботического лечения, а также ожидаемой операцией с высоким геморрагическим риском, которую нельзя отсрочить, иногда приходится жертвовать дополнительной эффективностью в пользу безопасности и предпочесть монотерапию ацетилсалициловой кислотой, монотерапию клопидогрелом, а при их непереносимости — монотерапию антагонистом витамина К с целевым МНО 2,0–3,0. В частности, полагают, что после коронарного стентирования перейти на монотерапию ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом сравнительно безопасно через 1 месяц после установки голометаллических стентов или 3–6 месяцев после имплантации стентов, выделяющих лекарство (для современных типов стентов, выделяющих лекарство, отличающихся низкой тромбогенностью, называют срок в 3 месяца) [5, 11, 14].

*Антитромботическая терапия после ОКС у больных, нуждающихся в длительном использовании высоких (лечебных) доз антикоагулянтов.* Показания к длительному использованию достаточно высоких (лечебных) доз антикоагулянтов имеются у больных с механическими протезами клапанов сердца, фибрилляцией предсердий (при неклапанной фибрилляции предсердий — если сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляет как минимум 1 балл у мужчин и как минимум 2 балла у женщин), недавнем тромбозе глубоких вен и/или тромбо-

эмболии легочных артерий, недавно возникшем тромбе в полости левого желудочка.

В случаях, когда не было проведено коронарное стентирование, предпочтительны режимы вторичной профилактики, основанные на антагонистах витамина К — сочетании ацетилсалициловой кислоты (или клопидогрела при ее непереносимости) с Варфарином при целевом диапазоне МНО 2,0–2,5 или монотерапия Варфарином с целевым МНО 2,5–3,5. По имеющимся данным, во вторичной профилактике ОКС эти подходы сопоставимы по эффективности и безопасности и как минимум не уступают сочетанию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом [16]. Обычно предлагают использовать сочетание Варфарина с антиагрегантом [5–8]. Однако если необходимо поддержание более высоких значений МНО (в частности, у отдельных категорий больных с механическими протезами клапанов сердца), очевидно, что монотерапия Варфарином предпочтительна. Наиболее опасная в плане возникновения серьезных кровотечений тройная антитромботическая терапия в виде сочетания ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и перорального антикоагулянта в большинстве случаев представляется неоправданной. Тем не менее она приносит дополнительную пользу, и ее применение в течение какого-то времени не исключено у больных с наиболее высоким ишемическим риском [5].

Подходы к антитромботическому лечению в ситуации, когда больному, нуждающемуся в длительном использовании высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, выполнили коронарное стентирование, наименее очевидны. Так, многие факты указывают на необходимость использования у этих больных сочетания ацетилсалициловой кислоты с блокатором рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов для наиболее действенной защиты от тромбоза стента, с одной

стороны, и высоких (лечебных) доз антикоагулянтов для полноценного лечения или профилактики тромбоэмболических осложнений — с другой. Однако подобный подход приводит к существенному увеличению частоты кровотечений.

С другой стороны, данные одного небольшого проспективного контролируемого исследования и регистров свидетельствуют о возможности отказа от ацетилсалициловой кислоты и использования вместо тройной антитромботической терапии сочетания клопидогрела с Варфарином [17, 18]. Судя по всему, такой подход не приводит к увеличению риска тромбоза стента и имеет преимущество в безопасности. Однако полученные доказательства ограничены. Поэтому возможность отказа от тройной антитромботической терапии пока предлагают рассматривать только у больных с высоким риском кровотечений, с одной стороны, и небольшой опасностью ишемических осложнений (прежде всего тромбоза стента) — с другой. В остальных случаях продолжают рекомендовать тройную антитромботическую терапию, стремясь максимально сократить ее продолжительность, — до 6 мес. у больных с низким риском кровотечений и 1 месяца, если риск кровотечений представляется высоким [5, 15, 20, 21]. В дальнейшем речь идет о сочетании одного антиагреганта (ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела) с пероральным антикоагулянтом как минимум до конца года, а затем о переходе на монотерапию пероральным антикоагулянтом или, если потребности в антикоагулянтах больше нет, на монотерапию ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом. При этом у больных с очень высоким ишемическим риском (например, при стентировании ствола левой коронарной артерии, проксимальном бифуркационном стентировании, повторном инфаркте миокарда) не исключается продление тройной антитромботической терапии до кон-

ца года и/или продолжение использования сочетания одного антиагреганта с пероральным антикоагулянтом более года, если опасность возникновения серьезного кровотечения представляется приемлемой. Если потребность в антикоагулянтах исчезает до окончания первого года после ОКС, возможен переход на сочетание двух антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом (добавление к сочетанию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом низкой дозы ривароксабана после выписки из стационара не изучено; начало использования сочетания ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором в поздние сроки госпитализации и после выписки в ближайший год после ОКС не изучено).

В составе тройной антитромботической терапии речь идет только об использовании клопидогрела, поскольку при применении более активных блокаторов рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов ожидается значительное увеличение частоты кровотечений [19].

С появлением пероральных антиагрегантов прямого действия (апиксабана, дабигатрана этексилата и ривароксабана) получила распространение точка зрения, что у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий их можно использовать вместо антагонистов витамина К с ранних сроков лечения ОКС (уже по окончании парентерального введения антикоагулянтов) в составе как тройной, так и двойной антитромботической терапии [5, 15, 20, 21]. Вместе с тем необходимо учитывать, что пероральные антикоагулянты прямого действия при недавнем ОКС и/или коронарном стентировании не изучены. При этом с точки зрения эффективности предупреждения тромботических осложнений коронарного атеросклероза и/или тромбоза стента после недавнего ОКС их включение в состав тройной антитромботической терапии опасений не вызывает; сомнения в надлежащей эффективности

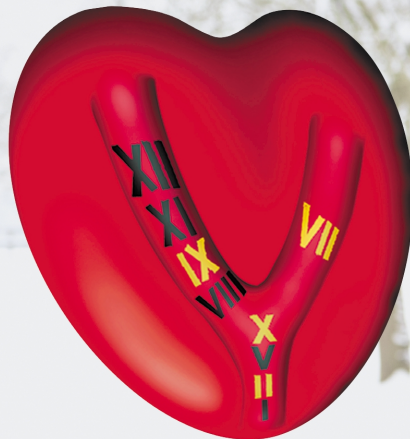
есть при сочетании пероральных антикоагулянтов прямого действия с одним антиагрегантом. Кроме того, для апиксабана и ривароксабана нет данных об использовании доз, рекомендованных для профилактики ишемического инсульта, в дополнение к сочетанию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, а дабигатрана этексилат использовался в таком сочетании в подгруппе из 812 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий [22]. О дозе пероральных антикоагулянтов прямого действия в составе тройной антитромботической терапии нет единой точки зрения: одни группы экспертов предлагают использовать стандартные дозы, рекомендованные при неклапанной фибрилляции предсердий, другие для снижения риска кровотечений советуют предпочесть минимальные из изученных в этой ситуации доз (по 2,5 мг 2 раза в сутки для апиксабана, 110 мг 2 раза в сутки для дабигатрана этексилата и 15 мг 1 раз в сутки для ривароксабана). Однако уменьшенные дозы апиксабана и ривароксабана применяются у больных с нарушенной функцией почек, когда ожидается более выраженное накопление препарата в крови. Использование таких доз при нормальной функции почек в клинике не изучено и теоретически способно сказаться на эффективности профилактики кардиоэмболических осложнений. Сможет ли это возможное снижение эффективности скомпенсироваться одновременным приемом сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, неизвестно. Соответственно, данная рекомендация представляется наиболее очевидной только для дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 р/сут.

Кроме того, пероральные антикоагулянты прямого действия противопоказаны при низком клиренсе креатинина, механических протезах клапанов сердца и фибрилляции предсердий у больных с умеренным или тяжелым митральным стенозом. С учетом



# ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



[www.warfarin.ru](http://www.warfarin.ru) 

- Калькулятор CHA2DS2-VASc on-line
- Калькулятор HAS-BLED on-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина on-line
- Вопросы – ответы специалиста
- Рекомендации по ведению пациентов, принимающих Варфарин
- Анонсы антитромботических школ компании «Тakeda»



#### Сокращённая информация по применению

**Торговое название:** ВАРФАРИН НИКОМЕД. **МНН:** Варфарин. **Лекарственная форма:** таблетки, 2,5 мг. **Показания к применению:** лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбозомболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика переходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Способ применения и дозы:** Варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению. **Противопоказания:** установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность, тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами, бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутримозговым кровоизлиянием. **Наиболее частые побочные эффекты** очень часто: кровоточивость; часто: гипотрузивность, повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения, рвота, тошнота, диарея. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** лейкоград, гипертриглицеридоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени могут усиливать действие варфарина. При гипотриглицеридозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной почечной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО. Не следует принимать варфарин пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции и в связи с наличием в составе препарата лактозы. Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свёртывания и печёночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: +7 (495) 933 5511, ф.: +7 (495) 502 1625  
[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru), [www.warfarin.ru](http://www.warfarin.ru)  
Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Дата выпуска рекламы: июль 2016.



## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

На правах рекламы

всех этих неясностей при необходимости длительного применения высоких (лечебных) доз антикоагулянтов в первый год после ОКС разумно отдавать предпочтение Варфарину, прибегая к использованию перораль-

ных антикоагулянтов прямого действия только в случаях, когда наладить надлежащее применение антагониста витамина К не представляется возможным.



## ИСТОЧНИКИ

1. Jernberg T, Hjelm H, Hasvold P et al. Continued high CVD risk in myocardial infarction survivors: comparison of risk first and second year after MI - results from a Swedish nationwide study. *Eur Heart J*, 2014, 35(suppl. 1): 363.
2. Rapsomaniki E, Stogiannis D, Emmas C et al, on behalf of PEGASUS-TIMI-54. Health outcomes in patients with stable coronary artery disease following myocardial infarction; construction of a PEGASUS-TIMI-54 like population in UK linked electronic health records. *Eur Heart J*, 2014, 35(suppl. 1): 363.
3. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*, 2010, 31: 2755-2764.
4. Stone GW, Machara A, Lansky AJ et al, PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226-235.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
6. 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 130: e344-e426.
7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012, 33: 2569-2619.
8. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*, 2013, 61: 485-510.
9. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al, for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1791-1800.
10. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *JACC*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.485>.
11. Bates ER, Bittl JA, Brindis RG et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 2016; <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIR.0000000000000404/-/DC1>.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9-19.

14. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541-2619.
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
16. Явелов И.С. Применение пероральных антикоагулянтов во вторичной профилактике острого коронарного синдрома: что известно к середине 2013 года. *Трудный пациент*, 2013, 11(7): 22-31.
17. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA et al, for the WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anti-coagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, 381: 1107-1115.
18. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC*, 2013, 62: 981-989.
19. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel and vitamin K antagonists in patients with drug eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *JACC*, 2013, 61: 2060-2066.
20. Lip GYH, 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 (APHS). *Eur Heart J*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu298>.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anti-coagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015, 17: 1467-1507.
22. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Evaluation of Long-Term Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*, 2013, 127: 634-640.

## ГИПОАГРЕГАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ЗАМЕНЕ КЛОПИДОГРЕЛА НА ТИКАГРЕЛОР

Е.В. ТАВЛУЕВА<sup>1</sup>, Д.М.Н., А.П. ЯРКОВСКАЯ<sup>2</sup>, К.М.Н.,

А.В. АЛЕКСЕЕНКО<sup>2</sup>, Т.Ю. ПЕНСКАЯ<sup>1</sup>, О.Л. БАРБАРАШ<sup>1</sup>, Д.М.Н., профессор

Целью данного исследования явилось изучение агрегации тромбоцитов у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) в случае замены клопидогрела на новый класс ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (тикагрелор) в госпитальном периоде. Материалы и методы. В исследование включены 80 пациентов с ИМнST. На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). В последующем больные были распределены на две группы методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы получали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут, пациенты 2-й группы — поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 р/сут. Агрегация тромбоцитов исследовалась до замены препарата, через 2 ч после нее и на 7-е сут. Результаты. В настоящей работе при исследовании агрегации тромбоцитов до замены клопидогрела на тикагрелор значимых различий гипоагрегационного эффекта в группах клопидогрела и тикагрелора ни с одним из индукторов (АДФ 1,25 и 2,5 мкг/мл, адреналин (эпинефрин), коллаген, ристоцетин) выявлено не было. Через 2 ч после замены препаратов агрегация тромбоцитов в группах со всеми индукторами также достоверно не различалась. На 7-е сут АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл) агрегация тромбоцитов в группе тикагрелора была достоверно ниже по сравнению с агрегацией тромбоцитов в группе клопидогрела. АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел — 34,8 (23; 47,9)%, тикагрелор — 20,45 (11,8; 28,4)%;  $p = 0,001$ . АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел — 45,61 (32,7; 56)%, тикагрелор — 30,3 (13,3; 41,6)%;  $p = 0,008$ . Заключение. При замене клопидогрела на тикагрелор у пациентов с ИМнST антиагрегационный эффект на 7-е сут выше, чем антиагрегационный эффект в группе пациентов, которые продолжали принимать клопидогрел.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, клопидогрел, тикагрелор, агрегация тромбоцитов

### ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). Их активация и последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан А<sub>2</sub> и АДФ. Ацетилсалициловая

кислота (АСК) блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы и образования тромбоксана А<sub>2</sub>. Реализация эффектов аденозиндифосфата (АДФ) проис-

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово.

<sup>2</sup> МБМУ «Кемеровский кардиологический диспансер».



ходит через P2Y<sub>12</sub>-рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой дезагрегантных препаратов. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей в себя АСК и ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, признано обязательным у больных с ОКС, а также у лиц после реваскуляризации [1]. В актуальных сегодня клинических рекомендациях по лечению ОКС и реваскуляризации миокарда утверждены ряд препаратов (клопидогрел, празугрел и тикагрелор). Для российской клинической практики возможен выбор между клопидогрелом и тикагрелором [2].

Тикагрелору отдается предпочтение перед клопидогрелом у пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST [3, 4]. В то же время существуют клинические ситуации, при которых назначение клопидогрела является приоритетным: например, в условиях монотерапии (когда назначение АСК невозможно), при необходимости сочетания двойной антитромбоцитарной терапии с антикоагулянтами при наличии у пациентов фибрилляции предсердий и др. Встречаются также клинические ситуации, когда врачу необходимо произвести замену клопидогрела на тикагрелор или наоборот — по причине побочных эффектов или непереносимости одного из препаратов [5].

Каких-либо крупных клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность смены одного блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов на другой при лечении ОКС, в настоящее время нет. Кроме того, нет и официально одобренных подходов к реализации подобной замены. Ни один из существующих на данный момент рекомендательных документов по ведению пациентов с ОКС не предусматривает алгоритм или схему смены препаратов [6].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение агрегации тромбоци-

тов у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в случае замены клопидогрела на новый класс ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (тикагрелор) в госпитальном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 пациентов с ИМпST, госпитализированных в МБУЗ «Кемровский кардиологический диспансер». Настоящее исследование является проспективным. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Рандомизация проводилась методом случайной выборки.

Критериями включения были: 1) установленный согласно критериям РОК (2014) диагноз ИМпST давностью до 12 ч от начала заболевания; 2) подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

К критериям исключения относились: 1) сопутствующие отягощающие состояния (онкологические заболевания, наличие терминальной почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, психические заболевания); 2) инфаркт миокарда (ИМ), развившийся во время плановой реваскуляризации — чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ). Все пациенты участвовали в исследовании добровольно и были полностью информированы о его дизайне и целях. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом; 3) проведенная на догоспитальном этапе тромболитическая терапия; 4) тяжесть острой сердечной недостаточности на уровне Killip III—IV.

На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). Сразу при госпитализации в стационар пациентам вы-

**ТАБЛИЦА 1. Основные клиничко-anamнестические характеристики больных с ИМпST**

Признаки	Клопидогрел, n = 31	Тикагрелор, n = 49	P
Возраст, лет (Me: 25; 75)	54,3 (50,1; 62,4)	56,1 (48,6; 64,1)	0,65
Женщины, n (%)	9 (29)	7 (14%)	0,09
СД 2-го типа, n (%)	1 (3,2)	6 (12,2)	0,16
Тропонин Т, нг/мл (Me: 25; 75)	0,71 (0; 1,3)	0,42 (0; 0,65)	0,09
ИМТ (Me: 25; 75)	27,2 (24,5; 31)	28,4 (24,1; 32,1)	0,89
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (22,5)	5 (10,2)	0,11
Застойная СН в анамнезе, n (%)	12 (38,7)	15 (30,6)	0,45
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	0	-
Уровень гемоглобина при госпитализации, г/л (Me: 25; 75)	139,6 (127; 151,5)	143,1 (136; 154)	0,38
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> при госпитализации (Me: 25; 75)	58 (49,9; 67,6)	61,4 (48,1; 74,5)	0,1
Ранее выполненное ЧКВ, n (%)	2 (6,5)	4 (8,2)	0,57
Ранее выполненное КШ, n (%)	0	0	-
Ранее выявленные стенозы периферических артерий > 50%, n (%)	0	0	-
Наличие ХОБЛ, n (%)	4 (12,9)	2 (4,1)	0,15
Язвенная болезнь, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09

*Примечание: СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.*

**ТАБЛИЦА 2. Группы препаратов, которые получали пациенты на этапе госпитализации**

Признаки	Клопидогрел, n = 31	Тикагрелор, n = 49	P
β-блокаторы, n (%)	31 (100)	49 (100)	1,0
иАПФ, n (%)	27 (87)	48 (97,9)	0,07
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	1 (3,2)	1 (2)	0,62
Статины, n (%)	31 (100)	49 (100)	1,0
Нитраты, n (%)	2 (6,5)	5 (10,2)	0,44
Диуретики, n (%)	8 (25,8)	-	-
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	3 (9,7)	10 (20,4)	0,17
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	6 (19,3)	29 (59,2)	0,000*
Антиаритмические препараты, n (%)	4 (12,9)	3 (6,1)	0,25

*Примечание: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, \* p < 0,05.*



**ТАБЛИЦА 3. Нормальные показатели агрегатограммы**

Индуктор	Показатели агрегации тромбоцитов, Мах %
АДФ 1,25 мкг/мл	20—40
АДФ 2,5 мкг/мл	40—60
Адреналин	40—60
Коллаген	40—60
Спонтанная	До 10

*Примечание: АДФ — аденозиндифосфат, Мах % — максимальное светопропускание, выраженное в процентах.*

**ТАБЛИЦА 4. Показатели госпитального периода**

Показатели	Клопидогрел, n = 31	Тикагрелор, n = 49	P
ФВ ЛЖ, % (Ме: 25; 75)	49,2 [41; 57]	52,7 [46; 62]	0,94
Нарушение ритма и проводимости, n (%)	7 (22,5)	3 (6,1)	0,029*
Смерть, n (%)	0	0	-
Рецидив ИМ, n (%)	0	0	-
РПИС, n (%)	0	0	-
ОСН, Killip II, n (%)	5 (16,1)	1 (2)	0,024*

*Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ОСН — острая сердечная недостаточность, РПИС — ранняя постинфарктная стенокардия, \*p < 0,05.*

полнялись экстренная коронароангиография и стентирование голометаллическим стентом инфаркт-зависимой артерии. Через 24 ч больные были распределены на две группы методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы получали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут, пациенты 2-й группы — поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 р/сут. Все больные получали аспирин в дозе 100 мг/сут. Основные клинико-anamnestические характеристики обследованных больных с ИМпСТ представлены в *таблице 1*. Кроме двойной антитромбоцитарной терапии все пациенты принимали терапию, представленную в *таблице 2*.

Для исследования агрегации тромбоцитов использовались тест-системы Helena Laborato-

ries (Великобритания). Оценивалась агрегация тромбоцитов до замены препарата, через 2 ч после замены препарата и на 7-е сут (день выписки из стационара) в обогащенной тромбоцитами плазме (ОТП) со следующими индукторами: АДФ (аденозиндифосфат) 1,25 и 2,5 мкг/мл, адреналин (эпинефрин), коллаген, ристоцетин. Принцип метода: через пробку, помещенную в кювету, пропускают лазерный луч (650 нм), который, достигнув фотодетектора, конвертируется в аналоговый сигнал и передается в центральный процессор для обработки. Кровь 5 мл для исследования забиралась стандартным методом: самотеком без наложения жгута, системой-вакутейнер Vacuette, 2-сторонней иглой, в качестве консерванта использовался цитрат натрия 3,8%. Для получения

ОТП кровь центрифугировали в режиме 1 000 об/мин 7 мин. Бедная тромбоцитами плазма (БТП) использовалась в качестве контроля, для ее получения кровь центрифугировали в режиме 3 000 об/мин 15 мин. Оптическую плотность непрореагировавшей ОТП в смеси с реагентом для агрегации принимают за 0%, а оптическую плотность контрольной БТП — за 100% (отсутствуют свободно движущиеся тромбоциты). По мере агрегации тромбоцитов количество свободно движущихся тромбоцитов снижается, сокращая количество света, поглощаемого ОТП. Нормальные показатели для агрегации тромбоцитов определяли на выборке условно здоровых добровольцев (табл. 3).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией. Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ Statistica 6.0. Для принятия решения о виде распределения использовался критерий Шапиро — Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха (Me: 25; 75). При сопоставлении двух независимых групп по качественному признаку использовался критерий Манна — Уитни. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом для двух независимых групп критерия Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости показателей был определен как  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

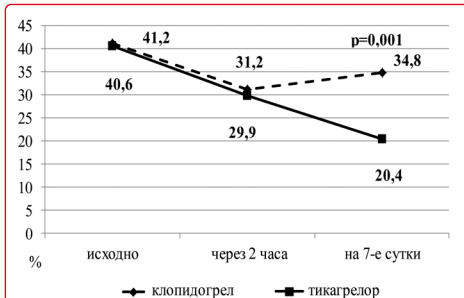
Показатели госпитального периода у пациентов обследованных групп представлены в таблице 4.

В настоящей работе при исследовании агрегации тромбоцитов до замены клопидогрела

на тикагрелор значимых различий гипoaгрегационного эффекта в группах клопидогрела и тикагрелора ни с одним из индукторов (АДФ 1,25 и 2,5 мкг/мл, адреналин (эпинефрин), коллаген, ристоцетин) выявлено не было. Через 2 ч после замены препаратов агрегация тромбоцитов в группах со всеми индукторами также достоверно не различалась. На 7-е сут АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл) агрегация тромбоцитов в группе тикагрелора была достоверно ниже по сравнению с агрегацией тромбоцитов в группе клопидогрела. АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел — 34,8 (23; 47,9)%, тикагрелор — 20,45 (11,8; 28,4)%;  $p = 0,001$  (рис. 1). АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел — 45,61 (32,7; 56)%, тикагрелор — 30,3 (13,3; 41,6)%;  $p = 0,008$  (рис. 2).

Тикагрелор является негипонопиридиновым пероральным обратимым антагонистом P2Y<sub>12</sub>-рецепторов прямого действия [7]. Препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Степень ингибирования P2Y<sub>12</sub>-рецепторов определяется прежде всего содержанием тикагрелора в плазме и, в меньшей степени, — его активного метаболита [4]. Поскольку тикагрелор — это препарат прямого действия, его фармакологические и клинические эффекты не зависят от метаболической активации *in vivo*. Для тикагрелора характерны более быстрое начало действия и более стабильный эффект по сравнению с клопидогрелом [8, 9]. Тикагрелор демонстрирует более выраженное торможение агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел, как после нагрузочной дозы, так и во время поддерживающей терапии [8, 9]. Storey R.F с соавт. показали (PLATO), что через 2 ч после приема нагрузочной дозы тикагрелора среднее значение ингибирования агрега-

**РИСУНОК 1. АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и тикагрелора**



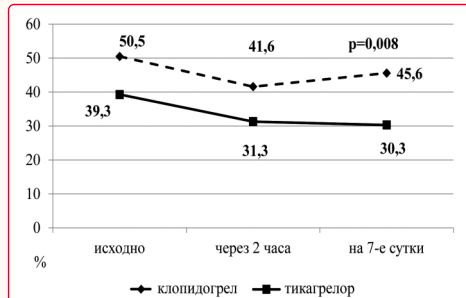
ции тромбоцитов было значительно выше, чем на фоне приема клопидогрела (процент ингибирования агрегации тромбоцитов клопидогрелом —  $44 \pm 15\%$ , тикагрелором —  $28 \pm 10\%$ ,  $p < 0,0001$ ) [10].

Однако в проведенных ранее исследованиях степень ингибирования агрегации тромбоцитов при применении клопидогрела и тикагрелора оценивали при первичном назначении препаратов. В настоящем исследовании до этапа замены клопидогрела на тикагрелор все пациенты получали клопидогрел, т. е. имели уже исходный уровень заблокированных в 1-е сут госпитализации тромбоцитов. По-видимому, в связи с этим при оценке агрегации тромбоцитов через 2 ч после смены препаратов эффект дополнительного ингибирования агрегации тромбоцитов тикагрелором значимо не превосходил эффект ингибирования агрегации тромбоцитов в группе, где пациенты продолжали принимать клопидогрел.

В ранее проведенных исследованиях ингибирование агрегации тромбоцитов было значительно выше при применении тикагрелора, чем клопидогрела при длительной поддерживающей терапии [11].

Storey R.F. с соавт. показали, что процент ингибирования агрегации тромбоцитов через 4 нед.

**РИСУНОК 2. АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и тикагрелора**



приема тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут составил  $79 \pm 22\%$ , в то время как через 4 нед. приема клопидогрела в дозе 75 мг/сут — всего  $64 \pm 22\%$  [12].

Так, в ONSET/OFFSET Study Gurbel P.A. с соавт. показали, что уровень ингибирования тромбоцитов в группе пациентов, получавших тикагрелор, уже через 24 ч после нагрузочной дозы составил 58%, а в группе пациентов, получавших клопидогрел, — всего 52%. На 3-й день после нагрузочной дозы уровень ингибирования тромбоцитов в группе пациентов, получавших тикагрелор, был сопоставимым с уровнем ингибирования тромбоцитов в группе пациентов, получавших клопидогрел на 5-е сут [13].

В настоящем исследовании получены аналогичные данные: ингибирование агрегации тромбоцитов на 7-е сут достоверно сильнее в группе пациентов, которые были переведены на тикагрелор, по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать клопидогрел. Однако надо учитывать тот факт, что пациенты в данном исследовании при поступлении получили нагрузочную дозу клопидогрела и только через 1 сут переводились на тикагрелор. Тромбоциты живут максимум 10–12 дней, средняя продолжительность жизни тромбоци-

та составляет 7 сут, т. е. только через 7 сут происходит полное обновление тромбоцитов, заблокированных клопидогрелом [14]. Фактически в настоящем исследовании на 7-е сут госпитализации еще часть тромбоцитов была заблокирована клопидогрелом, а часть — тикагрелором, т. е. выраженный эффект гипoaгрегации на 7-е сут госпитализации в группе тикагрелора, вероятно, был связан как непосредственно с более выраженным ингибирующим

эффектом тикагрелора, так и с остаточным действием клопидогрела.

## ВЫВОД

При замене клопидогрела на тикагрелор у пациентов с ИМпST гипoaгрегационный эффект на 7-е сут выше, чем в группе пациентов, которые продолжали принимать клопидогрел.



## ИСТОЧНИКИ

1. Абугов С.А., Аверков О.В., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Руда М.Я., Шахнович Р.М. и соавт. Выбор перорального антиагреганта для лечения острого коронарного синдрома. *Неотложная кардиология*, 2014, 4: 11-15.
2. 2014 ASC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541-2619.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
4. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet*, 2010, 375: 283-293.
5. Болдуева С.А., Облавицкий Д.В., Самохвалова М.В. Развитие инфаркта миокарда после изменения характера двойной антиагрегантной терапии. Клиническое наблюдение. *Неотложная кардиология*, 2014, 4: 16-20.
6. Аверков О.В. Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор. *Contium medicum*, 2015, 5(17): 38-43.
7. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Фисун Н.Н. Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях. *Лечащий врач*, 2015, 3: 72-75.
8. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*, 2006, 27(9): 1038-1047.
9. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patient with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 2083-2093.
10. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes. The PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(18): 1456-1462.
11. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG et al. on behalf of the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patient undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014, 35: 209-215.
12. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1852-1856.
13. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation*, 2009, 120(25): 2577-2585.
14. Данилов И.П. Тромбоциты: новый взгляд на их роль в организме. *Медицинские новости*, 2008, 9: 17-19.

## МЕСТО И ЗНАЧЕНИЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОАК У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОЗИЦИИ МЕДИЦИНЫ, ОСНОВАННОЙ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

20 сентября 2016 г. в рамках Российского национального конгресса кардиологов в Екатеринбурге прошло третье совещание экспертов под эгидой Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Национального общества доказательной фармакотерапии, Российского научного медицинского общества терапевтов, редколлегии изданий «Журнал Сердечная Недостаточность» и «Сердце: журнал для практикующих врачей», посвященное проблеме оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Эксперты констатируют, что в последнее время публикуются многочисленные результаты анализа крупных административных баз данных, регистров и наблюдательных исследований, в которых оцениваются эффективность и безопасность применения различных лекарственных средств при сердечно-сосудистых заболеваниях. В частности, подобная информация интенсивно накапливается для использования новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) при неклапанной ФП.

Цель такого рода изучения — охарактеризовать результаты медикаментозных вмешательств в повседневной врачебной практике и в определенной степени дополнить недостающую информацию об их сравнительной эффективности и безопасности. Однако полученные здесь данные зачастую противоречивы и иногда не совпадают с итогами проведенных

ранее рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ). Все это способно вызвать серьезные затруднения у практикующих врачей и стать основой для недостаточно обоснованных и чрезмерно категоричных суждений.

Поэтому было решено создать краткий документ, призванный напомнить роль различных способов получения доказательств в современной медицине и помочь широкому кругу специалистов объективно оценивать появляющуюся информацию с практической точки зрения.

Проанализировав опубликованные на сегодняшний день данные наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной ФП, эксперты пришли к следующему заключению:

○ Эффективность и безопасность НОАК в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) у пациентов с неклапанной ФП были доказаны в крупномасштабных хорошо

спланированных РКИ, которые имеют существенные отличия друг от друга, в том числе и по степени внешней валидности.

○ Результаты РКИ послужили основой для изменения клинических рекомендаций.

○ Регистры и наблюдательные исследования НОАК при неклапанной ФП дают важную информацию о приверженности лечению, эффективности, безопасности препаратов и выборе лечащего врача в условиях реальной клинической практики у разнородной популяции пациентов.

○ Результаты наблюдательных исследований НОАК должны рассматриваться в контексте имеющихся доказательств, полученных в РКИ. Наиболее важным является воспроизведение результатов, полученных в РКИ, данными наблюдательных исследований.

○ Воспроизводимость в наблюдательных исследованиях результатов РКИ повышает уверенность в правильности использования и выбора НОАК для конкретного пациента.

○ Результаты исследований НОАК в реальной практике, отличающиеся от результатов РКИ, могут быть использованы лишь для генерации гипотезы, требующей своего подтверждения в специально организованном клиническом исследовании.

○ При интерпретации данных наблюдательных исследований НОАК следует относиться с осторожностью к надежности небольших различий.

○ Не все наблюдательные исследования обладают одинаковой степенью внутренней валидности, в каждом случае требуется детальное изучение методов исследования.

○ Существенные различия в методологии исследований реальной клинической практики могут привести к различиям в полученных результатах.

○ Использование проспективного дизайна позволяет снизить вероятность некоторых

систематических ошибок, свойственных наблюдательным исследованиям.

○ Результаты исследований НОАК в реальной практике, основанные на анализах вторичных баз данных, следует принимать во внимание только в случае детального описания дизайна, характеристики популяции, конечных точек и использованных статистических методов.

○ Следует с осторожностью относиться к результатам исследований, в которых алгоритм идентификации изучаемых исходов не валидизирован с помощью внешних источников (например, медицинская документация), особенно в том случае, если нет детального обоснования этого алгоритма и соответствующих анализов чувствительности.

○ При отсутствии данных соответствующих РКИ вопросы сравнительной эффективности и безопасности различных НОАК не могут быть адекватно решены в рамках исследований реальной клинической практики в силу присущих им методологических ограничений.

○ При представлении результатов наблюдательных исследований в материалах лекций и докладов на конференциях, симпозиумах и других научно-практических мероприятиях эксперты считают необходимым соблюдать этические нормы и указывать на ограничения, свойственные исследованиям реальной практики, и необходимость в связи с этим осторожного отношения к полученным в них данным.

Интерпретация регистров и особенно ретроспективных анализов вторичных баз данных сложнее, чем РКИ. В частности, при сравнении эффективности и безопасности различных вмешательств никогда нет уверенности в том, что выделенные группы больных сопоставимы по всем признакам, способным повлиять на результат. При этом существенным, но неконтролируемым (и часто неанализируемым)





## Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике<sup>1-3</sup>

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 18 миллионов пациентов<sup>4,5</sup>
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире<sup>6</sup>



### КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инсульта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тинеприридином – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергшихся большому ортопедическим операциям вмешательства на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТБВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток, клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто® или же когда НВГ назначается в низкой дозе для поддержания проницаемости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

**Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** цирроз печени и нарушение функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

**Дополнительно для таблеток 10 мг:** цирроз печени и нарушение функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие

злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

#### ОСТОРОЖНОСТЬ:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, соудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутриглазном кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП), антиагреганты или другие антигемостатические средства);
- у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, фетоназол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

**Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

#### ПОВОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Митигация тяжелых действий, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (гемостатические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами). В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НПР у пациентов, применяющих препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровотечение десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышенные активности печеночных трансаминаз, повреждение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохаркание, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзима, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

**Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015, для таблеток 10 мг: ЛСР-001029. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015, для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 11.12.2015.

**Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

**Литература:** 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. 2. Camm J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;36(10):1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63-8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Calculation based on IMS Health MIDAS Database. Monthly Sales June 2015. 6. IMS MIDAS Database. Monthly Sales December 2015. 0883. LRU MKT/GEM/06.2016.00883

фактором является решение врача использовать тот или иной подход к лечению, ту или иную дозу определенного лекарственного средства. Эксперты призывают к осторожности в интерпретации результатов наблюдательных исследований, особенно если они

противоречат данным РКИ, и подчеркивают, что результаты такого рода изучения могут служить не более чем основой для дальнейшего изучения в рамках специально спланированных РКИ.



### СОСТАВ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА:

профессор Арутюнов Г.П., г. Москва; профессор Архипов М.В., г. Екатеринбург;  
 к.м.н. Бакалов С.А., г. Москва; профессор Бокарев И.Н., г. Москва;  
 д.м.н. Вышлов Е.В., г. Томск; профессор Гиляревский С.Р., г. Москва;  
 профессор Гиляров М.Ю., г. Москва; профессор Дощичин В.Л., г. Москва;  
 профессор Козиолова Н.А., г. Пермь; д.м.н. Комаров А.Л., г. Москва;  
 профессор Лопатин Ю.М., г. Волгоград; профессор Марцевич С.Ю., г. Москва;  
 д.м.н. Орлова Я.А., г. Москва; профессор Панченко Е.П. г. Москва;  
 профессор Татарский Б.А., г. Санкт-Петербург;  
 профессор Тарловская Е.И., г. Нижний Новгород;  
 профессор Терещенко С.Н., г. Москва; д.м.н. Явелов И.С., г. Москва;  
 профессор Якусевич В.В., г. Ярославль.

*Ссылка для цитирования: Арутюнов Г.П. и соавт.  
 Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016. Т. 15. №3.*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГАЕМЫХ ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ

А.Л. КОМАРОВ, д.м.н., Е.С. МОСКОВКИНА, НИИ кардиологии, РКНПК МЗ РФ

**Обзор посвящен оценке прогноза и стратификации риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. Обсуждаются современные шкалы, основанные на различных клинических и ангиографических показателях, и возможность их применения в рутинной практике. Рассмотрены вопросы персонализации антитромбоцитарной терапии на основании оценки риска тромбозов и кровотечений.**

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** чрескожные коронарные вмешательства, стратификации риска, антитромбоцитарная терапия, персонализация

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) широко используются в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), в т. ч. ее стабильных проявлений. На сегодняшний день эффективность и безопасность ЧКВ изучены в многочисленных рандомизированных испытаниях и клинических регистрах, включивших в общей сложности более 2 млн человек (SYNTAX [1, 2], EUROSCORE [3], National CathPCI database [4] и др.).

Прогноз после плановых ЧКВ принято считать относительно благоприятным. Тем не менее суммарная частота серьезных ишемических событий в течение первого года после вмешательства может достигать 4–6% [5–8]. Покрываемые стенты нового поколения, характеризующиеся низкой тромбогенностью и быстрой эндотелизацией травмированной в результате ЧКВ поверхности артерии, разрабатывались с целью улучшения результатов эндоваскулярного лечения и уменьшения продолжительности обязательной двойной антитромбоцитарной

терапии (ДАТТ). Однако процент серьезных неблагоприятных исходов, заявленный в маркировке этих стентов, пока остается достаточно высоким [5]. Смертность в течение 9–12 мес. после ЧКВ составляет около 1,9%, частота развития инфаркта миокарда — 2,78%, а потребность в реваскуляризации «целевого» сосуда — 3,01%.

Заметим, что большинство обсуждаемых выше данных было получено в хорошо организованных контролируемых испытаниях и поэтому они не всегда могут быть экстраполированы на реальную клиническую практику. Сведения об исходах плановых ЧКВ, полученные вне рандомизированных исследований, весьма разноречивы. Так, в одном из наиболее крупных постмаркетинговых регистров [9], включивших за период 2006–2008 гг. более 15 000 больных (большинство — со стабильной ИБС), подвергнутых имплантации стентов, покрытых сиролимусом, частота тромбоза стента (ТС) за 1 год наблюдения составила все-



го 0,6%, ИМ — 1,9%, сосудистой смерти — 1,7%, а всех неблагоприятных сосудистых событий, включая повторную коронарную реваскуляризацию, — 4,8%. Напротив, в другом крупном регистре, организованном под эгидой Национального института заболеваний сердца, легких и крови США [10], суммарная частота сосудистой смерти и ИМ после плановых ЧКВ была почти в 2 раза больше — 6,6%. Также обращала на себя внимание высокая потребность в повторной реваскуляризации коронарных артерий, выполненной у 20,2% больных. Справедливо при этом отметить, что включение больных в данный регистр осуществлялось в более ранние сроки — с 1997 по 2002 г., что не могло не сказаться на типе имплантированных стентов, антитромботической поддержке после ЧКВ и т. д. Относительно высокая частота неблагоприятных исходов после плановых ЧКВ регистрировалась и в ряде более поздних когортных исследований, выполненных в эпоху покрытых коронарных стентов и продолжительной ДАТТ. В частности, показательные данные, полученные нами [7] при проспективном наблюдении за когортой из 200 больных, получавших ДАТТ в течение 12 мес. после плановых ЧКВ с имплантацией покрытых стентов нового поколения. Частота всех тромботических осложнений составила 10,6%, среди них ОКС — 8,5% (ТС — 3,2%).

К сожалению, проблема тромботических осложнений не ограничивается ближайшим годом после ЧКВ. Их количество неуклонно нарастает с течением времени, что определяется самим патогенезом атеротромботического процесса. Так, в одном из наиболее известных исследований — COURAGE [11], включившем 2287 больных стабильной ИБС, наблюдавшихся на протяжении 4,6 года, суммарная частота смерти или ИМ в подгруппе ЧКВ составила почти 20%. Аналогичные данные об отдаленном прогнозе после плановых ЧКВ были

получены и в других крупных проектах с периодом проспективного наблюдения от 3 до 10 лет (MASS-II [12], OAT [13], JSAP [14] и др.).

Все изложенное выше диктует необходимость адекватной стратификации риска больных, подвергаемых ЧКВ. Цель подобной стратификации заключается в правильной оценке и коррекции ряда клинических факторов риска, возможной модификации интенсивности и продолжительности проводимого антитромботического лечения и, наконец, в некоторых случаях — в самом принятии решения о целесообразности вмешательства. До недавнего времени шкалы риска, разработанные прежде всего для выбора оптимальной тактики лечения, широко использовались лишь у больных ОКС. В настоящем обзоре больше внимания будет уделяться стабильным пациентам, стратификация риска у которых в связи с ЧКВ изучена хуже и, несмотря на очевидную актуальность, реже используется в реальной клинической практике.

Среди «классических» клинических факторов риска наиболее значимыми для обсуждаемой категории больных считаются сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) с нарушением их выделительной функции.

В соответствии с рекомендациями европейских экспертов, 2013 г. [15], наличие коронарной болезни сердца является показанием для обследования на предмет возможного сопутствующего нарушения углеводного обмена. Напомним, что критериями СД являются повышение уровня глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л и/или гликированного гемоглобина  $\geq 6,5\%$ . При пограничных результатах этих анализов рекомендуется дополнительно использовать тест толерантности к глюкозе, превышение уровня гликемии  $\geq 11,1$  ммоль/л по данным которого также свидетельствует о наличии СД.

Хорошо известно, что СД ухудшает исходы реваскуляризации миокарда, что связано с диффузным поражением коронарных артерий (в т. ч. малого калибра), более частым развитием рестенозов и окклюзий как в стентах, так и в венозных шунтах, а также в более агрессивном течении атеросклеротического процесса с формированием новых бляшек в нативном коронарном русле. По данным метаанализа 10 проспективных исследований, включившего 7 812 больных, подвергнутых процедурам реваскуляризации и наблюдавшихся на протяжении 5,9 года, наличие сопутствующего СД ассоциировалось с увеличением смертности в 1,5–2,0 раза в случае как ЧКВ, так и коронарного шунтирования [16]. С учетом изложенного выше крайне актуальным является вопрос о целесообразности реваскуляризации миокарда, дополняющей оптимальное медикаментозное лечение (ОМТ) у больных стабильной ИБС, страдающих СД.

Ответ на этот вопрос попытались дать в исследовании BARI 2D [17], сравнившим две начальные стратегии лечения 2 368 больных с сочетанием СД и ИБС — инвазивной, с выполнением быстрой реваскуляризации (ЧКВ или операция шунтирования коронарных артерий на усмотрение лечащего врача) и неинвазивной — ОМТ, с выполнением процедур реваскуляризации при возникновении строгих показаний. Период наблюдения составил 5 лет. В целом инвазивное лечение в сравнении с консервативным ассоциировалось с большей частотой свободы от стенокардии (66% против 58%,  $p = 0,003$ ) и меньшей потребностью в повторной реваскуляризации (18% против 33%,  $p = 0,001$ ), однако заметного влияния на смертность обнаружено не было. При анализе всех крупных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ и инсульт) оказалось, что коронарное шунтирование имело преимущество перед ОМТ (частота событий 22,4% против

30,5%,  $p = 0,01$ ). Подобных положительных эффектов при выполнении ЧКВ обнаружено не было. Следует отметить, что исследование не предусматривало рандомизации в отношении ЧКВ или коронарного шунтирования, и лучшие эффекты последнего многие связывают с выполнением реваскуляризации у заведомо более тяжелых больных. Еще одним ограничением, возможно, не позволившим должным образом оценить эффекты ЧКВ, был низкий уровень, не соответствующий современным стандартам использования выделяющих лекарства стентов и тиенопиридинов.

Прямые сопоставления коронарного шунтирования и стентирования различными типами стентов (исключая покрытые стенты нового поколения) поддерживают использование хирургического лечения в качестве предпочтительного метода реваскуляризации у больных СД, имеющих многососудистое поражение коронарного русла. Метаанализ этих исследований (ERACI II, ARTS, SoS, MASS II, FREEDOM, SYNTAX, VA CARDS, CARDia) продемонстрировал достоверное снижение смертности и потребности в повторной реваскуляризации миокарда соответственно на 33% (95% ДИ 0,52–0,86) и на 64% (95% ДИ 0,22–0,57) для коронарного шунтирования в сравнении с ЧКВ [18]. По некоторым данным [19], исключения могут составлять больные, не имеющие сложных, комплексных стенозов (индекс SYNTAX  $\leq 22$ ). Отдаленная частота всех крупных сосудистых событий у таких пациентов практически одинакова после коронарного шунтирования или ЧКВ. Однако в отношении профилактики повторных коронарных вмешательств преимущества операции все же сохраняются.

Еще одним важным фактором неблагоприятного прогноза является ХБП. Традиционным критерием ХБП является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин.

Напомним, что функция почек является одним из ключевых показателей, учитываемых в шкалах риска ишемических (GRACE) [20] и геморрагических (CRUSADE) [21] осложнений у больных ОКС. В 2006 г. эксперты Европейского кардиологического общества [22] сочли необходимым рекомендовать рутинное определение СКФ и при стабильной ИБС. Возникновение сосудистых осложнений у больных ХБП обусловлено сопутствующей анемией, гипертонией и СД, а также повреждением эндотелия вследствие воздействия медиаторов воспаления, гипергомоцистеинемии и нарушений кальциевого обмена [23]. Таким образом, как указывается в рекомендациях Национального общества по заболеваниям почек США [24], СКФ является интегральным показателем, отражающим соматическую отягощенность пациента в отношении большого числа сопутствующих заболеваний. Говоря об осложнениях ЧКВ у больных ХБП, следует дополнительно иметь в виду возможность развития контраст-индуцированной нефропатии, а также более высокий риск кровотечений в случае неадекватной модификации дозы ряда антитромботических препаратов (низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса и т. д.), имеющих путь выведения, связанный с почками.

Все изложенные выше факторы в определенной степени ограничивают выполнение реваскуляризации миокарда у больных с ХБП. Действительно, инвазивное лечение ИБС при сопутствующей ХБП выполняется в относительно меньшем проценте случаев [24–26]. В то же время, как показали многочисленные исследования и регистры, именно у таких пациентов процедуры реваскуляризации могут обеспечить лучшую выживаемость в сравнении с консервативным лечением, особенно в случае многососудистого поражения и/или ОКС [24, 26–29]. Наблюдательные исследования свидетельствуют, что в краткосрочной

перспективе выполнение ЧКВ у больных с умеренной ХБП безопаснее коронарного шунтирования. Однако долгосрочный (> 1 года) прогноз жизни после хирургического лечения оказывается лучше [30–31]. Ретроспективный анализ фрагмента исследования ARTS [32], включивший 1 205 больных ИБС с многососудистым поражением и ХБП, показал, что частота смертельных исходов, как и всех крупных сосудистых осложнений, одинакова на протяжении 3-х лет в группах больных, подвергнутых ЧКВ с имплантацией голометаллических стентов и коронарному шунтированию. В течение этого же времени потребность в повторной реваскуляризации миокарда после ЧКВ была в 3 раза выше: 25% против 8% (OR = 0,28, 95% ДИ 0,14–0,54,  $p = 0,01$ ). Таким образом, у больных ХБП, имеющих многососудистое поражение коронарного русла, выполнение коронарного шунтирования в целом предпочтительнее в случае приемлемого хирургического риска и ожидаемой продолжительности жизни, превышающей 1 год [6].

Логичным представляется объединение классических клинических факторов риска в соответствующие шкалы, предназначенные для оценки прогноза после ЧКВ. Целесообразность использования клинической стратификации риска у больных, подвергаемых плановой реваскуляризации миокарда, была наглядно продемонстрирована при ретроспективном анализе результатов упоминавшегося выше исследования BARI 2D [33]. Для расчета риска в этом исследовании использовалась традиционная Фремингемская шкала, учитывающая пол, возраст, курение, уровень систолического АД и холестерин. Ориентируясь на балл по Фремингемской шкале и некоторые ангиографические показатели, авторы фактически смогли определить показания к реваскуляризации миокарда. Еще раз напомним, что при анализе всех больных, включенных в исследо-



вание BARI 2D [17], преимуществ инвазивного или консервативного лечения установить не удалось. Напротив, в подгруппе высокого Фремингемского и ангиографического риска исходы оказались существенно лучше при реваскуляризации миокарда в сравнении с ОМТ. В первую очередь это касалось больных, подвергнутых коронарному шунтированию. Так, суммарная частота крупных сосудистых событий в течение 5 лет после операции составила 27,1% в сравнении с 47,3% при консервативном лечении (ОР = 2,10, 95% ДИ = 1,21–3,65,  $p = 0,0087$ ).

Известно, что Фремингемская шкала [34] имеет довольно много недостатков, и, кроме того, она не предназначалась для оценки прогноза больных, подвергаемых коронарным вмешательствам, в т. ч. ЧКВ. Для этих целей существуют специальные шкалы, разработанные и валидизированные на соответствующих когортах больных. Одной из наиболее простых шкал является ASCEF [35], валидизированная в ангиографическом исследовании LEADERS, включавшем как стабильных больных, подвергаемых ЧКВ, так и лиц с различными формами ОКС [36]. Факторов, влиявших на однолетний прогноз сосудистых осложнений, включая смертность, оказалось всего лишь три: возраст, уровень креатинина и фракция выброса левого желудочка. Еще одна прогностическая модель была разработана на очень крупном массиве Национального сосудистого регистра США (NCDR CathPCI), объединившего информацию о краткосрочных исходах (летальность за 30 дней) для 181 775 процедур ЧКВ [37]. Валидизация данной модели проводилась в медицинских центрах, включенных в систему Medicare. Факторами риска ранней смерти оказались: возраст, наличие или анамнез тяжелой сердечной недостаточности, периферическое сосудистое поражение, хроническое заболевание легких, снижение СКФ, а также си-

туации, связанные с экстренностью выполнения вмешательства (неотложная, спасительная ЧКВ и т. д.). В Европе наибольшее распространение для оценки ранних исходов сердечно-сосудистых вмешательств получила шкала EUROSCORE II [38], включающая значительное число показателей, характеризующих тяжесть основного заболевания и сопутствующую патологию (СД, дыхательная недостаточность, ХБП и т. д.). Первоначально шкала разрабатывалась для больных, подвергаемых крупным операциям на сердце, хотя, в соответствии с последними европейскими рекомендациями по реваскуляризации миокарда [6], она может быть применима и в отношении ЧКВ.

Как видно, обсуждаемые шкалы существенно отличаются как по количественному, так и по качественному составу клинических факторов, предлагаемых для оценки ближайшего или долгосрочного прогноза после реваскуляризации миокарда. Это связано с особенностями выполнявшихся инвазивных вмешательств и различиями в клинических характеристиках больных в популяциях, послуживших основой для создания шкал. Прямое сопоставление их прогностической ценности затруднительно. Соответственно, как указано в рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского кардиологического общества (ЕКО) [6], нет достаточных оснований для того, чтобы отдать предпочтение какой-либо одной шкале для оценки риска у конкретного пациента.

Очевидно, что персонифицированная оценка прогноза после инвазивных вмешательств должна строиться с учетом анатомических особенностей коронарного русла. Одна из первых таких моделей (Duke Jeopardy score) была разработана еще в 1985 г. [39]. Смысл ее заключался в количественной оценке зон миокарда, «находящихся в опасности» плохого кровоснабжения. Ценность такой оценки прогноза была, безусловно, выше в сравнении с

простым подсчетом пораженных сегментов артерий. Совершенствование метода ЧКВ привело к появлению в 1988 г. классификации «ABC» коронарных стенозов [40], позволяющей оценивать возможный риск процедуры исходя из их ангиографических особенностей. Наконец, в 2005 г. была предложена шкала SYNTAX [2], фактически объединившая в себе достоинства обсуждаемых выше моделей. Как известно, шкала SYNTAX предусматривает начисление соответствующих баллов за зону стенотического поражения и за его анатомические характеристики (диаметр, протяженность, кальциноз, тромбоз, вовлечение области бифуркации и т. д.).

Основой данной шкалы послужило обширное одноименное исследование SYNTAX ( $n = 1\ 800$ ), в котором сравнивали исходы коронарного шунтирования и ЧКВ у пациентов с трехсосудистыми поражениями или поражениями ствола левой коронарной артерии [41]. Были доказаны преимущества коронарного шунтирования перед ЧКВ у лиц со сложным, «комплексным» коронарным поражением (индекс SYNTAX  $> 32$ , относящийся к верхнему терцилю распределения). Различия между сравниваемыми группами высокого коронарного риска в отношении частоты основных неблагоприятных сосудистых событий стали заметны уже через 1 год и сохранялись на протяжении как минимум 5 лет проспективного наблюдения [1]. Напротив, в случае индекса SYNTAX  $\leq 22$  (нижний терциль распределения) исходы в группах коронарного шунтирования и ЧКВ оказались сопоставимы. Таким образом, как следует из результатов исследования, данная ангиографическая шкала хорошо приспособлена для выбора оптимального метода реваскуляризации у многососудистых больных, являющихся потенциальными кандидатами для оперативного лечения. Данное положение признается веду-

щими экспертными организациями Европы и Северной Америки [6, 42].

Крайне важной представляется обнаруженная в исследовании прямая взаимосвязь между значениями индекса SYNTAX и судьбой больных, подвергнутых ЧКВ [43]. Так, через 1 год после процедуры суммарная частота неблагоприятных ишемических событий в группах больных, относящихся к нижнему, промежуточному и верхнему терцилям распределения индекса SYNTAX, составила соответственно 14,7%, 16,7% и 23,4%. Подобной зависимости у больных с выполненным коронарным шунтированием обнаружено не было. Все это позволяет сделать принципиальный вывод о возможности использования шкалы SYNTAX для оценки прогноза именно в связи с эндоваскулярным вмешательством.

В течение последнего десятилетия прогностическая ценность шкалы SYNTAX была подтверждена в различных клинических ситуациях (плановые или неотложные ЧКВ), при разной тяжести поражения коронарного русла (незащищенный стеноз ствола левой коронарной артерии, его эквиваленты и т. д.) и, наконец, при использовании стентов старого и нового поколений. Объединенный анализ 7 хорошо организованных исследований [44], включивший в общей сложности 6 508 больных (почти половина — со стабильной ИБС), показал, что высокий индекс SYNTAX  $> 32$  является предиктором таких событий, как смерть (OR = 1,40, 95% ДИ = 1,21–1,62,  $p = 0,001$ ), инфаркт миокарда (OR = 1,33, 95% ДИ = 1,19–1,49,  $p = 0,001$ ), тромбоз стента (OR = 1,64, 95% ДИ = 1,31–2,05,  $p = 0,001$ ) и любая повторная реваскуляризация коронарных артерий (OR = 1,29, 95% ДИ = 1,19–1,39,  $p = 0,001$ ). При этом прогностическая значимость шкалы SYNTAX не зависела от классических факторов риска, типа имплантируемого стента и экстренности выполнения ЧКВ.

Есть основание полагать, что указанная шкала может стать довольно хорошим ориентиром и в отношении оценки риска кровотечений. Так, в 2015 г. были опубликованы данные двухлетнего проспективного японского регистра [45], включившего 722 больных (44% — со стабильной ИБС), подвергнутых ЧКВ с имплантацией покрытых стентов. Все больные получали стандартную ДАТТ на протяжении как минимум 12 мес. Частота ТС составила 1,7% за 2 года наблюдения, что соответствовало данным большинства рандомизированных исследований и регистров. Более серьезной проблемой оказались крупные кровотечения (определенные в соответствии с классификацией BARC), возникавшие в 3 раза чаще — у 6,5% больных. Заметим, что ни один из больных на этапе включения в исследование не имел противопоказаний для назначения антиагрегантов. Высокий балл по шкале SYNTAX > 32 оказался предиктором крупных кровотечений, увеличивая их риск почти в 2 раза (ОР = 1,81, 95% ДИ = 1,27—2,57,  $p = 0,01$ ). Нельзя исключить, что это связано с большей агрессивностью антитромботической терапии в случае тяжелого коронарного поражения, а также с большей отягощенностью таких больных в отношении клинических факторов (пожилой возраст, женский пол, низкая масса тела, нарушение функции почек и т. д.), определяющих высокий геморрагический риск. Важно, что индекс SYNTAX сохранил независимую предсказывающую ценность и в многофакторной модели, учитывающей указанные выше клинические показатели, в т. ч. объединенные в шкалу CRUSADE [21], традиционно используемую для оценки риска кровотечений в связи с ОКС и ЧКВ.

Одним из главных недостатков шкалы SYNTAX называют значительную вариабельность экспертных заключений, особенно при оценке бифуркационных, протяженных пораже-

ний, мелких сосудов и т. д. [46]. Еще одно ограничение связано с визуальным анализом ангиограмм, не позволяющим определить функциональную значимость и морфологические характеристики стеноза. Известно, что данная шкала позволяет хорошо оценивать риск смерти и крупных сосудистых осложнений в первую очередь при тяжелом коронарном поражении (индекс SYNTAX > 32). Меньше возможностей для дифференцированной оценки исходов в группах больных промежуточного и низкого риска (индексы SYNTAX в пределах 23—32 и менее 23). Было также показано, что в ряде клинических ситуаций, например, при сопутствующем СД, ценность шкалы (по крайней мере в отношении выбора метода реваскуляризации) может утрачиваться [47].

В последние годы было предпринято несколько достаточно успешных попыток усовершенствовать шкалу SYNTAX, главным образом за счет дополнительного введения в модель различных клинических показателей, характеризующих тяжесть болезни (*табл. 1*) (цит. по [46] с изменениями). Безусловным достоинством новых шкал является лучшая предсказывающая ценность в отношении смертности и крупных сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день эксперты ЕКО [6] сочли возможным рекомендовать использование двух таких шкал (логистической клинической шкалы SYNTAX и шкалы SYNTAX II) наряду с оригинальной шкалой SYNTAX для оценки риска после процедур реваскуляризации миокарда.

К сожалению, ни одна из обсуждавшихся клинических или ангиографических шкал не дает каких-либо предложений по персонализации медикаментозного лечения (за исключением, возможно, более тщательного контроля за функцией почек, углеводным обменом и другими корригируемыми факторами риска). Мало освещаются вопросы ДАТТ, адекватное назначение которой определяет защиту от ин-

**ТАБЛИЦА 1. SYNTAX и другие клинико-ангиографические шкалы, предложенные для стратификации риска больных, подвергаемых ЧКВ**

Название шкалы	Анатомические показатели	Клинические показатели	Оценка риска смерти	Оценка риска крупных сосудистых событий	Особенности
Шкала SYNTAX	Да	Нет	Да	Да	Оценка исключительно анатомии коронарного русла. Разработана с целью выбора оптимального метода реваскуляризации у многососудистых больных, являющихся потенциальными кандидатами для оперативного лечения. Дает возможность оценить прогноз после ЧКВ (в первую очередь при высоком индексе SYNTAX)
Global Risk classification	Да	Шкала Euro-score*	Да	Да	Выше предсказуемая ценность в отношении сердечно-сосудистой смертности у пациентов с многососудистым поражением / поражением левой коронарной артерии. Лучше дифференциация прогноза в группах больных промежуточного и низкого риска по шкале SYNTAX
Клиническая шкала SYNTAX (Clinical SYNTAX)	Да	Шкала ACEF**	Да	Да	Выше предсказуемая ценность в отношении смертности и крупных сердечно-сосудистых событий по сравнению со шкалами SYNTAX и ACEF. Слабая дифференциация прогноза между группами низкого и промежуточного риска
Логистическая клиническая шкала SYNTAX (Log Clinical SYNTAX)	Да	Шкала Euro score*	Да	Да	Логистическая шкала, полученная путем введения регрессионных коэффициентов для факторов риска шкалы Clinical SYNTAX. Лучшая предсказуемая ценность в отношении смертности по сравнению со шкалой SYNTAX
Функциональная шкала SYNTAX (Functional SYNTAX)	Да	Нет	–	Да	Анатомическая шкала SYNTAX, дополненная оценкой функциональной значимости стенозов (резерв коронарного кровотока). Требуется валидизация шкалы в проспективных исследованиях.
«Остаточная» шкала SYNTAX (Residual SYNTAX Score)	Да	Нет	Да	Да	Шкала SYNTAX, полученная при оценке стенозов, оставшихся после выполненной ЧКВ. Дает дополнительную прогностическую информацию у ряда категорий больных высокого риска: с ОКС, сахарным диабетом, низкой фракцией выброса, вмешательством на стволе левой коронарной артерии
Шкала SYNTAX II	Да	Да***	Да	Да	Шкала, полученная путем отбора в модели Кокса клинических и ангиографических факторов, продемонстрировавших влияние на смертность в оригинальном исследовании SYNTAX. Лучше выбор оптимального метода реваскуляризации и лучше дифференциация прогноза в сравнении со шкалой SYNTAX

\* [www.euroscore.org/calcold.html](http://www.euroscore.org/calcold.html). \*\* Возраст, уровень креатинина, фракция выброса левого желудочка. \*\*\* Возраст, клиренс креатинина, фракция выброса левого желудочка, заболевание периферических артерий, поражение ствола левой коронарной артерии, женский пол, хроническая обструктивная болезнь легких.

тракоронарного тромбообразования как в ранние сроки, так и в отдаленный период после ЧКВ.

Как известно, стандартная антиагрегантная поддержка ЧКВ включает аспирин и один из блокаторов рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов к аденозиндифосфату. Применительно к плановым вмешательствам речь может идти лишь об одном препарате этой группы — клопидогреле, поскольку назначение новых, более активных лекарств (тикагрелора и празугрела) одобрено пока лишь в связи с ОКС.

Напомним, что клопидогрел представляет собой пролекарство, превращение которого в активное вещество, блокирующее тромбоцитарный рецептор к АДФ, осуществляется путем двухэтапного окислительного метаболизма в печени при участии нескольких ферментов семейства CYP 450. Логично, что изменение в силу разных причин всасывания либо печеночной трансформации может лежать в основе вариабельности антитромбоцитарного действия клопидогрела. Это хорошо подтверждает факт значительных межиндивидуальных различий в показателях остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) у лиц, принимающих данный препарат [48].

По мнению большинства экспертов, высокую ОРТ к АДФ можно рассматривать как фактор риска развития ишемических событий, а низкую — как фактор риска кровотечений [49—51]. В одном из последних крупных исследований (GEPRESS, 2016 г. [52]) определение ОРТ в когорте 1 053 больных с ОКС позволяло получить дополнительную прогностическую информацию с учетом клинических факторов риска и шкалы SYNTAX.

К сожалению, польза от оптимизации терапии на основании ОРТ не была подтверждена ни в одном крупном хорошо организованном исследовании. Возможно, это связано с тем, что уровень ОРТ, помимо фармакодинамики

клопидогрела, подвержен влиянию большого числа клинических факторов, включая давность ОКС/ЧКВ, наличие осложненных бляшек в коронарных артериях, а также клинических факторов риска: СД, ХБП и т. д. [49—51]. В существующих клинических рекомендациях [6, 42, 53, 54] с большой долей осторожности допускается возможность оценки функции тромбоцитов, однако это касается главным образом больных с ОКС, поскольку именно у этой категории и были продемонстрированы неблагоприятные прогностические ассоциации в отношении действия клопидогрела.

Стабильное течение коронарной болезни и, соответственно, относительно низкий риск неблагоприятных событий, наблюдающийся при выполнении плановых ЧКВ, могут восприниматься как потенциальное ограничение для каких-либо тестов, призванных модифицировать терапию антиагрегантами (клопидогрелом). Вместе с тем следует учитывать и возможные исключения из этого правила. Так, по мнению экспертов рабочей группы по тромбозам ЕКО [49, 50], несмотря на недостаточное количество клинических исследований, определение ОРТ к АДФ может обсуждаться у отдельных больных стабильной ИБС для оптимизации ингибирования P2Y<sub>12</sub> рецепторов в случаях неожиданного тромботического осложнения (ТС), возникшего вопреки приверженности к лечению клопидогрелом, существенно повышенного риска ТС, связанного с состоянием больного или особенностями коронарного вмешательства (неудовлетворительные результаты ЧКВ, множественное стентирование у больных высокого риска), а также в том случае, когда ТС может иметь катастрофические последствия (ЧКВ на единственной функционирующей артерии, ЧКВ ствола левой коронарной артерии, включая бифуркацию).

Не менее важной проблемой является определение оптимальной продолжительности

ДАТТ. Напомним, что стандартный срок приема ДАТТ после неотложных ЧКВ составляет 12 мес. [6, 54]. У стабильных больных рекомендованная продолжительность ДАТТ составляет 6 мес. после имплантации стентов с лекарственным покрытием и как минимум 1 мес. в случае использования голометаллических стентов [6].

Есть основание полагать, что срок приема тиаенопиридинов после имплантации стентов нового поколения может быть относительно безопасно сокращен до 3 мес. Однако справедливость этого утверждения пока продемонстрирована лишь в отношении хорошо отобранных стабильных больных с невысоким риском неблагоприятных исходов [55–58]. С другой стороны, крайне заманчивой является перспектива снижения отдаленного риска неблагоприятных тромботических исходов за счет продления ДАТТ свыше стандартно установленного срока.

В 2015 г. были опубликованы два крупных метаанализа исследований, имевших целью выяснить оптимальную продолжительность ДАТТ после имплантации стентов с лекарственным покрытием [59, 60]. Метаанализы были выполнены на практически одном и том же клиническом материале, и каждый из них включил в общей сложности свыше 32 000 больных, подвергнутых ЧКВ (около половины вмешательств были плановыми). Сходный дизайн этих метаанализов предусматривал стратификацию исследований в зависимости от изученных сроков ДАТТ, которые могли быть как меньше, так и больше «стандартного», продолжительностью 12 мес. Неудивительно, что полученные результаты оказались практически одинаковыми. Было показано, что уменьшение продолжительности ДАТТ до 3–6 мес. ассоциируется со снижением риска крупных кровотечений примерно на 40%. Однако при этом нельзя исключить возможность некоторого увеличения частоты тромбозов стентов,

преимущественно старого поколения. Напротив, более длительный период ДАТТ имел существенные преимущества в отношении предотвращения таких событий, как инфаркт миокарда и тромбоз стента. К сожалению, при этом повышалось число крупных кровотечений, а также увеличивалась общая смертность (последний факт, однако, не подтвердился в метаанализе [61], ограниченном больными, перенесшими ОКС). Было подсчитано, что продление ДАТТ позволяет предотвратить 6 случаев ИМ и 3 случая ТС ценой 5 дополнительных крупных кровотечений на 1000 больных, подвергнутых имплантации стентов с лекарственным покрытием. Добавим также, что достоверного влияния на сердечно-сосудистую смертность добиться не удалось ни при уменьшении, ни при увеличении продолжительности ДАТТ.

В 2016 г. были опубликованы обновленные рекомендации экспертов Американской коллегии кардиологов, посвященные ДАТТ у больных ИБС [62]. По мнению экспертов, выбор оптимальной продолжительности ДАТТ должен основываться на тщательной оценке соотношения риска/пользы, а также на предпочтениях конкретного пациента. Так, у больных, у которых проводилась плановая имплантация голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием, может быть разумным продление ДАТТ свыше 1 и 6 мес. соответственно при хорошей переносимости и невысоком риске кровотечений. При возникновении крупного кровотечения после имплантации покрытого стента или его высоком риске разумно укорочение ДАТТ до 3 мес. У больных, подвергаемых экстренным ЧКВ, продолжительность ДАТТ также может меняться в диапазоне от 6 и до более чем 12 мес. в зависимости от геморрагического риска. Заметим, что класс всех этих рекомендаций относительно невысок — Ib, а характеристики, влияющие на вы-



**ТАБЛИЦА 2. Клинические и ангиографические факторы, ассоциированные с высоким ишемическим риском (включая тромбоз стента) или высоким риском кровотечений**

Увеличение риска ишемических событий / тромбоза стента (в пользу удлинения периода ДАТТ)	Увеличение риска кровотечений (в пользу сокращения периода ДАТТ)
<i>Высокий ишемический риск</i>	
Пожилой возраст Наличие ОКС Множественные предшествующие инфаркты миокарда Многососудистая ИБС Сахарный диабет Хроническая болезнь почек	Кровотечение в анамнезе Терапия пероральными антикоагулянтами Женский пол Пожилой возраст Низкая масса тела Хроническая болезнь почек
<i>Высокий риск тромбоза стента</i>	Сахарный диабет
Наличие ОКС Сахарный диабет Фракция выброса левого желудочка <40% Стенты с лекарственным покрытием первого поколения Стент недостаточного диаметра Недостаточное раскрытие стента Малый диаметр стента Большая длина стента Бифуркационные стенты Рестеноз внутри стента	Анемия Постоянная терапия кортикостероидами или нестероидными противовоспалительными средствами

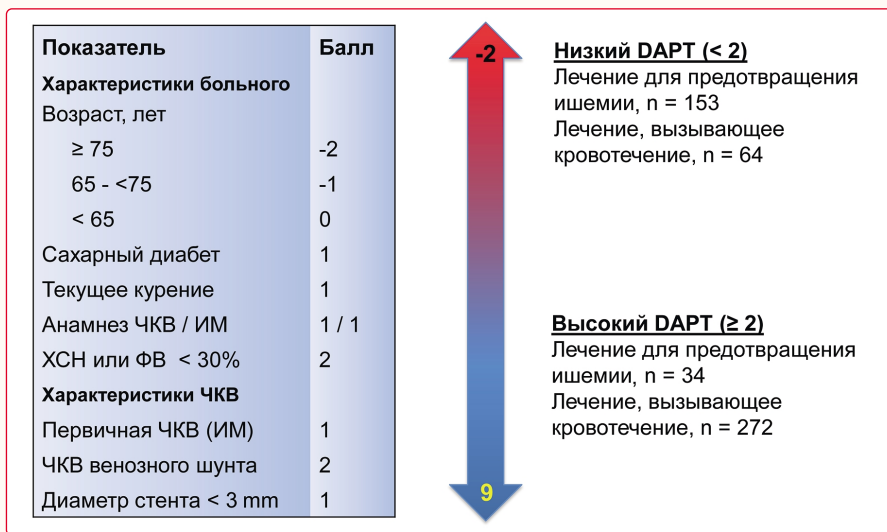
бор тактики лечения, нуждаются в тщательной детализации.

Клинические и ангиографические факторы, предлагаемые экспертами Американской коллегии кардиологов для оценки вероятности ишемических событий и кровотечений, представлены в *таблице 2*. Нетрудно видеть, что все они так или иначе учитывались в обсуждавшихся выше шкалах. К сожалению, многие из них (например, ХБП и СД) одновременно повышают риск как тромбозов, так и кровотечений. Усложняет ситуацию также тот факт,

что в реальной клинической практике у конкретного больного имеется сложное сочетание факторов, требующих продления и, наоборот, сокращения ДАТТ.

По мнению экспертов, упростить принятие решения о продлении ДАТТ призвана шкала DAPT [63, 64], разработанная при ретроспективном анализе данных одноименного испытания [65], изучавшего возможность дополнительного увеличения продолжительности приема тиенопиридинов на срок от 12 до 30 мес. у различных категорий больных, под-

**РИСУНОК 1. Шкала DART**



вергнутых ЧКВ и переживших без осложнений первый год после вмешательства. Шкала была валидизирована на популяции трехлетнего проспективного исследования PROTECT [66], критерии оценки исходов ЧКВ в котором были аналогичны таковым в исследовании DART.

Как показано на *рисунке 1*, чистая клиническая выгода от продления ДАТТ максимальна при высоком балле (DART ≥ 2). Действительно, в этом случае число больных, которых необходимо длительно лечить для предотвращения одного ишемического эпизода, составляет 33, тогда как развитие кровотечения можно ожидать всего лишь у 1 из 272 пациентов. В случае низкого балла DART (<2) соотношение риска/пользы имеет обратную направленность, и продолжение ДАТТ свыше стандартного срока у таких больных, по всей видимости, нецелесообразно.

Резюмируя все изложенное выше, следует еще раз обратить внимание на очевидную необходимость стратификации риска больных,

подвергаемых ЧКВ (в т. ч. плановым). На сегодняшний день круг возможностей для этого достаточно широк: от простой количественной оценки клинических или ангиографических показателей до сложных шкал, полученных путем объединения этих показателей в единой модели и обладающих поэтому несравненно большей прогностической ценностью. Подобная процедура позволяет не только получить относительно точную информацию о прогнозе (что, безусловно, важно со всех точек зрения), но и стандартизовать подходы к лечению — как в отношении контроля корригируемых факторов риска, так и в отношении выбора самой тактики реваскуляризации миокарда. Есть также основания полагать, что правильная оценка факторов риска тромбозов и кровотечений окажется полезной при выборе категорий больных, у которых можно индивидуализировать длительность ДАТТ (рассматривать ее сокращение или продление).



## ИСТОЧНИКИ

- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 2013, 381(9867): 629–638.
- <http://www.syntaxscore.com>.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 16(1): 9–13.
- Peterson ED, Dai D, DeLong ER et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(18): 1923–1932.
- Byrne A, Serruys P W, Baumbach A et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*, 2015 Oct 7, 36(38): 2608–2620.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2014 Oct 1, 35(37): 2541–2619.
- Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Самко А.Н. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную анти-тромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Российский кардиологический журнал*, 2015, 3 (119): 35–42.
- Комаров А.Л., Илющенко Т.А., Шахматова О.О., Деев А.Д., Самко А.Н., Панченко Е.П. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*, 2012, 52 (8), 4–14.
- Urban P, Abizaid A, Banning A et al. Stent Thrombosis and Bleeding Complications After Implantation of Sirolimus-Eluting Coronary Stents in an Unselected Worldwide Population. A Report From the e-SELECT (Multi-Center Post-Market Surveillance) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1445–1454.
- Naidu SS, Polin GM, Selzer F et al. Outcome of Percutaneous Coronary Intervention in Unstable Angina Pectoris Versus Stable Angina Pectoris in Two Different Time Periods. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 447–452.
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Kostuk W, Chaitman BR, Berman D, Lorin JD, Dada M, Weintraub WS, Boden WE, COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1937–1946.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*, 2010, 122(10): 949–957.
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2395–2407.
- Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(5): 469–479.
- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2015 Oct 7, 36(38): 2608–2620.
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1190–1197.

17. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009, 360(24): 2503–2515.
18. Subodh Verma, Michael E Farkouh, Bobby Yanagawa et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1: 317–328.
19. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ, Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(5): 1006–1013.
20. <http://www.gracescore.org/WebSite>.
21. <http://www.crusadableedingscore.org>.
22. ESC guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*, 2006 Jun, 27(11): 1341–1381.
23. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*, 2005 Apr 13, 293(14): 1737–1745.
24. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*, 2003, 139: 137–147.
25. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. «Renalism»: inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(9): 2462–2468.
26. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*, 2009, 120(10): 851–858.
27. Hemmelgarn BR, Southern D, Culeton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*, 2004, 110(14): 1890–1895.
28. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, Smith MS, Califf RM, Mark DB, Owen WJ Jr. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(9): 2373–2380.
29. Huang HD, Alam M, Hamzeh I, Virani S, Deswal A, Aguilar D, Rogers P, Kougiaris P, Birnbaum Y, Paniagua D, Kar B, Ballantyne C, Bozkurt B, Jneid H. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3741–3746.
30. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*, 2010, 106(3): 348–353.
31. Charytan DM, Li S, Liu J, Herzog CA. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. *Circulation*, 2012, 126(11 Suppl 1): 164–169.
32. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom W, O'Neill WW, Wijns W, Serruys PW. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J*, 2005, 149(3): 512–519.
33. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW et al. Clinical and Angiographic Risk Stratification and Differential Impact on Treatment Outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial.
34. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PWF, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J*, 2000, 139: 272–281.
35. Ranucci M, Castelvécchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation*, 2009, 119(24): 3053–3061.
36. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Goedhart D, Morel MA, van Es GA, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klaus V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, diMario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(1): 47–56.

37. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, Shaw RE, Roe MT, Ho KK, Klein LW, Krone RJ, Weintraub WS, Brindis RG, Rumsfeld JS, Spertus JA, Participants NR. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(18): 1923–1932.
38. www.euroscore.org /calc.html.
39. Califf RM, Phillips HR 3rd, Hindman MC et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5: 1055–1063.
40. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. *Circulation*, 1990, 82: 1193–1202.
41. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 2005, 1(2): 219–227.
42. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 44–122.
43. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al., for the SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009, 360: 961–972.
44. Garg S, Sarno G, Girasis C et al. A patient-level pooled analysis assessing the impact of the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) score on 1-year clinical outcomes in 6,508 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2011, 4: 645–653.
45. Iijima R, Nagashima Y, Sato K, Tokue et al. SYNTAX score predicts major bleeding following drug-eluting stent implantation in an all-comers population. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015 Jan, 68(1): 54–62. doi: 10.1016/j.rec.2014.02.028. Epub 2014 Aug 22.
46. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A et al. Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 1219–1230.
47. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al., for the FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2375–2384.
48. Hochholzer W1, Trenk D, Frundi D et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2005 May 24, 111(20): 2560–2564.
49. Aradi D, Storey R F, Komocsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*, 2014, 35: 209–215, doi: 10.1093/eurheartj/ehv375.
50. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Supplementary material. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/suppl/2013/08/23/ehv375.DC1/ehv375supp.pdf>.
51. Tantry US, Bonello L, Aradi D, for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 2261–2273.
52. Tullio Palmerini, Paolo Calabrini, Federico Piscione, et al. Impact of Gene Polymorphisms, Platelet Reactivity, and the SYNTAX Score on 1-Year Clinical Outcomes in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention The GEPRESS Study. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2014, 7: 1117–1127.
53. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 139–228.
54. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
55. Gwon HC, Hahn JY, Park KW et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus

- Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 2012, 125: 505-513.
56. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*, 2013 Dec 18, 310(23): 2510-2522.
  57. Kim BK, Hong MK, Shin DH et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*, 2012 Oct 9, 60(15): 1340-1348.
  58. Colombo A, Chieffo A, Frasher A et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6— versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014 Nov 18, 64(20): 2086-2097.
  59. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015, 350: doi:10.1136/bmj.h1618.
  60. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, Sharma SK, Pocock SJ, Dangas GD, Duration of Dual Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stent Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.039.
  61. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2016 Jan 21, 37(4): 390-399.
  62. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O’Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith Jr SC, Focused Update Writing Group, 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016) doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
  63. Yeh RW, Secemsky E, Kereiakes DJ et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond one year after percutaneous coronary intervention: an analysis from the randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *JAMA*, 2016 Apr 26, 315(16): 1735-49.
  64. www.daptstudy.org.
  65. Laura Mauri, Dean J. Kereiakes, Robert W. Yeh et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2155-2166.
  66. Camenzind E, Wijns W, Mauri L et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1396-1405.



## СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ И ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.А. НОВИКОВА<sup>1</sup>, профессор, А.Н. ВОЛОВЧЕНКО<sup>1,2</sup>

**Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым кардиальным источником системной эмболии и кардиоэмболического инсульта. «Новые» пероральные антикоагулянты рекомендованы для предотвращения инсульта у больных с неклапанной ФП и снижения сердечно-сосудистой смертности. Их эффективность подтверждена как в рандомизированных исследованиях, так и в реальной клинической практике.**

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистая смертность, дабигатран, ривароксабан, апиксабан

Пациенты с ФП, одной из наиболее частых аритмий в клинической практике, имеют высокий риск развития инсульта и неблагоприятного исхода. У больных, страдающих ФП, риск ишемического инсульта увеличивается в 5 раз, а риск смерти — в 2 раза.

С внедрением в терапию пероральных антикоагулянтов ситуация значительно улучшилась. Назначение антагонистов витамина К на  $\frac{2}{3}$  уменьшает риск развития ишемического инсульта и системных эмболий по сравнению с плацебо [1]. По данным метаанализа Hart et al., антагонисты витамина К на 64% снижают относительный риск развития инсульта и системных эмболий по сравнению с плацебо, на 26% снижают смертность от всех причин [2]. Варфарин оказался также значительно эффективнее ацетилсалициловой кислоты (АСК). В сравнении с АСК варфарин снижает относи-

тельный риск инсультов на 39%, а в сравнении с комбинацией аспирина + клопидогрел — на 40% [2]. Таким образом, польза от назначения пероральных антикоагулянтов у больных с ФП была убедительно доказана [3].

Однако применение антагонистов витамина К имеет ряд значимых ограничений. Среди них межлекарственные и пищевые взаимодействия, узкое терапевтическое окно, необходимость в частом мониторинговании МНО, частое изменение дозы препарата, непредсказуемый ответ, медленное начало и прекращение действия, наличие пациентов с резистентностью, увеличение риска кровотечений, особенно внутричерепных кровоизлияний в первый месяц от начала терапии [4, 5].

В настоящее время в качестве альтернативы варфарину доступны «новые» пероральные антикоагулянты (НОАК). Как показывают данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), применение НОАК может положительно сказываться не только на уменьшении

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> УКБ №1

частоты ишемических инсультов и тромбоэмболических осложнений, но и на снижении сердечно-сосудистой смертности в целом. Согласно последним европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению ФП, дабигатран этексилат, ривароксабан и апиксабан являются препаратами выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП [6–9].

В рандомизированное исследование Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate (RE-LY) [10] были включены 18 113 пациентов с неклапанной ФП, у которых имелся по крайней мере один дополнительный фактор риска инсульта (инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или системная эмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$  или застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA в течение последних 6 мес., артериальная гипертензия (АГ), возраст  $\geq 75$  лет или возраст 65–74 года в сочетании с сахарным диабетом (СД) или ишемической болезнью сердца). Пациенты двух основных групп получали дабигатран в дозах 110 или 150 мг 2 р/сут, а пациенты контрольной группы — варфарин, дозу которого подбирали на основании МНО (целевой диапазон 2,0–3,0). В течение 2 лет (медиана длительности наблюдения) частота инсульта (ишемического или геморрагического) и системных тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут по сравнению с варфарином была меньше на 35% ( $p < 0,001$ ; относительный риск [ОР] 0,66; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,52–0,81). В дозе 110 мг 2 р/сут дабигатран не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий (ОР 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10). Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут привело также к значимому снижению частоты как геморрагического ( $p <$

0,001), так и ишемического ( $p = 0,03$ ) инсульта (рис. 2), в то время как при назначении препарата в меньшей дозе было отмечено статистически значимое снижение риска больших кровотечений ( $p < 0,001$ ). Кроме того, лечение дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут ассоциировалось со значимым снижением сердечно-сосудистой смертности и тенденцией к снижению общей смертности на 12% ( $p = 0,051$ ). Таким образом, дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут не уступал АВК по эффективности в предотвращении инсульта и системных эмболий при более низкой частоте кровотечений, а дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут показал более низкий уровень инсульта и системной эмболии по сравнению с АВК при сравнимой частоте больших кровотечений. В международном многоцентровом исследовании RELY-ABLE проводилось наблюдение за 5 851 пациентом, получавшим дабигатран в течение последующих 28 мес. после завершения данного исследования. Частота инсульта и системных эмболий при длительном лечении дабигатраном оставалась низкой и сопоставимой с таковой в первичном исследовании [11].

Эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином были оценены в исследовании ROCKET-AF [12]. В него всего были включены 14 264 пациента с неклапанной ФП, имевших  $\geq 2$  баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>. Пациентам назначался ривароксабан в дозе 20 мг/сут однократно (15 мг/сут у лиц с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин под контролем МНО. Средний период наблюдения составил 707 дней. Первичной комбинированной конечной точкой была суммарная частота инсультов (ишемических и геморрагических) и системных эмболий. Безопасность оценивалась по суммарной частоте значимых кровотечений. При первичном анализе результатов исследования инсульт или системная эмболия развились у 188 пациентов

(1,7% в год) в группе пациентов, получавших ривароксабан, и у 241 пациента (2,2% в год) в группе пациентов, получавших варфарин. Отношение рисков развития инсульта и/или системных эмболий составило 0,79 (95% ДИ 0,66–0,96;  $p < 0,001$ ). Смертность за весь период наблюдения достигла 4,5% в год в группе ривароксабана, 4,9% в год — среди получавших варфарин ( $p = 0,15$ ), т. е. не различалась в обеих группах. Суммарная частота развития больших кровотечений и клинически значимых кровотечений, не относящихся к большим, также достоверно не отличалась между обеими группами ОР 1,03 (0,96–1,11) ( $p = 0,44$ ). При этом частота развития критических, фатальных и, что особенно важно, внутримозговых кровотечений была достоверно ниже в группе пациентов, получавших ривароксабан.

В рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [13] с участием 18 201 пациента с неклапанной ФП оценивали эффективность и безопасность применения апиксабана у больных с неклапанной ФП. В исследование включали пациентов с неклапанной постоянной или пароксизмальной ФП и наличием одного или нескольких дополнительных факторов риска инсульта, таких как инсульт, системная эмболия или ТИА в анамнезе, возраст  $\geq 75$  лет, требующие терапии АГ, СД, сердечная недостаточность. Средний возраст пациентов составил 70 лет, средний балл по шкале оценки риска инсульта CHADS<sub>2</sub> — 2,1. Около 19% больных до включения в исследование перенесли инсульт, ТИА или эпизод системной эмболии. Пациенты методом рандомизации получали апиксабан по 5 мг 2 р/сут (или 2,5 мг 2 р/сут при наличии  $\geq 2$  следующих факторов: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг; уровень креатинина сыворотки крови  $\geq 133$  мкмоль/л) либо варфарин (с достижением целевого МНО 2,0–3,0). За время наблюдения у 212 пациентов, принимающих апиксабан

(1,27% в год), и у 265 пациентов, использующих варфарин (1,60% в год), развился инсульт, в т. ч. повторный, или системная эмболия (первичная конечная точка) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95), что указывало на достоверное ( $p = 0,01$ ) преимущество апиксабана перед варфарином в профилактике инсультов и системных эмболий. Большое кровотечение развилось у 327 пациентов, использующих апиксабан (2,13% в год), и у 462 пациентов, принимающих варфарин (3,09% в год) (ОР 0,69 95% ДИ 0,60–0,80), что указывало на достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокую безопасность апиксабана по сравнению с варфарином. Частота развития геморрагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58,  $p < 0,001$ ). Смертность от всех причин (вторичная конечная точка) была достоверно ниже ( $p = 0,047$ ) в группе пациентов, леченных апиксабаном (3,52% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (3,94% в год) (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99;  $p = 0,047$ ). Однако сердечно-сосудистая смертность в обеих группах достоверно не различалась. В целом результаты исследования ARISTOTLE показали, что у пациентов с неклапанной ФП апиксабан эффективнее варфарина в снижении частоты инсульта и системной эмболии, больших кровотечений и общей смертности.

Таким образом, на основании данных РКИ в плане профилактики инсульта и системных эмболий все НОАК обладают эффектом не хуже, чем у варфарина. Однако только дабигатран в дозе 150 мг и апиксабан значимо снижают частоту ишемических инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином. Для дабигатрана 150 мг ОР развития ишемического инсульта и системных эмболий составил 0,66 при 95% ДИ [0,52–0,81] ( $p < 0,001$ ), а для апиксабана — 0,79 при 95% ДИ [0,66–0,95] ( $p = 0,01$ ). На фоне приема дабигатрана 110 мг и

ривароксабана достоверных различий в частоте ишемических инсультов и системных эмболий выявлено не было. Общая смертность снижается на 12% на фоне приема дабигатрана 150 мг ( $p = 0,051$ ) и на 15% на фоне приема апиксабана. В случае ривароксабана и дабигатрана 110 мг общая смертность сравнима с таковой при применении варфарина. А вот значимое снижение сердечно-сосудистой смертности показал лишь дабигатран в дозе 150 мг, который, по данным исследования RELY, снижал ее на 15%. Стоит также отметить, что на снижение общей смертности влияло не только уменьшение числа ишемических событий, но и снижение частоты значимых кровотечений, особенно внутримозговых кровоизлияний. Так, ривароксабан снижает частоту внутримозговых кровоизлияний на 40%, апиксабан — на 49%, дабигатран 110 мг — на 69%, а дабигатран 150 мг — на 74%.

Приведенные выше данные получены в результате хорошо спланированных и организованных клинических исследований. Но какова ситуация в реальной клинической практике?

В 2013 г. опубликованы результаты Датского национального регистра [14], в который было включено 8 936 пациентов, получавших варфарин, и 4 978 пациентов, получавших дабигатран. Медиана наблюдения составляла 10,5 мес. За этот период частота смертей, инфарктов миокарда и внутримозговых кровоизлияний была достоверно меньше в группе дабигатрана. Результаты в сравнении с варфарином представлены в *таблице 1*.

В 2014 г. опубликован анализ данных 134 414 новых пациентов без опыта приема пероральных антикоагулянтов системы Medisare в США [15]. Для участия в исследовании было отобрано по 67 207 человек из каждой группы. Необходимо отметить, что 16% пациентов получали дабигатран в дозе 75 мг 2 р/сут (доза зарегистрирована в США). По сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска развития ишемического инсульта на 20%, внутримозгового кровоизлияния — на 66%, смерти — на 14%, но сопровождалась увеличением риска больших желудочно-кишечных кровотечений на 28%. Различий по риску развития инфаркта миокарда

**ТАБЛИЦА 1. Эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина в реальной клинической практике (относительный риск 95% ДИ) [14]**

<b>n = 13 914</b>	<b>Дабигатран 150 мг vs. Варфарин</b>	<b>Дабигатран 110 мг vs. Варфарин</b>	<b>Значение p</b>
Инсульты	1,18 (0,85—1,64)	0,73 (0,53—1,00)	0,092
Системные эмболии	1,00 (0,26—3,35)	0,60 (0,19—1,60)	0,63
Внутричерепные кровоизлияния	0,08 (0,01—0,40)	0,24 (0,08—0,56)	0,0006
Большие кровотечения	0,77 (0,51—1,13)	0,82 (0,59—1,12)	0,21
Желудочно-кишечные кровотечения	1,12 (0,67—1,83)	0,60 (0,37—0,93)	0,075
Инфаркт миокарда	0,40 (0,21—0,70)	0,30 (0,18—0,49)	<0,0001
Смерть	0,57 (0,40—0,80)	0,79 (0,65—0,95)	0,0003

**ТАБЛИЦА 2. Эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина на основании данных системы Medicare [15]**

<b>n = 134 414</b>	<b>Дабигатран vs. Варфарин</b>	<b>Значение p</b>
Ишемический инсульт	0,80 (0,67—0,96)	0,02
Большие кровотечения	0,97 (0,88—1,07)	0,50
Внутричерепные кровоизлияния	0,34 (0,26—0,46)	< 0,001
Желудочно-кишечные кровотечения	1,28 (1,14—1,44)	< 0,001
Инфаркт миокарда	0,92 (0,78—1,08)	0,29
Смертность	0,86 (0,77—0,96)	0,006

карда и всех кровотечений между группами дабигатрана и варфарина обнаружено не было. Основные результаты представлены в *таблице 2*.

Терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут оказалась эффективнее дозировки 75 мг 2 р/сут и в большей степени снижала риск ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, но ассоциировалась с увеличением риска больших желудочно-кишечных кровотечений.

В 2016 г. опубликованы данные когортного проспективного исследования, основанного на очередном Датском регистре, в котором проводилось сравнение ривароксабана с варфарином и дабигатраном [16]. 2 405 пациентов принимали ривароксабан (10,8%), 8 908 пациентов — дабигатран (39,8%), 11 045 — варфарин (49,4). Медиана наблюдения составила 1,08 года. При анализе групп по основным характеристикам стоит отметить, что в группе ривароксабана 15 мг пациенты были старше, чем в других группах (средний возраст — 82,8 года) и имели более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений (4,2 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 2,8 балла по шкале HAS-BLED). В группе ривароксабана 20

мг пациенты были моложе (средний возраст — 72,8 года), риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений был сходен с таковым в группе варфарина (3,0 vs. 3,1 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 2,3 vs. 2,4 балла по шкале HAS-BLED), но выше, чем в группе дабигатрана 150 мг (2,1 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 1,9 балла по шкале HAS-BLED). Хроническую болезнь почек имели 10,1% пациентов группы ривароксабана 15 мг, но она не встречалась в группах ривароксабана 20 мг и дабигатрана 150 мг. Также в группе ривароксабана 15 мг чаще пациенты находились на терапии АСК (55,8% против 36,1% в группе дабигатрана 150 мг и 44,0% в группе ривароксабана 20 мг). Полученные данные приведены в *таблице 3*.

Таким образом, показано, что частота инсультов и системных эмболий сходна в группе ривароксабана 20 мг и дабигатрана 150 мг. Ривароксабан в дозе 15 мг ассоциирован с меньшим риском инсульта и системных эмболий, чем варфарин, но с достоверным увеличением риска смерти по сравнению и с варфарином (на 47%), и с дабигатраном 110 мг (на 43%). Кровотечения у пациентов, принимавших ривароксабан, встречались со сходной частотой, что и в группе варфарина.

**ТАБЛИЦА 3. Сравнительная эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином и дабигатраном в рутинной практике [16]**

	Инсульт / системные эмболии	Все крово- течения	Смерть от всех причин
Ривароксабан-20 vs. варфарин	0,72 (0,51—1,01)	1,18 (0,90—1,55)	0,93 (0,75—1,16)
Ривароксабан-15 vs. варфарин	0,46 (0,26—0,82)	0,90 (0,59—1,35)	1,47 (1,19—1,82)
Ривароксабан-20 vs. дабигатран-150	0,97 (0,66—1,42)	1,81 (1,25—2,62)	1,52 (1,06—2,19)
Ривароксабан-15 vs. дабигатран-110	0,76 (0,47—1,23)	1,28 (0,82—2,01)	1,43 (1,13—1,81)

Смертность на фоне приема ривароксабана 20 мг также была сходна с таковой в группе варфарина. Однако ривароксабан 20 мг ассоциирован с достоверным увеличением риска кровотечений (на 81%) и риска смерти (на 52%) по сравнению с дабигатраном 150 мг. Смертность от всех причин на фоне терапии ривароксабаном в дозе 15 мг была выше по сравнению с таковой при приеме как варфарина, так и дабигатрана.

Исследование REVISIT US [17] представляет собой ретроспективный анализ страховых заявок, выполненный с использованием базы данных US MarketScan и посвященный оценке частоты ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП неклапанного генеза, получающих ривароксабан, аписабан или варфарин в повседневной практике. В общей сложности 11 411 пациентов, принимающих варфарин, сравнивали с 11 411 больными, принимающими ривароксабан, и 4 083 больных, находящихся на терапии варфарином, сравнивали с 4 083 пациентами, получающими аписабан. Пациенты, включенные в исследование REVISIT US, имели оценку по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 или более балла, длительность непрерывного наблюдения составила не менее 180 дней. Ре-

зультаты исследования показали, что терапия ривароксабаном (n = 11 411) ассоциировалась с недостоверным снижением относительного риска ишемического инсульта на 29% (p > 0,05) при снижении относительного риска внутричерепных кровоизлияний на 47% (p < 0,05) по сравнению с варфарином (n = 11 411). На фоне терапии ривароксабаном частота ишемического инсульта составила 0,54% в год по сравнению с 0,83% в год в группе варфарина (ОР = 0,71; 95% ДИ 0,47—1,07). Частота внутричерепных кровоизлияний в группе ривароксабана составила 0,49% в год по сравнению с 0,96% в год в группе варфарина (ОР = 0,53; 95% ДИ 0,35—0,79). При анализе комбинированной конечной точки (ишемический инсульт и внутричерепные кровоизлияния) было получено статистически значимое снижение относительного риска этих осложнений на фоне приема ривароксабана по сравнению с варфарином на 39% (p < 0,05). В этом же исследовании отмечались статистически недостоверная тенденция к увеличению частоты ишемического инсульта на фоне терапии аписабаном (0,56% против 0,51% в год, ОР 1,13; 95% ДИ 0,49—2,63), а также недостоверное уменьшение числа внутричерепных кровоизлияний



(0,89% против 1,44% в год, ОР 0,63; 95% ДИ 0,35–1,12). Однако стоит отметить, что в данном исследовании 15,5% пациентов получали апиксабан в сниженной дозировке, что может объяснять тенденцию к большей частоте ишемических инсультов и меньшей частоте внутримозговых кровоизлияний. Данные касательно смертности в данном исследовании не опубликованы.

По результатам опубликованных на данный момент работ можно сделать вывод о том, что данные, полученные в реальной клинической практике, сходны с результатами клинических испытаний. НОАК доказали свою эффективность и безопасность для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП. В плане профилактики инсультов и системных эмболий все НОАК оказались как минимум не хуже варфарина. Что касается общей и сердечно-сосудистой смертности, то определенное преимущество может иметь дабигатран в дозе 150 мг.

Стоит отметить, что рандомизированные исследования имеют ряд ограничений — чаще всего это строгие критерии включения и исключения. Более «тяжелые» пациенты, как правило, не включаются в исследование (пациенты старших возрастных групп, со значимой сопутствующей патологией, резко сниженной почечной функцией и т. д.). В когортные исследования, наоборот, включают пациентов из реальной клинической практики. Однако результаты и когортных исследований, и регистров ограничены потенциальными систематическими ошибками, т. к. включенные пациенты не были рандомизированы, и группы могут значительно отличаться. Необходимо дальнейшее проведение хорошо спланированных проспективных исследований для получения данных о снижении риска сердечно-сосудистой смертности и инсульта у пациентов с неклапанной ФП на фоне терапии НОАК в реальной клинической практике.



## ИСТОЧНИКИ

1. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study, Final results. *Circulation*, 1991, 84: 527-539.
2. 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.
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. Shantsila E, Wolff A, Lip GY, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br. J. Gen. Pract.*, 2015, 65: 16-23.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowley M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008 Jun, 133(6 Suppl): 160-198.
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *European Heart Journal*, 2012, 33: 2719-2747.
7. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian

- Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*, 2012 Mar-Apr, 28(2): 125-136.
8. January CT, Wann ST, Alpert JS et al. 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: Executive summary. *JACC*, 2014; doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
  9. Сулимов В.А. и коллектив авторов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2012.
  10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1151.
  11. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*, 2013, 128: 237-243.
  12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G et al, and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigator. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
  13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
  14. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, CallrOus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real-world» patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2013 Jun 4, 61(22): 2264-2273.
  15. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke 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/Circulation.AHA.114.012061.
  16. Gorst-Rasmussen A et al. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2016 May 27.
  17. Coleman CI, Antz M, Simard E et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Oral Presentation at ECAS, 2016, 17 April 2016.

# ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ОСНОВЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ СРЕДСТВ

**В.А. ПАРФЕНОВ**, д.м.н., профессор, **С.В. ВЕРБИЦКАЯ**

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Антитромбоцитарные (антиагрегантные) средства составляют основу вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ). Для профилактики повторного ИИ используются ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамол замедленного высвобождения (ДЗВ) в комбинации с АСК, клопидогрел, в странах Азии — цилостазол. Клопидогрел и комбинация ДЗВ и АСК более значительно, чем АСК, снижают риск основных ишемических событий по данным сравнительных исследований, а также национального Датского регистра. По данным недавно закончившегося исследования SOCRATES нет преимущества тикагрелора перед АСК для вторичной профилактики ИИ. Обсуждается возможность применения комбинации клопидогрела и АСК у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или малый ИИ в первые 90 дней с момента заболевания. Анализируются проблемы использования антитромбоцитарных средств с целью вторичной профилактики ИИ в нашей стране. В целом использование оптимального антитромбоцитарного средства для вторичной профилактики ИИ позволяет снизить заболеваемость инсультом и смертность от него.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вторичная профилактика ишемического инсульта, антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, дипиридамол замедленного высвобождения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, клопидогрел, комбинация клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, Коплавик

## ОСНОВЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Профилактика инсульта у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), — вторичная профилактика ИИ, — одна из актуальных проблем современной неврологии. У пациентов, перенесших ИИ и ТИА, риск инсульта повышается почти в 10 раз, при этом он максимален в ранние сроки с момента заболевания, поэтому вторичная профилактика должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА и в большинстве случаев проводится

в течение всей оставшейся жизни [1–5]. Вторичная профилактика ИИ включает нелекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание, адекватные физические нагрузки), лекарственные средства (антитромботические средства, антигипертензивные средства, статины), у части пациентов — хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование). Антитромботическая терапия определяется патогенетическим механизмом развития ИИ или ТИА. Если ИИ или ТИА вызваны атеротромбозом, поражением мелких артерий (лакунарный ИИ), редкой причиной или их патогенез не-

ясен, что составляет около 80% всех ИИ или ТИА, рекомендуются антитромбоцитарные средства, в случаях кардиоэмболического ИИ — антикоагулянты (варфарин или новые пероральные антикоагулянты), а при невозможности или отказе от их применения — антитромбоцитарные средства, среди которых наиболее эффективна комбинация клопидогрела и АСК, например коплавикс [1–5].

## **АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА**

Антитромбоцитарные (антиагрегантные) средства используются как во вторичной профилактике ИИ, так и в его первичной профилактике при многих заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, атеросклеротическое поражение периферических артерий (синдром перемежающейся хромоты) и др. В настоящее время признана тромбогенная теория осложнений атеросклероза, согласно которой в развитии ИИ и ТИА большое значение имеет повышенная агрегационная способность тромбоцитов. Тромбоциты, фиксируясь на атеросклеротической бляшке или измененном эндотелии сосудов, высвобождают многие вещества (тромбоцитарный фактор роста и др.), способствуя развитию тромбоза, что и обосновывает применение антитромбоцитарных средств для профилактики различных клинических проявлений атеросклероза. Антитромбоцитарные средства снижают агрегационные способности тромбоцитов, предупреждая тем самым развитие ИИ, инфаркта миокарда (ИМ) и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что длительный (в течение 3-х лет) прием антитромбоцитарных средств досто-

верно снижает риск развития повторного инсульта, ИМ и острой сосудистой смерти [6].

**Ацетилсалициловая кислота (АСК)** — наиболее известное и широко применяемое антитромбоцитарное средство. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндоперекисей (PGH<sub>2</sub> и PGD<sub>2</sub>) — предшественников тромбоксана А<sub>2</sub>, мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов. Эффективность АСК как средства вторичной профилактики ИИ отмечена почти 40 лет назад [7]. Среди всех антитромбоцитарных средств АСК наиболее изучена как средство вторичной профилактики ИИ в острейшем периоде заболевания. Два больших исследования, проведенные почти 20 лет назад, показали, что назначение АСК в дозе 150–325 мг в первые 48 ч заболевания достоверно снижает частоту повторного ИИ, смертельного исхода [8, 9].

Вне острейшего периода ИИ АСК для вторичной профилактики ИИ рекомендуется в дозе 75–150 мг/сут [1–5]. Прием более высоких доз АСК повышает риск желудочно-кишечных осложнений, кровотечений, но не снижает риск развития инсульта, ИМ и острой сосудистой смерти. Использование малых доз (меньше 75 мг) АСК сравнительно мало изучено, поэтому не рекомендуется для вторичной профилактики ИИ европейскими экспертами [3, 4].

Метаанализ нескольких рандомизированных исследований показал, что регулярный прием АСК снижает риск развития инсульта, ИМ или сосудистой смерти в среднем на 13%, риск развития нефатального инсульта — на 28% и фатального инсульта — на 16% [6]. В среднем лечение АСК 1 000 пациентов в течение 2,5 года позволяет предотвратить 36 повторных ишемических событий [6], в дозе не более 325 мг/сут оно сопровождается относительно невысоким риском (0,4% в год) желудочно-кишечных кровотечений, что, однако, в 2,5 раза

выше, чем у людей, которые не принимают АСК [10].

**Дипиридамол** подавляет фосфодиэстеразу и усиливает снижение агрегации тромбоцитов, связанное с действием простаглицина. В настоящее время для профилактики повторного ИИ рекомендуется только дипиридамол замедленного высвобождения (ДЗВ) в комбинации с АСК [1–5].

В первом исследовании (ESPS-1), проведенном почти 30 лет назад и включившем 2 500 пациентов, отмечено, что прием 325 мг АСК и 75 мг ДЗВ 3 р/сут в течение 2-х лет достоверно снижает риск развития повторного ИИ или смертельного исхода (16%) в сравнении с приемом плацебо (25%) [11].

Во втором, более крупном исследовании (ESPS-2), которое включило 6 602 больных, перенесших ИИ или ТИА, показано, что в сравнении с плацебо риск инсульта уменьшается на 18% при приеме АСК, на 16% — при использовании ДЗВ и на 37% — при приеме комбинации АСК и ДЗВ [12]. Комбинация ДЗВ и АСК снижала риск развития повторного инсульта на 23% больше, чем прием одной АСК. Результаты этого исследования привели к тому, что комбинация 200 мг ДЗВ и 25 мг АСК 2 р/сут (агренокс) стала широко использоваться для профилактики повторного ИИ.

Преимущество комбинации ДЗВ и АСК перед приемом одной АСК во вторичной профилактике ИИ было показано и в более поздних исследованиях [13, 14].

**Тиклопидин** — производное тиенопиридина, которое избирательно и необратимо связывается с  $P_2Y_{12}$  рецепторами тромбоцитов и подавляет их агрегацию, вызванную аденозиндифосфатом и другими индукторами их склеивания, оказывая тем самым сильное антиагрегационное действие.

Тиклопидин применяется по 250 мг 2 раза. В нескольких исследованиях было отмечено пре-

имущество тиклопидина перед АСК во вторичной профилактике ИИ [15, 16]. Однако при приеме тиклопидина нередко развивается диарея (около 12%) и, возможно, нейтропения (2% больных). В настоящее время тиклопидин применяется редко в клинической практике в связи с возможностью использования клопидогрела.

**Клопидогрел (Плавикс)** — производное тиенопиридина, химически сходное с тиклопидином, но имеющее меньше побочных эффектов, поэтому в настоящее время только клопидогрел рекомендуется для вторичной профилактики ИИ европейскими экспертами [3].

В исследовании CAPRIE показано, что прием 75 мг клопидогрела более значительно, чем прием 325 мг АСК, снижает частоту инсульта, ИМ или острой сосудистой смерти [17]. Наблюдение почти 20 000 больных, перенесших ИИ, ИМ или имеющих заболевание периферических артерий, показало, что у больных, получавших 75 мг/сут клопидогрела, инсульт, ИМ или острая сосудистая смерть возникают достоверно реже (5,32% в год), чем у больных, получавших 325 мг АСК (5,83%,  $p = 0,043$ ). При лечении 1 000 пациентов в течение 3-х лет прием АСК предупреждает 19 новых событий, а клопидогрел — 24 новых события (снижение на 26%). Если использовать клопидогрел вместо АСК у 1 000 больных в течение 2-х лет, то удастся дополнительно предотвратить 10 новых ишемических событий. Прием клопидогрела в сравнении с АСК несколько реже вызывает осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (15% против 17,6%,  $p \leq 0,05$ ) и желудочно-кишечные кровотечения (1,99% против 2,66%,  $p \leq 0,05$ ) [17].

Преимущество клопидогрела перед АСК наиболее значимо у больных с сахарным диабетом, клиническими проявлениями атеросклероза в разных сосудистых бассейнах, у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий суммарный риск снижался на 23,8% [18].

**Сравнение эффективности комбинации 200 мг ДЗВ и 25 мг АСК 2 р/сут и 75 мг клопидогрела** в отношении профилактики повторного инсульта (первичная конечная цель), всех сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них (вторичная конечная цель) проведено у 20 232 больных, перенесших ТИА или ИИ, в исследовании PROFESS [19]. В течение в среднем 2,5 года повторный ИИ развился у 916 больных (9,0%), принимавших комбинацию ДЗВ и АСК, и у 889 больных, принимавших клопидогрел (8,8%), что свидетельствовало об отсутствии достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Инсульт, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний развились в 13,1% случаев в каждой группе больных. Все большие геморрагические осложнения, включая внутричерепное кровоизлияние, встречались чаще в группе лечения комбинацией ДЗВ и АСК (4,1%), чем в группе лечения клопидогрелом (3,6%). Побочные эффекты, приводящие к прекращению лечения, чаще отмечались в группе лечения комбинацией ДЗВ и АСК (16,4%), чем в группе лечения клопидогрелом (10,6%,  $p \leq 0,05$ ). Результаты исследования PROFESS указывают на одинаковую эффективность комбинации ДЗВ и АСК и клопидогрела в отношении вторичной профилактики ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний, при этом отмечаются лучшая переносимость клопидогрела и меньшая частота кровоизлияний при его использовании.

**Комбинация клопидогрела с АСК** у больных, имеющих высокий риск развития ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний, изучалась в 2-х больших исследованиях: MATCH [20] и CHARISMA [21, 22]. Результаты этих исследований показали, что комбинация клопидогрела и АСК в сравнении с приемом одной АСК [21, 22] или клопидогрела [20] не имеет существенных преимуществ в отношении снижения риска основных сосудистых со-

бытий и сопровождается существенным увеличением геморрагических осложнений. При этом следует отметить, что добавление клопидогрела к АСК у больных, перенесших ИИ или ТИА, достоверно снижало частоту повторного инсульта [22].

Позднее проведены 2 исследования комбинации клопидогрела с АСК у пациентов, перенесших малый ИИ или ТИА [23, 24].

В исследовании FASTER сравнивалась эффективность одной АСК (81 мг/сут) с комбинацией АСК в той же дозе и клопидогрела, назначаемого в первые сутки в дозе 300 мг/сут, а затем по 75 мг/сут у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ [23]. Исследование было прекращено ранее запланированного срока в связи с проблемой набора пациентов в группы, однако отмечена тенденция к существенному снижению частоты основных ишемических событий в группе комбинированного лечения, при этом частота геморрагических осложнений возросла в легкой степени (в среднем на 1%).

В исследовании CHANCE, проведенное в Китае, включались пациенты в возрасте 40 лет и старше, перенесшие ТИА или малый ИИ [24]. Пациенты в первые 24 ч заболевания получали АСК в дозе 75–300 мг и клопидогрел в дозе 300 мг или плацебо. С 2 по 90 сут пациенты получали АСК в дозе 75 мг в комбинации с клопидогрелом в дозе 75 мг или плацебо. В группе пациентов, принимающих комбинированную терапию (клопидогрел и АСК), частота ИИ и геморрагического инсульта составила 8,6%, что было достоверно ниже, чем в группе терапии АСК — 11,7% (снижение частоты относительного риска — 0,86).

В нашей стране комбинация клопидогрела и АСК реализована в препарате Коплавикс, содержащем 75 мг клопидогрела и 100 мг АСК [31].

**Тикагрелор** — прямой ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов — в качестве анти-



тромбоцитарного средства широко применяется при остром коронарном синдроме (ОКС). Тикагрелор как средство вторичной профилактики ИИ изучался в большом исследовании SOCRATES, результаты которого были опубликованы недавно [25]. Методом рандомизации пациенты (13 199), перенесшие ТИА или ИИ, с первых суток заболевания стали принимать 90 мг тикагрелора 2 р/сут или АСК в 1-й день по 300 мг/сут, затем по 100 мг/сут. Результаты исследования показали, что у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, тикагрелор не превосходит АСК по снижению риска комбинированной конечной точки (инсульта, ИМ и смерти) в течение 90 дней. Терапия тикагрелором была отменена у 17,5% пациентов, терапия АСК — у 14,7% пациентов. Наиболее частыми причинами, приводящими к отмене тикагрелора и АСК, были одышка (1,4 и 0,3% соответственно) и кровотечения (1,3 и 0,6% соответственно).

На основании результатов исследования авторы не рекомендуют тикагрелор во вторичной профилактике ИИ.

**Цилостазол**, антитромбоцитарное средство, которое избирательно ингибирует фосфодиэстеразу 3 типа, широко применяется у пациентов с синдромом перемежающейся хромоты (периферической артериальной недостаточности), а в странах Азии — и для вторичной профилактики ИИ. Метаанализ нескольких исследований показал преимущество цилостазола перед АСК и клопидогрелом по снижению частоты основных сосудистых событий, а также его преимущество перед АСК и комбинацией ДЗВ и АСК по уменьшению частоты кровотечений [26]. Однако нет исследований, показавших эффективность и безопасность цилостазола у пациентов европеоидной расы, поэтому он не рекомендуется для вторичной профилактики ИИ в нашей стране, странах Европы и США.

## ВЫБОР АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНОГО ИИ

**Согласно Европейским рекомендациям**, для вторичной профилактики ИИ можно использовать 3 антитромбоцитарных средства: АСК по 75—150 мг/сут, клопидогрел по 75 мг/сут, комбинацию ДЗВ 200 мг и АСК 25 мг 2 р/сут [3]. Выбор одного из них определяется индивидуально с учетом сочетанных заболеваний, стоимости, переносимости лекарства. АСК — самое дешевое антитромбоцитарное средство. Однако преимущество, пусть даже небольшое, клопидогрела и комбинации ДЗВ с АСК перед АСК расценивается как основание для использования клопидогрела или комбинации ДЗВ с АСК в качестве препаратов первого выбора. Назначение клопидогрела или комбинации ДЗВ с АСК вместо АСК целесообразно во всех случаях вторичной профилактики ИИ при возможности длительного лечения (не менее 3-х лет) этими лекарственными средствами. Применение клопидогрела или комбинации ДЗВ с АСК показано, когда у больного повторные ишемические события (ТИА, ИИ) развиваются на фоне приема АСК, что указывает на необходимость усиления антитромбоцитарной терапии.

**Американской ассоциацией кардиологов и специалистов по инсульту** предложены новые рекомендации по вторичной антитромботической профилактике некардиоэмболического ИИ (*табл. 1*) [5].

В целом Американская ассоциация кардиологов и специалистов по инсульту в настоящее время рассматривает в качестве одной из наиболее перспективных схем вторичной профилактики ИИ у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, комбинацию клопидогрела и АСК в первые сутки заболевания. В настоящее время проводится исследование POINT, которое на-

**ТАБЛИЦА. Рекомендации по антитромботической профилактике некардиоэмболического ишемического инсульта [5]**

Рекомендации	Класс рекомендации, уровень достоверности
Для профилактики некардиоэмболического инсульта антитромбоцитарные средства предпочтительнее антикоагулянтов	I A
После развития ИИ или ТИА для профилактики повторного инсульта в качестве начальной терапии рекомендуется АСК в дозе 50—325 мг/сут или комбинация 25 мг АСК и 200 мг ДЗВ 2 р/сут	I A I B
Вместо АСК и комбинации 25 мг АСК и 200 мг ДЗВ можно использовать клопидогрел	IIa B
Выбор антитромбоцитарного средства у пациента должен быть сделан с учетом индивидуальных факторов риска, переносимости, стоимости лекарственного средства	I C
Комбинация АСК и клопидогрела может быть использована у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, в первые 24 ч с момента заболевания	IIb B (новая рекомендация)
Комбинацию АСК и клопидогрела не следует использовать длительно (до 2—3 лет) у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ, в связи с высоким риском геморрагических осложнений	III A
Если пациент переносит повторный ИИ на фоне приема АСК, не рекомендуется увеличение ее дозы, но возможен перевод на другое антитромбоцитарное средство или их комбинацию	IIb C

правлено на выяснение эффективности комбинации клопидогрела и АСК во вторичной профилактике ИИ [27]. Следует учитывать индивидуальные особенности пациента. Если пациент не переносит АСК, то препарат выбора — клопидогрел [17]. Комбинация клопидогрела и АСК рекомендуется также в тех случаях ТИА или ИИ, когда пациент перенес ранее ОКС или стентирование коронарных артерий.

В настоящее время нет рекомендаций по подбору антитромбоцитарного средства на основе изучения агрегации тромбоцитов. Однако имеются отдельные исследования, которые показывают, что оценка агрегации тромбоцитов позволяет выбрать оптимальное средство для вторичной профилактики ИИ и на этой основе снизить риск повторного ИИ [28].

Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

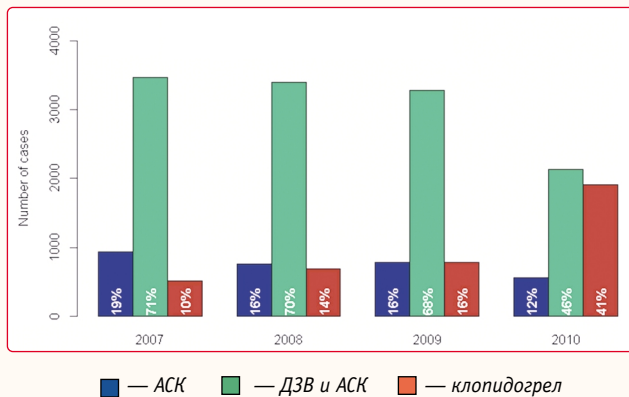
**Национальный Датский регистр** включил пациентов, которые перенесли ИИ или ТИА в 2007—2010 гг. и получали АСК, клопидогрел или комбинацию ДЗВ и АСК [29].

По данным регистра, постепенно (с 2007 по 2010 г.) увеличивается число пациентов, принимающих клопидогрел (рис. 1).

Сравнение эффективности приема различных антитромбоцитарных средств показано на рисунке 2. Отмечается, что применение клопидогрела в сравнении с АСК снижает частоту повторного инсульта и риск кровотечений.

Авторы, опубликовавшие результаты Датского регистра, отмечают, что клопидогрел и

**РИСУНОК 1. Назначение различных антитромбоцитарных средств в период 2007—2010 гг. в Дании с целью вторичной профилактики ИИ**



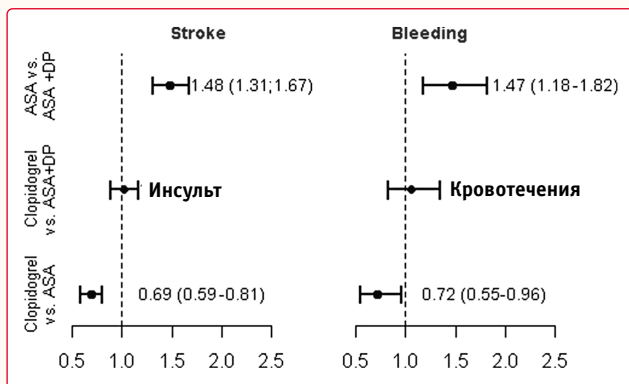
мозге, но при этом не используют в полной мере эффективные средства предупреждения повторного ИИ.

Многие пациенты, перенесшие ИИ или ТИА, не проводят профилактику повторного инсульта из-за низкой медицинской культуры, недостаточной информированности об эффективных средствах лечения. Нередко пациенты, перенесшие ТИА или инсульт, не обращаются за консультацией в поликлинику после выписки из больницы, в течение непро-

комбинация ДЗВ и АСК представляют собой наиболее оптимальные антитромбоцитарные средства для вторичной профилактики ИИ.

В реальной практике в нашей стране вторичная профилактика ИИ, к сожалению, не получила необходимого распространения [1, 30]. Только небольшая часть пациентов, перенесших ИИ или ТИА, лечатся согласно международным рекомендациям, постоянно принимают антитромботические средства, статины, антигипертензивные средства и при показаниях проходят своевременное хирургическое лечение. Значительная часть пациентов курсами (или регулярно) принимают преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном

**РИСУНОК 2. Снижение частоты развития инсульта и кровотечений при приеме клопидогрела (clopidogrel) в сравнении с приемом АСК (ASA) с целью вторичной профилактики ИИ по данным Датского регистра**



должительного времени они принимают рекомендованные в больнице препараты, затем прекращают лечение, считая, что «полностью вылечились от перенесенного заболевания».

Собственный опыт ведения пациентов, перенесших инсульт, был подробно изложен ра-

нее [30]. Он показывает, что внедрение в клиническую практику международных рекомендаций приводит к снижению риска развития повторного ИИ. Имеются сложности в выписке бесплатных для пациентов дорогостоящих лекарственных средств. Например, клопидогрел (Плавикс) вместо АСК в наблюдаемой нами группе пациентов принимали менее 5% пациентов [30].

Таким образом, в настоящее время доказана эффективность АСК, ДЗВ в комбинации с АСК, клопидогрела в качестве антитромбоцитарных средств для вторичной профилактики ИИ. Комбинация ДЗВ и АСК, а также клопидогрел имеют небольшое преимущество перед АСК в отношении снижения риска повторных ишемических событий. Клопидогрел лучше пере-

носится и имеет более низкую вероятность развития кровотечений, чем комбинация ДЗВ и АСК. Применение комбинации клопидогрела и АСК у больных, перенесших ТИА или малый ИИ, возможно в первые 90 дней с начала заболевания [3, 5]. Необходимы дальнейшие исследования применения у пациентов европеоидной расы цилостазола, который широко используется для вторичной профилактики ИИ в некоторых странах Азии. Тикагрелор не рекомендуется для вторичной профилактики ИИ. В целом использование в клинической практике оптимальной антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики ИИ позволяет снизить заболеваемость инсультом и смертность от него.



## ИСТОЧНИКИ

1. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с.
2. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37: 577-617.
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
4. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 227-276.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, published online May 1, DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71-86.
7. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med*, 1978, 299: 53-59.
8. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1641-1649.
9. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1569-1581.
10. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of lowdose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 2197-2202.
11. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study: principal endpoints. *Lancet*, 1987, 2: 1351-1354.
12. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic

- acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 1996, 143: 1-13.
13. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1665-1673.
  14. Dengler R, Diener HC, Schwartz A et al. EARLY Investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 159-166.
  15. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1989, 1: 1215-1220.
  16. Haas WK, Easton JD, Adams HP et al. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 329: 501-507.
  17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-1339.
  18. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT et al. For the Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*, 2004, 35: 528-532.
  19. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1238-1251.
  20. Diener H, Bogousslavsky J, Brass L et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: the MATCH trial results. *Lancet*, 2004, 364: 331-334.
  21. Bhatt D, Fox K, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706-1717.
  22. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1982-1988.
  23. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ et al. FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 961-969.
  24. Wang Y, Zhao X, Liu L. et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11-19.
  25. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 2016, 375: 35-43.
  26. Niu P-P, Guo Z-N, Jin H et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network metaanalysis. *BMJ Open*, 2016, 6: e009013. doi:10.1136.
  27. Clinical Trials.gov, unique identifier: NCT00991029.
  28. Uesugi T, Baba Y, Kohara S et al. Clinical Utility of Platelet Function Testing Following Non-Cardioembolic Stroke. *Tokai J Exp Clin Med*, 2015, 40: 178-184.
  29. Christiansen CB, Pallisgaard J, Gerds TA et al. Comparison of antiplatelet regimens in secondary stroke prevention: a nationwide cohort study. *BMC Neurology*, 2015, 15: 225. DOI 10.1186/s12883-015-0480-4.
  30. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврологический журнал*, 2011, 1: 17-21.
  31. Коплавикс. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс. Регистрационный номер ЛП-000163. Дата регистрации 15.12.2014. Дата последних изменений 26.02.2016.

## «НЕПОТЕРЯННОЕ ВРЕМЯ» В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, И.М. КУЗЬМИНА<sup>2</sup>, к.м.н.,  
М.В. ГОЛШМИД<sup>1</sup>, к.м.н., Г.Ю. ЗАХАРОВА<sup>1</sup>, к.м.н.

В статье рассматриваются современные подходы к определению показаний к назначению статинов с целью первичной профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются результаты недавно выполненных обсервационных исследований по оценке обоснованности разных подходов к назначению статинов у лиц без установленного диагноза сердечно-сосудистых заболеваний, включая использование определенных шкал для оценки риска развития таких заболеваний или критериев включения в рандомизированные исследования по оценке эффективности применения статинов. Приводятся данные о сравнительной эффективности современных статинов по влиянию на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови.

---

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердечно-сосудистые заболевания, осложнения, профилактика, статины

---

### НОВЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Снижение концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) считается основным подходом к первичной профилактике развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Однако остается неоднозначное мнение по поводу критериев, определяющих показания к приему

статинов, целевых уровней ХС ЛПНП, а также соотношения положительных и отрицательных эффектов приема статинов для первичной профилактики осложнений ССЗ [3–6].

Опубликование в начале февраля 2016 г. результатов обсервационного исследования [7], которое было посвящено оценке безопасности и эффективности снижения концентрации ХС ЛПНП за счет применения статина в очень отдаленные сроки наблюдения (в течение 20 лет) за участниками рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), дает возможность по-новому оценить важность своевременного начала приема статинов с целью первичной профилактики. Данные такого исследования

---

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского



позволяют оценить отдаленные последствия применения гиполипидемической терапии, что важно для более полного понимания как эффективности вмешательства, так и безопасности терапии.

Результаты длительного наблюдения за участниками РКИ WOSCOPS свидетельствуют о том, что через 20 лет после начала исследования (и, соответственно, через 15 лет после завершения РКИ) у мужчин, которые в течение 5 лет принимали правастатин по 40 мг/сут, была на 12% ниже смертность по сравнению с мужчинами, первоначально принимавшими плацебо (отношение риска 0,88 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,79 до 0,99;  $p = 0,03$ ), а также комбинированный показатель смертности и частоты госпитализаций по поводу осложнений ИБС (отношение риска 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83;  $p < 0,001$ ). При этом следует отметить, что ранее были получены данные о том, что в течение 5 лет после завершения РКИ WOSCOPS относительно небольшое число его бывших участников продолжали принимать статины. Частоту применения статинов, к сожалению, оценивали лишь в течение первых 5 лет после завершения РКИ WOSCOPS. Результаты такой оценки свидетельствовали о том, что через 5 лет после завершения исследования частота приема статина (уже в условиях реальной клинической практики) у участников, которые в ходе исследования были распределены в группу приема правастатина и группу плацебо, составляла лишь 38,7 и 35,2% больных соответственно.

Так что можно предполагать сохранение эффекта терапии статинами и в отдаленные сроки наблюдения, что подчеркивает важность своевременного назначения указанных препаратов. С другой стороны, несвоевременное назначение статинов ограничивает их возможности влияния на прогноз, т. к. он про-

должает улучшаться по мере длительности периода от начала их применения.

Следует отметить, что результаты обсервационного исследования, посвященного оценке отдаленных результатов РКИ WOSCOPS, — не единственное свидетельство сохранения эффектов приема статинов в течение многих лет. В 2011 г. были опубликованы результаты обсервационного исследования, цель которого состояла в оценке эффекта приема аторвастатина по сравнению с плацебо с целью первичной профилактики у больных с артериальной гипертонией в отдаленные сроки (в течение 8 лет) наблюдения после завершения РКИ ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes lipid-lowering arm) [8]. В ходе выполнения этого обсервационного исследования анализировали только данные об участниках РКИ ASCOT-LLA, которые были включены в исследование в Соединенном Королевстве. Напомним, что исследование ASCOT-LLA было двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, выполненным с использованием факторного протокола 2x2, в которое было включено 10 305 больных артериальной гипертонией и концентрацией общего ХС при включении  $< 6,5$  ммоль/л. РКИ ASCOT-LLA было прекращено досрочно в связи со снижением на 36% относительного риска развития несмертельного инфаркта миокарда и смертности от ИБС за счет приема аторвастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо при медиане продолжительности терапии 3,3 года. При длительном наблюдении за участниками исследования, несмотря на отсутствие существенных различий между первоначально распределенными в группу аторвастатина и группу плацебо по частоте приема статинов после завершения РКИ ASCOT-LLA, у больных, первоначально распределенных в группу аторвастатина, в отдаленные сроки наблюдения отмечалось статистически значимое снижение об-

щей смертности на 14% (отношение риска 0,86 при 95% ДИ от 0,76 до 0,98;  $p = 0,02$ ) в отсутствие статистически значимого снижения риска смерти от осложнений ССЗ (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,72 до 1,11;  $p = 0,32$ ).

Следует, однако, отметить, что прием как правастатина по 40 мг/сут, так и аторвастатина 10 мг/сут в настоящее время относится к недостаточно интенсивным режимам терапии статинами с целью не только вторичной, но, во многих случаях, и первичной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом (ССЗАО). Принципиально отношение к первичной профилактике ССЗАО изменилось после опубликования результатов исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), которые свидетельствовали о том, что прием розувастатина по 20 мг/сут у здоровых людей среднего и пожилого возраста с нормальным уровнем ХС ЛПНП в крови (исходный уровень ХС ЛПНП составлял 2,8 ммоль/л), но повышенной концентрацией С-реактивного белка в крови приводил к статистически значимому снижению относительного риска развития тяжелых осложнений ССЗ на 44%, а также к снижению общей смертности на 20% [9]. Несмотря на очевидное расширение показаний к приему статинов с целью первичной профилактики осложнений ССЗ после опубликования результатов исследования JUPITER, предлагаются разные подходы к определению показаний к приему статинов с целью первичной профилактики.

### **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОКАЗАНИЙ К ПРИЕМУ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ**

В соответствии с современными рекомендациями по профилактике развития ССЗАО, интенсивность терапии, направленной на

снижение риска развития таких заболеваний должна соответствовать абсолютному риску развития новых ССЗАО [1, 2, 10–12]. Для оценки абсолютного риска развития первого ССЗАО используют такие многофакторные шкалы риска, как Фремингемские шкалы риска, шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и QRISK, которые разработаны на основании данных, полученных в ходе выполнения наблюдательных когортных исследований [13, 14].

В рекомендациях АКК/ААК по оценке риска и лечения дислипидемии, которые были приняты в 2013 г., предлагается использование нового калькулятора для оценки риска, при создании которого учитывали результаты тщательно отобранных, но выполненных несколько десятилетий назад исследований, а также уравнений, выведенных для всей когорты [1, 10]. На основании сопоставления риска и пользы пороговый риск для использования статинов с целью первичной профилактики у лиц без СД был снижен до риска развития ССЗАО 7,5% в течение 10 лет (I класс рекомендаций) [1]. Использование такого подхода к определению показаний к приему статинов можно считать наиболее обоснованным [15].

С учетом большого числа выполненных РКИ статинов возникает вопрос о приемлемости продолжения использования рассчитанного абсолютного риска для решения вопроса о назначении статинов [16, 17]. Действительно, клинические последствия использования общепринятого подхода, основанного на оценке риска, который соответствует современным клиническим рекомендациям [1, 10–12], никогда формально не изучались. Кроме того, ни в какие РКИ больных никогда не включали на основании рассчитанного 10-летнего риска развития ССЗАО, а клиническая польза оценки абсолютного риска никогда не оценивалась при первичной профилактике. В качестве аль-

тернативного подхода предлагалась так называемая тактика, основанная на результатах клинических исследований, — ТОРКИ («trial-based strategy»), в соответствии с которой применение статинов должно предлагаться больным, характеристики которых соответствуют таковым участников РКИ, в ходе выполнения которых была доказана эффективность применения статинов, без учета индивидуальной оценки риска и абсолютного риска [16, 17]. Позднее для определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики был предложен так называемый гибридный подход, который объединял оценку риска и ТОРКИ [18].

#### **ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ОБОСНОВАННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ШКАЛЫ РИСКА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРИЕМУ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ**

В ходе крупного проспективного обсервационного исследования, включающего современную европейскую когорту (участников исследования CGPS — Copenhagen General Population Study) [15], сравнивали эффективность тактики применения статинов с целью первичной профилактики с помощью оценки риска в соответствии с рекомендациями АКК/ААК [1, 10] с двумя другими недавно предложенными тактиками: ТОРКИ [16, 17] и гибридной тактикой [18].

Проспективное когортное исследование CGPS, включающее жителей Дании, в настоящее время продолжается [19–22]. Включение в это исследование началось в 2003 г. Участников в исследование отбирали случайным образом из базы данных регистрационной системы Danish Civil Registration, содержащей информацию о лицах из общей популяции Дании в возрасте от 20 до 100 лет. Все участники относи-

лись к европеоидной расе и были датчанами. Для целей этого исследования использовали данные об участниках, включенных в исследование в период с 2003 по 2008 г. После исключения из исследования больных с СД, а также лиц, принимающих статины, и участников, о которых отсутствовала исходная информация, для анализа были доступны данные о 46 092 участниках. В соответствии с рекомендациями возраст участников исследования был ограничен диапазоном от 40 до 75 лет ( $n = 37\ 892$ ).

В соответствии с рекомендациями АКК/ААК 2013 г. по оценке риска и лечения дислипидемии умеренный и интенсивный режим применения статина с целью первичной профилактики считается обоснованным у лиц 40–75 лет без клинических проявлений ССЗОА и в отсутствие СД, но с концентрацией ХС ЛПНП в диапазоне от 1,8 до 4,9 ммоль/л и рассчитанным 10-летним риском развития ССЗОА, достигающим  $\geq 7,5\%$  [1]. Взрослые лица старше 20 лет, у которых концентрация ХС ЛПНП достигает  $\geq 4,9$  ммоль/л, должны применять интенсивный режим терапии статинами независимо от риска развития ССЗОА. В соответствии с рекомендациями у лиц, не имеющих ССЗОА и СД, имеются только 2 показания, относящиеся к I классу рекомендаций, в то время как у больных с ССЗОА и/или СД статины должны применяться во всех случаях. Подходы к диагностике и подтверждению ССЗОА в ходе выполнения данного исследования совпадали с ранее применявшимися [22].

В качестве альтернативного основанному на оценке риска подходу Р.М. Ridker и соавт. [16, 17] предложили ТОРКИ, в соответствии с которой показания к применению статинов с целью первичной профилактики основаны на критериях включения в 6 крупных РКИ применения статинов с целью первичной профилактики: WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)

[24], ASCOT-LLA [25], MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese) [26], JUPITER [27], CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [28]. Поскольку в исследование включали только больных с СД, которым всегда рекомендуется применение статинов, исследование не учитывали при сравнении 2-х тактик и ограничили анализ только данными о больных без СД.

Позднее Р.М. Ridker и соавт. [18] предложили гибридный подход, при котором показания к применению статинов с целью первичной профилактики основывались на сочетании 10-летнего риска развития ССЗАО  $\geq 7,5\%$  по данным УВБК (1 класс рекомендаций АКК/ААК) и ТОРКИ. В отличие от ТОРКИ в ходе выполнения исследования ASCOT при использовании гибридного подхода [18] не использовали данные, полученные в ходе выполнения РКИ, а критерии включения в это исследование не точно соответствовали таковым в ранее выполненных РКИ статинов, но скорее основывались на компромиссном решении о включении больных, имеющих и другие характеристики, включая возрастной диапазон и половой состав. В частности, в это исследование включались лица обоего пола в возрасте от 45 до 79 лет.

Число и процентное соотношение участников, у которых были показания к приему статинов, рассчитывали на основании 3-х подходов, указанных ранее.

У всех 37 892 участников (57% — женщины) при включении в исследование отсутствовали ССЗАО или СД, и они не принимали статины. В ходе наблюдения, общий объем которого достигал 182 641 человеко-лет, ССЗАО развились у 834 больных, в т. ч. у 323 больных — инфаркт миокарда.

При использовании 3-х различных подходов к определению показаний к приему стати-

нов отмечалось их частичное совпадение. Так, по определению, при использовании гибридного подхода у всех больных имелись также показания в соответствии с критериями АКК/ААК. Однако 20% участников исследования CGPS имели показания к приему статинов по критериям АКК/ААК, но не имели таких показаний при использовании гибридной тактики. Напротив, группы участников существенно различались при использовании ТОРКИ. Так, у 41% участников отмечалось несовпадение между показаниями к применению статинов в соответствии с ТОРКИ и критериями АКК/ААК. В группе участников, у которых имелись показания к приему статинов в соответствии с ТОРКИ, риск развития ССЗАО в течение 10 лет составлял  $< 7,5\%$  у 68% женщин и 32% мужчин, что было основанием для отказа от приема статинов в соответствии с критериями АКК/ААК.

У больных, имеющих показания к приему статинов, частота развития ССЗАО на 1000 человеко-лет при использовании критериев АКК/ААК достигала 9,8 (при 95% ДИ от 9,1 до 10,6), ТОРКИ — 6,8 (при 95% ДИ от 6,3 до 7,4), гибридном подходе — 11,2 (при 95% ДИ от 10,1 до 12,5). Таким образом, рассчитанный риск развития осложнений ССЗАО у больных, имеющих показания к их приему, был наиболее высоким при использовании гибридного подхода, ниже — при применении критериев АКК/ААК и самым низким — при ТОРКИ.

Использование критериев АКК/ААК, основанных на УВБК, приводило к переоценке риска развития ССЗАО в течение 10 лет у лиц с относительно высоким риском (риск развития ССЗАО в течение 10 лет более 10%), но обоснованность таких критериев была достаточно хорошо проверена для порогового риска примерно 7,5% с установлением соотношения между предполагаемым и реальным риском

развития ССЗОА 1,1–1,2. Использование рекомендаций АКК/ААК I класса для определения показаний к применению статинов позволяет гораздо лучше различать больных, у которых разовьются или не разовьются ССЗОА в ходе наблюдения, по сравнению с применением для этой цели критериев включения в РКИ статинов (ТОРКИ) или в соответствии с гибридным подходом: площадь под характеристическими кривыми при использовании критериев АКК/ААК составляла 0,676, для ТОРКИ — 0,672 и для гибридной тактики — 0,613 ( $p < 0,0001$  для всех сравнений).

При ТОРКИ у большего числа участников были показания к приему статинов по сравнению с тактикой АКК/ААК (у 56 и 42% участников соответственно;  $p < 0,0001$ ). Различие между числом участников, у которых были показания для приема статинов в соответствии с такими критериями, отмечалось как у женщин (у 49 и 29% участниц соответственно;  $p < 0,0001$ ), так и у мужчин (у 67 и 60% участников соответственно;  $p < 0,0001$ ). Напротив, при использовании гибридного подхода существенно уменьшалось число участников, у которых были показания для приема статинов, по сравнению с тактикой АКК/ААК (у 21 и 42% участников соответственно;  $p < 0,0001$ ). При использовании гибридного подхода показания к приему статинов отмечались у 30% мужчин и 14% женщин.

У мужчин чувствительность и специфичность критериев АКК/ААК были выше по сравнению с ТОРКИ, а у женщин выше была только специфичность. Гибридный подход по сравнению с критериями АКК/ААК имел меньшую чувствительность, но более высокую специфичность.

Таким образом, применение критериев АКК/ААК для определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики развития ССЗОА в современной когорте

имело преимущество по сравнению с использованием ТОРКИ и гибридного подхода. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование критериев АКК/ААК позволяет предотвратить большее число ССЗОА по сравнению с применением ТОРКИ и гибридного подхода, несмотря на применение статинов у меньшего числа лиц по сравнению с ТОРКИ.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАТИНОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА В ОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ**

Как же выбрать статин в конкретной клинической ситуации в зависимости от необходимости достижения определенной концентрации ХС ЛПНП? Для этого следует иметь информацию об относительном влиянии применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. Ответы на такие вопросы были получены в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [29, 30]. В исследование были включены 2268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут,

а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с симвастатином по 10–80 мг/сут ( $p < 0,001$  для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ( $p < 0,001$ ). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при использовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной профилактике осложнений ССЗ, а розувастатин относится к препаратам первого ряда в таких случаях не только в связи с доказательством его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследования JUPITER, но и в связи с более выраженным гиполипидемическим действием по сравнению с другими статинами, применяемыми в таких же дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина.



## ИСТОЧНИКИ

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*, 2014, 129(25 suppl 2): 1-45.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635-1701.
3. The Guidelines Battle on Starting Statins. *New Engl J Med*, 2014, 370: 1652-1658.
4. Redberg RF, Katz MH. Healthy men should not take statins. *JAMA*, 2012, 307: 1491-1492.
5. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular Disease. *JAMA*, 2013, 310: 2451-2452.
6. Yeboah J, Sillau S, Delaney JC et al. Implications of the new American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines for primary atherosclerotic cardiovascular disease event prevention in a multi ethnic cohort: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*, 2015, 169: 387-395.
7. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2016 Feb 10. [Epub ahead of print].
8. Sever PS, Chang CL, Gupta AK et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2525-2532.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-220.
10. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2935-2959.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline CG181: lipid modification – cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <http://www.nice.org.uk/Guidance/cg181>. Accessed July 26, 2014.
12. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 2014, 100: ii1-67.
13. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*, 2010, 121: 1768-1777.



14. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1209-1227.
15. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. Primary Prevention With Statins: ACC/AHA Risk-Based Approach Versus Trial-Based Approaches to Guide Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2699-2709.
16. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*, 2013, 382: 1762-1765.
17. Ridker PM, Wilson PW. A trial-based approach to statin guidelines. *JAMA*, 2013, 310: 1123-1124.
18. Ridker PM, Rose L, Cook NR. A Proposal to incorporate trial data into a hybrid ACC/AHA algorithm for the allocation of statin therapy in primary prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 942-948.
19. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med*, 2014, 174: 15-22.
20. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med*, 2012, 9: e1001212.
21. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*, 2014, 371: 32-41.
22. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30 824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*, 2015, 36: 2446-2453.
23. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1301-1307.
24. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998, 279: 1615-1622.
25. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158.
26. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368: 1155-1163.
27. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. for the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
29. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*, 2003, 92: 152-160.
30. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19: 689-698.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПИТАВАСТАТИНА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ОПТИМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗЫ И РИСКА

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, И.М. КУЗЬМИНА<sup>2</sup>, к.м.н.,  
М.В. ГОЛШМИД<sup>1</sup>, к.м.н., Г.Ю. ЗАХАРОВА<sup>1</sup>, к.м.н., И.И. СИНИЦИНА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор

В статье рассматриваются фармакологические и клинические аспекты применения питавастатина у лиц пожилого возраста. Приводятся данные о сравнительной эффективности и безопасности приема питавастатина у лиц 65 лет и старше. Обсуждаются результаты клинических исследований, которые составляют доказательные основы использования питавастатина с целью первичной и вторичной профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при наличии показаний к применению умеренно интенсивных режимов терапии статинами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пожилой и старческий возраст, питавастатин, польза, риск

### ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ОСНОВЫ РАСШИРЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ УМЕРЕННО ИНТЕНСИВНЫХ РЕЖИМОВ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ

Считается, что применение статинов с целью первичной профилактики рекомендуется у лиц, имеющих риск развития сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), обусловленного атеросклерозом, который составляет 7,5% и более [1]. Это означает, что большинство мужчин старше 60 лет и женщин старше 70 лет могут иметь показания к приему статинов. Более того, результаты недавно опубликованного анализа свидетельствуют о том, что среди взрослых лиц, средний возраст которых соста-

вляет в среднем  $61,1 \pm 6,9$  года, лишь у 23,6% не было формальных показаний к приему статинов, которые основывались бы на современных клинических рекомендациях или результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ) [2].

В связи с расширением показаний к применению статинов внимание врачей и исследователей вновь стали привлекать не только более интенсивные режимы приема статинов, но и менее интенсивные. Результаты исследования HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3) [3], включавшего лиц без ССЗ, у которых был средний риск развития осложненной ССЗ, а также средний уровень липидов в крови и артериального давления, свидетельствовали о том, что прием розувастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо в течение в среднем 5,6 года приводил к снижению концентрации холестерина (ХС) липопротеинов

<sup>1</sup> РМАПО

<sup>2</sup> НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

низкой плотности (ЛПНП) на 26,5% и к статистически значимому снижению первого основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта на 24% (отношение риска (ОР) 0,76 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,64 до 0,91;  $p = 0,002$ ). Следует также отметить меньшее число нежелательных явлений при использовании розувастатина в такой дозе по сравнению с более интенсивным режимом применения розувастатина в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [4]. Кроме того, в соответствии с современными клиническими рекомендациями по лечению дислипидемии интенсивные режимы приема статинов считается нецелесообразным применять у лиц старше 75 лет в связи с увеличением риска развития побочных эффектов [1].

Опубликование в начале февраля 2016 г. результатов обсервационного исследования [5], которое было посвящено оценке безопасности и эффективности снижения концентрации ХС ЛПНП за счет применения статинов в очень отдаленные сроки наблюдения (в течение 20 лет) за участниками рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), позволяет по-новому оценить важность своевременного начала приема статинов с целью первичной профилактики. Результаты длительного наблюдения за участниками исследования WOSCOPS свидетельствуют о том, что через 20 лет после начала исследования (и, соответственно, через 15 лет после завершения РКИ) у мужчин, которые в течение 5 лет принимали правастатин по 40 мг/сут (т. е. использовали низкоинтенсивный режим терапии статином), была на 12% ниже смертность по сравнению с мужчинами, пер-

воначально принимавшими плацебо (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,79 до 0,99;  $p = 0,03$ ), а также комбинированный показатель смертности и частоты госпитализаций по поводу осложненной ишемической болезни сердца ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83;  $p < 0,001$ ).

В последние годы изменилось отношение и к выбору того или иного статина. На определенном этапе изучения статинов многие эксперты считали обоснованным в первую очередь применять препараты, эффективность которых изучалась в ходе выполнения крупных РКИ. Однако после того, как стали доступны результаты исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [6], которые свидетельствовали о том, что добавление эзетимиба к терапии статином приводит к дополнительному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови и снижению риска развития осложнений ССЗ у больных, перенесших острый коронарный синдром, стало очевидно, что положительное влияние применения гиполлипидемических средств на риск развития осложнений ССЗ в первую очередь обусловлено собственно снижением концентрации ХС ЛПНП, а не применением препарата, относящегося к определенному классу, или даже определенного статина.

В связи с увеличением числа лиц пожилого возраста, которым в соответствии с клиническими рекомендациями необходим прием статинов, проблемы безопасности их использования будут все более актуальными. Обеспечение безопасности приема статинов особенно важно у ослабленных больных, у которых существенно возрастает риск развития побочных эффектов терапии [7, 8].

Питавастатин представляет собой наиболее современный статин, который одобрен к применению регуляторными органами [9]. Применение питавастатина показано с целью лечения больных с первичной гиперлипидемией

или смешанной дислипидемией в дополнение к диетотерапии [10, 11].

Далее будут рассмотрены фармакологические, фармакокинетические характеристики питавастатина, а также данные об эффективности и безопасности его применения, особенно у лиц пожилого возраста.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПИТАВАСТАТИНА**

Питавастатин, как и другие статины, приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП, повышенного уровня общего ХС, аполипопротеина В и триглицеридов (ТГ) в крови за счет подавления 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А — ГМГ-КоА-редуктазы [10]. Кроме того, одновременно со снижением концентрации ХС ЛПНП, ОХ и ТГ прием питавастатина сопровождается повышением уровня ХС ЛПВП. Так, длительный прием питавастатина (в течение 5 лет наблюдения) приводил к увеличению концентрации ХС ЛПВП на 18%. Впрочем, клиническое значение такого эффекта менее очевидно по сравнению с влиянием на уровень ХС ЛПНП. В отличие от других статинов молекула питавастатина содержит циклопропильную группу, которая взаимодействует с гидрофобным участком фермента ГМГ-КоА-редуктазы, что отчасти объясняет его мощное подавляющее действие [11]. Результаты исследований свидетельствовали о том, что питавастатин в 2,4 и 6,8 раза мощнее симвастатина и правастатина соответственно [12]. Более того, по данным экспериментальных исследований, применение питавастатина приводит к более выраженному подавлению синтеза ХС, чем при применении симвастатина и аторвастатина, а подавление образования стеролов, по-видимому, характеризуется только избирательным влиянием на их синтез в печени и статистически значимо

более выраженным эффектом по сравнению с симвастатином [13, 14].

## **ФАРМАКОКИНЕТИКА ПИТАВАСТАТИНА**

Питавастатин представляет собой мощный синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, структура которого сходна с таковой флувастатина и розувастатина [15]. Сравнение фармакокинетических характеристик питавастатина и других статинов позволяет считать, что среди всех статинов питавастатин имеет наиболее высокую биодоступность с достижением максимальной концентрации препарата в крови ( $C_{\text{макс}}$ ) в течение 1 ч после приема, т. е. быстрее по сравнению с другими статинами, одобренными к применению [11, 16]. Прием питавастатина вместе с жирной пищей приводит к снижению  $C_{\text{макс}}$  на 43%, но площадь под кривой концентрация — время (ПККВ) при этом статистически значимо не уменьшается [10]. Более того, ПККВ для питавастатина остается неизменной независимо от того, когда принимают препарат, — утром или вечером [10].

Более 99% питавастатина связывается с белками крови, преимущественно с альбумином и  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином. Питавастатин быстро метаболизируется, преимущественно за счет глюкоронидации в печени с помощью УДФ-глюкуронозилтрансфераза (UGT1A3 и UGT2B7) с образованием основного неактивного метаболита лактона питавастатина, причем участие в метаболизме питавастатина CYP2C9 и 2C8 имеет небольшое клиническое значение, т. е. уменьшается число потенциально значимых лекарственных взаимодействий [16]. Питавастатин быстро проникает в гепатоциты за счет транспортеров органических анионов (OATP — organic anion-transporting polypeptide), включая OATP1B1 и OATP2 [17, 18].

ПККВ для питавастатина для периода 24 ч увеличивается в 4,6 раза при одновременном приеме с мощными ингибиторами ОАТР2 (например, циклоспорином), причем считается, что такое взаимодействие ограничивает скорость печеночного клиренса питавастатина [19]. Период полувыведения питавастатина из крови составляет от 11 до 12 ч. С мочой экскретируется примерно менее 2–3% принятой дозы, и в среднем 79% принятой дозы питавастатина выводится с калом в течение 7 дней [10, 16].

Результаты выполненных к настоящему времени исследований не выявляли клинически значимых изменений фармакокинетических показателей в зависимости от пола или возраста, а также расовой или этнической принадлежности. В ходе выполнения исследования по оценке метаболизма, транспорта и клиренса правастатина у больных с тяжелым нарушением функции почек, которые не находились на гемодиализе [20], не было выявлено статистически значимых различий по ПККВ и  $C_{\text{макс}}$  по сравнению со здоровыми лицами. Такие данные позволили сделать вывод об отсутствии связи между функцией почек и достигаемой концентрацией питавастатина, возможно, отчасти за счет ограниченной экскреции препарата через почки.

В ходе выполнения исследований не удалось выявить клинически значимых различий по фармакокинетическим показателям питавастатина между лицами моложе или старше 65 лет, а также между мужчинами и женщинами [10]. Статистически значимое увеличение  $C_{\text{макс}}$  было отмечено у больных с циррозом печени по сравнению со здоровыми лицами [21]. Время полувыведения питавастатина у больных с циррозом печени, тяжесть которого соответствовала классу А или В по классификации Чайлд — Пью, достигала 8,3 и 14,4 ч соответственно.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПИТАВАСТАТИНА

Данные о гиполипидемическом действии питавастатина у больных пожилого возраста были получены либо в ходе выполнения анализа в подгруппах больных разного возраста [22, 23], либо в ходе выполнения исследований, посвященных изучению эффективности применения правастатина у пожилых лиц [24–26]. В ходе выполнения двойного слепого исследования III фазы, включавшего 355 больных с первичной гиперхолестеринемией или комбинированной дислипидемией и наличием не менее 1 фактора риска коронарной болезни сердца, сравнивали эффекты применения питавастатина (по 4 мг/сут) и симвастатина (по 40 мг/сут) в течение 12 нед. [22]. Возраст около 23% больных, включенных в исследование, составлял не менее 65 лет. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по снижению концентрации ХС ЛПНП в крови между группой питавастатина и группой симвастатина (на 44 и 42% соответственно), в подгруппе больных 65 лет и старше более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП было отмечено при использовании симвастатина по сравнению с питавастатином (на 48 и 43% соответственно;  $p = 0,024$ ) [22]. Результаты относительно недавно выполненного исследования, включавшего 328 больных с первичной или смешанной гиперхолестеринемией, свидетельствовали о том, что прием питавастатина по 4 мг/сут и правастатина по 40 мг/сут в течение 12 нед. приводил к снижению концентрации ХС ЛПНП в крови на 38,1 и 26,4% соответственно ( $p < 0,001$ ) [23]. В подгруппе больных моложе 65 лет медиана снижения ХС ЛПНП в крови при применении питавастатина и правастатина составляла 36,3 и 25,5% соответственно, а в подгруппе 65 лет и старше такой показатель достигал 41,9 и 27,6% соответ-

ственно. Нет определенного объяснения более выраженной ответной реакции пожилых лиц на прием питавастатина. Однако следует отметить, что эффективность приема правастатина не зависела от возраста и была сходной у молодых моложе или старше 65 лет, а влияние возраста на эффективность питавастатина была более выраженной по сравнению с правастатином ( $p = 0,02$  для взаимодействия) [23].

Эффективность применения питавастатина только у лиц 65 лет и старше изучали в ходе выполнения одного исследования, включавшего 942 больных с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией (средний возраст — 70 лет; диапазон — от 65 до 89 лет) [24]. Больных с использованием двойного слепого плацебо-контролируемого исследования распределяли в группу приема питавастатина (по 1, 2 или 4 мг/сут) или правастатина (по 10, 20 или 40 мг/сут) в течение 12 нед. Основным показателем эффективности включал изменение концентрации ХС ЛПНП в процентах по данным анализа, выполненного исходя из допущения, что применение питавастатина не менее эффективно по сравнению с правастатином. Кроме того, оценивали такие показатели, как изменение уровня в крови общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ТГ и аполипопротеина В. В ходе выполнения анализа сравнивали эффекты приема питавастатина по 1 мг и правастатина по 10 мг, питавастатина по 2 мг и правастатина по 20 мг, а также питавастатина по 4 мг и правастатина по 40 мг. Исходная концентрация ХС ЛПН в подгруппах больных, принимавших разные дозы, составляла от 4,22 до 4,33 ммоль/л. Средняя концентрация ХС ЛПНП снижалась при использовании всех доз обоих статинов, выраженность снижения зависела от дозы. При использовании питавастатина по сравнению с правастатином в целом снижение

концентрации ХС ЛПНП было примерно на 10% более выраженным, что удовлетворяло критериям подтверждения гипотезы о не менее высокой эффективности питавастатина по сравнению с правастатином ( $p < 0,001$ ). Применение питавастатина приводило примерно к такому же влиянию на дополнительные показатели, как и прием правастатина, включая влияние на концентрацию общего ХС, ХС ЛПВП (за исключением питавастатина по 1 мг по сравнению с правастатином 10 мг;  $p = 0,425$ ), ТГ (за исключением питавастатина 2 мг по сравнению с правастатином по 20 мг;  $p = 0,063$ ), аполипопротеина В и ХС не-ЛПВП ( $p < 0,05$  для всех сравнений, кроме указанных). Были также опубликованы данные, полученные в ходе длительного наблюдения (в целом в течение 60 нед.) за участниками этого исследования, которые завершили лечение в течение 12 нед. основного исследования [25]. В ходе выполнения этой дополнительной части исследования все больные, независимо от того, в какую группу они были первоначально рандомизированы, начинали прием питавастатина по 2 мг/сут с последующим увеличением дозы до 4 мг/сут после 8 нед. в отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Целевые уровни ХС ЛПНП в этой части исследования определяли индивидуально в зависимости от риска развития осложнений ССЗ. Через 60 нед. после начала терапии концентрация ХС ЛПНП снижалась на 43% по сравнению с исходной до начала РКИ [24]. Все другие дополнительные показатели также были ниже через 60 нед. после начала терапии. В то время как к концу 12-й нед. основного РКИ целевые уровни ХС ЛПНП в группе питавастатина и группе правастатина были достигнуты у 85,8 и 72,9% больных соответственно [24], такие показатели после 60 нед. терапии увеличились до 93,8% [25].



Данные о сравнительной эффективности питавастатина и других статинов у лиц моложе 65 лет и лиц 65 лет и старше были включены в материалы, которые подавались в Администрацию США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов для получения одобрения относительно применения питавастатина [26]. Следует, однако, отметить, что прямые сравнения эффективности применения питавастатина у лиц моложе 65 лет и лиц 65 лет и старше с использованием статистических методов не проводились.

Имеются также данные о возможных эффектах питавастатина, непосредственно не связанных с его гиполипидемическим действием. Так, в ходе выполнения обсервационного исследования, включавшего 220 больных 65 лет и старше, оценивали влияние приема питавастатина на частоту развития фибрилляции предсердий (ФП) и структурные характеристики сердца [27]. В исследование включали больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и сохраненной систолической функцией ЛЖ. Функцию ЛЖ и левого предсердия оценивали с помощью эхокардиографии с измерением деформации миокарда (методика speckle-tracking). Прием питавастатина по сравнению с его отсутствием в течение 2 лет сопровождался статистически значимым снижением частоты развития новых случаев ФП (отношение риска 0,32;  $p = 0,027$ ). Результат регрессионного анализа с использованием модели Кокса свидетельствовал о том, что прием питавастатина был независимым прогностическим фактором снижения риска развития ФП ( $p = 0,002$ ). Более того, прием питавастатина сопровождался снижением на 6% индекса массы миокарда ЛЖ. Результаты этого исследования позволяют предположить наличие у питавастатина плейотропных эффектов.

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ СТАТИНОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Производители питавастатина сообщают о том, что в целом из 2 800 участников РКИ по оценке эффектов приема питавастатина в дозе от 1 до 4 мг 1 209 больных имели возраст 65 лет или старше. Не было отмечено статистически значимых различий по эффективности или безопасности между более пожилыми и более молодыми больными по данным, представляемым в регуляторные органы [10].

В отчете о выполнении продленного открытого исследования, упоминаемого ранее [25], в течение 60 нед. терапии 82% больных, принимавших питавастатин, сообщили о нежелательных явлениях, но только у 14,3% участников такие явления могли быть обусловлены приемом исследуемого препарата. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, были миалгия, повышение концентрации креатинкиназы в крови и тошнота, которые отмечались в 2,6; 1,9 и 1,5% случаев соответственно. Менее 7% больных прекратили прием питавастатина из-за побочных эффектов. В целом в отчете о результатах исследования сообщалось о 48 случаях миалгии, но только у 14 участников их считали связанными с применяемой терапией; причем не было ни одного случая развития тяжелой миалгии (слабо и умеренно выраженная миалгия отмечалась у 21 и 27 больных соответственно) [25]. Только 4 больных прекратили прием питавастатина вследствие миалгии, не было отмечено случаев развития миопатии, миозита или рабдомиолиза.

У больных, принимавших питавастатин по 4 мг/сут, была выше частота повышения концентрации печеночных ферментов в крови (аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ)) через 60 нед. после начала терапии [25]. У 1 больного уровень

АсАТ повышался в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН). У 2 больных отмечалось повышение концентрации АлАТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН, у 1 больного — более чем в 10 раз по сравнению с ВГН. Отменили прием питавастатина из-за сообщения о повышении уровня АлАТ и АсАТ 2 больных; причем в обоих случаях отмечалось лишь слабовыраженное повышение указанных ферментов и только у 1 из них такое повышение могло быть связано с применяемой терапией.

Результаты анализа в подгруппах нескольких исследований [28–30] свидетельствовали о том, что большинство побочных эффектов питавастатина было слабовыраженными, а частота их развития была меньше, чем при использовании других мощных статинов; причем такая частота была сопоставима с результатами исследования, включавшего только лиц пожилого возраста [25]. Известно, что у ослабленных больных пожилого возраста может быть повышенный риск развития нежелательных явлений [7]. К таким больным относят лиц, у которых имеется сочетание слабости, медлительности, истощения, пониженный уровень активности и усыхание [7]. К сожалению, данные о безопасности применения питавастатина у ослабленных больных пожилого возраста пока отсутствуют.

### **УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЕМ И СТЕПЕНЬ СОБЛЮДЕНИЯ ПРЕДПИСАННОГО РЕЖИМА ТЕРАПИИ**

Данные о влиянии приема питавастатина на качество жизни больных, их удовлетворенность лечением и степень соблюдения предписанного режима терапии ограничены. Удовлетворенность больными применением питавастатина оценивали в исследовании, выполненном в Испании, в которое было включено 6 489 больных, наблюдающихся как в лечебных

учреждениях первичного звена здравоохранения, так и в специализированных клиниках [31]. В исследовании участвовали только больные, которые принимали питавастатин в течение не менее 12 нед. Средний возраст больных составил  $60,9 \pm 11,2$  года. Больные, принимавшие препарат в ходе всего периода наблюдения (65%), отмечали удовлетворенность терапией и ее эффективность по сравнению с больными, которые не применяли препарат до конца исследования ( $p < 0,001$  для обоих показателей). Степень соблюдения предписанного режима терапии питавастатином оценивали в ранее упоминавшемся исследовании по оценке длительных эффектов препарата [25]. Результаты исследования свидетельствовали о том, что высокая приверженность к терапии, которую определяли как применение 80–120% назначенного питавастатина, через 60 мес. достигала 97,5%.

### **СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ПРЕИМУЩЕСТВАМИ ТЕРАПИИ ПИТАВАСТАТИНОМ И ЕЕ РИСКОМ**

В целом не так много доказательной информации о применении питавастатина у лиц пожилого возраста. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что способность питавастатина снижать концентрацию ХС ЛПНП у лиц пожилого возраста по крайней мере не меньше, чем у лиц более молодого возраста. Сходная тенденция отмечалась и при использовании других статинов, включая аторвастатин, правастатин и симвастатин. Выраженность снижения уровня ХС ЛПНП у лиц 65 лет и старше при использовании питавастатина достигала 31–45%, при применении правастатина — 22–34%, симвастатина — 38–48% и аторвастатина — 40–46% [26]. В то же время имеются данные о том, что прием розувастатина по 10 мг/сут у лиц 65 лет и старше обу-

сводится к снижению концентрации ХС ЛПНП примерно на 50% [32]. Следует отметить, что результаты исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики, свидетельствовали о том, что прием розувастатина приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП в крови по сравнению с таковым при применении других статинов, включая аторвастатин, правастатин и симвастатин [33]. В ходе выполнения этого исследования не было возможности оценить эффекты приема питавастатина в связи с его недоступностью, так что в настоящее время отсутствуют данные о сравнительной эффективности применения розувастатина и питавастатина.

В настоящее время отсутствуют результаты клинических исследований по оценке влияния приема питавастатина на клинические исходы. С другой стороны, имеются данные об эффективном снижении концентрации ХС ЛПНП за счет применения питавастатина, а также о плейотропных эффектах питавастатина, включая его влияние на выраженность активации тромбоцитов, концентрацию С-реактивного белка и способность улучшать функцию сердца и эндотелия [34]. Таким образом, можно предполагать, что применение питавастатина будет иметь такие же клинические преимущества, как и других статинов. В любом случае на сегодняшний день выбор питавастатина в качестве гиполипидемического средства определяется данными о его способности эффективно снижать концентрацию ХС ЛПНП в крови и информацией о безопасности его использования.

Безопасность применения статинов привлекает внимание как практикующих врачей, так и больных. Одним из аспектов безопасности приема статинов, который особенно волнует больных, считается их возможное влияние на когнитивные функции. В связи с

этим следует напомнить, что результаты систематического анализа клинических исследований позволяют предположить отсутствие связи между применением статинов и развитием болезни Альцгеймера или деменции [35]. Не было отмечено и ухудшения когнитивных функций при использовании статинов. Члены рабочей группы Национальной ассоциации липидологов США подтвердили отсутствие связи между приемом статинов и отрицательным влиянием на познавательные функции, а также указали на отсутствие необходимости наблюдения за когнитивными функциями в качестве стандартной тактики на фоне терапии статинами [36]. Несмотря на отсутствие данных о специфическом влиянии приема питавастатина на когнитивные функции пожилых лиц, по мнению экспертов, нет оснований опасаться развития такого нежелательного явления [9].

Возможное токсическое влияние на мышцы также связывают с приемом статинов [37]. Результаты метаанализа обсервационных исследований, включавших лиц из общей популяции, свидетельствовали об увеличении более чем в 2 раза риска развития миопатии при применении статинов (отношение шансов 2,63 при 95% ДИ от 1,50 до 4,61) [37]. Несмотря на трудность разграничения миалгии, обусловленной приемом статинов, от миалгии, обусловленной другими причинами, применение специальных тестов у больных с клиническими проявлениями миопатии может быть полезным для установления причины поражения мышц. По имеющимся данным, частота развития миалгии и повышения концентрации креатинкиназы в крови у пожилых лиц, принимающих питавастатин, составляет всего 2,6 и 1,9% соответственно [25]. Такая частота при использовании других статинов с умеренной мощностью составляет около 3% [26].

Токсическое влияние статинов на печень также учитывается при оценке безопасности их приема. Следует отметить, что в ходе выполнения уже упоминаемого исследования по оценке эффектов приема питавастатина у лиц пожилого возраста отмечалась небольшая частота повышения концентрации биохимических показателей функции печени [25]. Частота повышения таких показателей при использовании питавастатина и других статинов была сходной [26]. Следует напомнить, что в целом в настоящее время большинством экспертов не рекомендуется наблюдение за биохимическими показателями функции печени в качестве стандартной тактики, у лиц с клиническими проявлениями поражения печени такие анализы должны выполняться [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют считать, что применение питавастатина положительно влияет на уровень липидов в крови у лиц пожилого возраста и имеет сходную безопасность с применением других статинов. В соответствии с современными клиническими рекомендациями прием питавастатина считается обоснованным при наличии показаний к применению умеренно интенсивных режимов терапии статинами [8]. В связи с увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста в России, а также с учетом высокой смертности от осложнений ССЗ у многих пожилых лиц в нашей стране могут быть веские клинические основания для выбора питавастатина в качестве базовой гиполипидемической терапии.



## ИСТОЧНИКИ

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risks in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): 1-45.
2. Pavlovic J, Greenland P, Deckers JW et al. Comparison of ACC/AHA and ESC Guideline Recommendations Following Trial Evidence for Statin Use in Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Results From the Population-Based Rotterdam Study. *JAMA Cardiol*, 2016, 1: 708-713.
3. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2016 May 26, 374: 2021-2031.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
5. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2016, 133: 1073-1080.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397.
7. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA*, 2014, 312: 1136-1144.
8. Clegg A, Young J, Liffie S et al. Frailty in elderly people. *Lancet*, 2013, 381(9868): 752-762.
9. Chamberlin KW, Baker WL. Benefit-risk assessment of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia in older patients. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 733-740.
10. Livalo® (pitavastatin) [package insert]. Montgomery, AL: Kowa Pharmaceuticals America, Inc. 2013.
11. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a New 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor for the Treatment of Hyperlipidemia. *Adv Ther*, 2011, 28: 13-27.
12. Aoki T, Nishimura H, Nagakawa S et al. Pharmacologic profile of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Arzneimittelforschung*, 1997, 47: 904-909.
13. Morikawa S, Umetani M, Nakagawa S et al. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMGCoA reductase inhibitors in cultured human cells. *J Atheroscler Thromb*, 2000, 7: 138-144.





# ЛИВАЗО

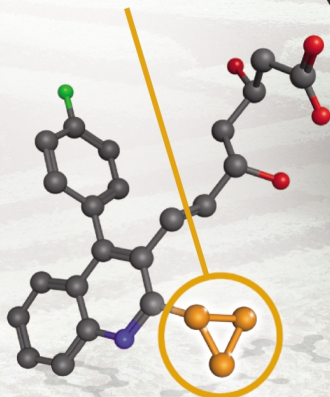
питаваcтатин



ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,

ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ

Уникальная  
циклопропильная  
группа\*



\* Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. Clin.Lipidol.2012;7(3 Suppl. 1):3-9

## Краткая инструкция по применению Ливазо

Ливазо. МНН: питаваcтатин. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: питаваcтатин кальция, эквивалентно питаваcтатину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питаваcтатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс C по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/ рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 70 лет, заболевания печени в анамнезе. **Побочное действие:** бессонница; головная боль; миалгия, артралгия; запор, диарея, диспепсия, тошнота. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд, Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн Плошадка Проджифарм, Рю дю Лисе, 45500, Гиен, Франция. **Зарегистрировано** МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. – см. инструкцию по применению. **Организация, принимающая претензии:** ООО «Русфик», Россия 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д.12. Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfc.com

14. Suzuki H, Aoki T, Tamaki T et al. Hypolipidemic effect of NK-104, a potent HMG-CoA reductase inhibitor, in guinea pigs. *Atherosclerosis*, 1999, 146: 259-270.
15. Saito Y. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5: 921-936.
16. Alagona P. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evid*, 2010, 5: 91-105.
17. Shimada S, Fujino H, Hojima J et al. Uptake mechanism of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase, in rat hepatocytes. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2003, 18: 245-251.
18. Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3) to the hepatic uptake of pitavastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311: 139-146.
19. Hasanuma T, Nakamura M, Yaji T et al. The drug-drug interactions of pitavastatin (NK-104), a novel HMG-CoA reductase inhibitor and cyclosporine. *J Clin Therap Med*, 2003, 19: 381-389.
20. Morgan RE, Campbell SE, Yu CY et al. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60: 42-48.
21. Hui CK, Cheung MY, Lau GK. Pharmacokinetics of pitavastatin in subjects with Child-Pugh A and B cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 59: 291-297.
22. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther*, 2011, 28: 811-823.
23. Sponseller CA, Morgan RE, Kryzhanovskii VA et al. Comparison of the lipid-lowering effects of pitavastatin 4 mg versus pravastatin 40 mg in adults with primary hyperlipidemia or mixed (combined) dyslipidemia: a phase IV, prospective, US, multicenter, randomized, double-blind, superiority trial. *Clin Ther*, 2014, 36: 1211-1222.
24. Stender S, Budinski D, Goshu M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolemia or combined (mixed) dyslipidemia. *Eur J Prev Cardiol*, 2013, 20: 40-53.
25. Stender S, Budinski D, Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol*, 2013, 20: 29-39.
26. US Food and Drug Administration. Clinical Review Pitavastatin. Center for Drug Evaluation and Research; 2009. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022363s00\\_MedR\\_P1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022363s00_MedR_P1.pdf). Accessed January 29, 2015.
27. Warita S, Kawasaki M, Tanaka R et al. Effect of pitavastatin on cardiac structure and function and on prevention of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients. A prospective study of 2-years' follow-up. *Circ J*, 2012, 76: 2755-2762.
28. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25: 2755-2765.
29. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2010, 210: 202-208.
30. Gumprecht J, Goshu M, Budinski D, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 1047-1055.
31. Rodriguez Arroyo LA, Diaz Rodriguez A, Pinto Sata X et al. Effectivity and satisfaction with the treatment of dyslipidemia with pitavastatin. Multicentric, descriptive, post authorized and observational study (REINA study). *Clin Investig Arterioscler*, 2014, 26: 205-217.
32. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol*, 2003, 91: 3-10.
33. Harley CR, Gandhi S, Blasetto J et al. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and LDL-C goal attainment among elderly patients treated with rosuvastatin compared with other statins in routine clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, 5: 185-194.
34. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 73: 18-35.
35. Richardson K, Schoen M, French B et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2013, 159: 688-697.
36. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI et al.; The National Lipid Association's Safety Task Force. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): 5-16.
37. Macedo AE, Taylor FC, Casas JP et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 2014, 22: 51.
38. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): 47-57.



## ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

**Е.С. КРОПАЧЕВА**, к.м.н., **Е.П. ПАНЧЕНКО**, д.м.н., профессор

Лаборатория клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии

Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ, Москва

**В статье в формате «вопрос — ответ» рассмотрены наиболее актуальные вопросы, касающиеся безопасности терапии и ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Особое внимание уделено возможности оптимального выбора комбинированной терапии антикоагулянтами.**

### ? **1. Как поступать в случае возникновения пароксизма ФП у больного, когда нет возможности проведения чреспищеводной ЭхоКГ?**

Особую группу тромбоэмболических осложнений составляют так называемые «нормализационные» тромбоэмболии, возникающие у больного с ФП после восстановления синусового ритма. Согласно различным данным, их возникновение наблюдается в 0,26—5,6% случаев. Поэтому всем пациентам с продолжительностью пароксизма ФП  $\geq 48$  ч или неизвестной его давностью рекомендуется прием антагонистов витамина К (варфарина) в течение  $\geq 3$  нед. до и  $\geq 4$  нед. после кардиоверсии вне зависимости от способа восстановления синусового ритма (электрическая или фармакологическая кардиоверсия). Данная позиция отражена в российских и зарубежных рекомендациях как обязательная.

Проведение чреспищеводной ЭхоКГ является альтернативой 3-недельной антикоагулянтной терапии и позволяет в случае исключения тромба в левом предсердии и его ушке провести кардиоверсию в ближайшее время на фоне предварительно созданного терапев-

тического уровня антикоагуляции (гепарино-терапия). Данная стратегия направлена на возможность уменьшения процессов ремоделирования левого предсердия и повышение вероятности удержания синусового ритма в дальнейшем. С практической точки зрения выявление тромба в полости или ушке левого предсердия позволяет отложить проведение кардиоверсии и, таким образом, не подвергать пациента очевидному риску нормализационных тромбоэмболий.

### ? **2. Надо ли назначать варфарин молодым больным с ФП без факторов риска инсульта перед проведением кардиоверсии? И какова длительность их приема?**

Определяющим в вопросе назначения пероральных антикоагулянтов до кардиоверсии являются время возникновения пароксизма ФП и состояние гемодинамики. Длительная пероральная антикоагулянтная терапия не проводится в случае кардиоверсии у пациента с длительностью пароксизма ФП  $< 48$  ч и в случае необходимости проведения немедленной кардиоверсии у

больного с нарушением гемодинамики. Исключение тромба в ушке и полости левого предсердия с помощью чреспищеводной ЭхоКГ также позволяет приблизить сроки восстановления синусового ритма.

При продолжительности пароксизма  $\geq 48$  ч или неизвестной его давности рекомендуется прием антагонистов витамина К (варфарина) в течение  $\geq 3$  нед. до и  $\geq 4$  нед. после кардиоверсии вне зависимости от способа восстановления синусового ритма (электрическая или фармакологическая кардиоверсия).

Определяющим в отношении продолжения антикоагулянтной терапии после истечения 4-недельного срока является наличие факторов риска инсульта. У любого больного должен быть оценен риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Не показана антитромботическая терапия мужчинам с количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 и женщинам без дополнительных факторов риска, но с количеством баллов, равным 1 за счет женского пола. Всем больным с ФП, имеющим факторы риска тромбоэмболических осложнений, при отсутствии противопоказаний показана длительная антикоагулянтная терапия, независимо от успеха удержания синусового ритма.

### ? 3. Безопасность назначения варфарина пациентам старше 80 лет

Пожилой возраст является одновременно и фактором риска инсульта, и фактором риска кровотечений. При этом возраст старше 75 лет оценивается шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в 2 балла, что позволяет отнести такого пациента к категории высокого риска инсульта даже в отсутствие других факторов. При принятии решения о назначении антикоагулянтов важно понимать, что польза от назначения варфарина у больного с высоким риском инсульта и высоким риском кровотечений в от-

ношении снижения риска инсульта перевешивает небольшой абсолютный прирост частоты крупных кровотечений.

Специальных исследований, посвященных безопасности назначения варфарина пациентам старше 80 лет, не проводилось. Однако накоплен достаточно большой опыт, опубликовано много работ, в которых описано назначение варфарина пациентам данной возрастной группы. Большинство исследований подтверждает прямую корреляцию геморрагических осложнений и возраста. Однако ряд опубликованных наблюдений из реальной клинической практики свидетельствуют о высокой значимости и других факторов риска (таких как заболевания печени и почек, плохой контроль МНО, генетически обусловленные нарушения метаболизма варфарина), что не делает пожилой возраст единственным определяющим безопасностью терапии фактором. Более того, существуют работы, демонстрирующие даже более высокий процент времени нахождения значений МНО в пределах целевого диапазона у пожилых пациентов по сравнению с молодыми.

Несомненной проблемой является коморбидность больных старшего возраста, которая повышает риск нежелательных межлекарственных взаимодействий. Другой проблемой является риск падения, обусловленный как церебральными нарушениями, так и заболеваниями и возрастными изменениями в опорно-двигательной системе. Снижение когнитивных функций может приводить к нарушению режима приема варфарина. Однако описанные в литературе наблюдения и собственный клинический опыт автора позволяют говорить о том, что при отработанной системе патронажа, возможности контакта с врачом и участия родственников или помогающих лиц польза от назначения варфарина пациентам старше 80 лет с высоким риском инсульта превышает

его потенциальную опасность в отношении геморрагических осложнений.

**? 4. Какова должна быть тактика анти-тромботической терапии у больного с ФП и ИБС, который не может получать варфарин в связи с отсутствием возможности контроля МНО? Можно ли давать такому пациенту клопидогрел?**

Выбор анти тромботической терапии у больного с ФП (в т. ч. имеющего стабильные проявления атеросклероза) определяется наличием факторов риска ишемического инсульта и должен быть основан на соотношении риска инсульта и кровотечений. Для оценки риска инсульта у больного с ФП рекомендуется использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Пациентам с количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 показана терапия пероральными антикоагулянтами при отсутствии противопоказаний. Для больных, имеющих 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, следует рассмотреть вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов на основании соотношения индивидуального риска и пользы. В качестве пероральных антикоагулянтов может быть использован или антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2,0–3,0), или прямой ингибитор тромбина (дабигатран), или один из пероральных ингибиторов фактора Ха (апиксабан или ривароксабан).

Таким образом, если варфарин не может быть назначен пациенту с ФП в связи с отсутствием возможности контроля МНО, альтернативой являются «новые» пероральные антикоагулянты (НОАК) — или апиксабан, или дабигатран, или ривароксабан. Данная группа лекарств назначается в фиксированной дозе и не требует контроля МНО. У больных с отсутствием обострения ИБС в течение 1 года целесообразно рассмотреть вопрос о монотерапии пероральными антикоагулянтами.

В российских рекомендациях от 2012 г. указано, что применение комбинации 2-х антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) ограничено назначением больным с ФП, которые отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты (как антагонисты витамина К, так и НОАК). Однако в последних обновлениях европейских рекомендаций по лечению ФП указано, что терапия антиагрегантами не рекомендована больным с ФП в качестве препаратов для профилактики инсульта и системных эмболий в связи с низкой эффективностью при сопоставимом риске кровотечений. Вероятнее всего, данная позиция найдет свое отражение и при обновлении российских рекомендаций.

**? 5. Возрастает ли угроза разрыва сердца у больного с острым инфарктом миокарда (ОИМ) на фоне тромболитической терапии (ТЛТ)?**

Внедрение в клиническую практику системной ТЛТ позволило снизить летальность при ОИМ до 5–10%, что во времена отсутствия стратегии первичной реваскуляризации миокарда превзошло эффект от всех существовавших ранее подходов к лечению. Результаты ряда международных РКИ свидетельствуют, что применение ТЛТ не только существенно снижает летальность, но и значительно уменьшает риск развития острой сердечной недостаточности, улучшает ближайший и долгосрочный прогнозы. Результаты национального регистра США, опубликованного еще в 1996 г., включившего данные 350 тыс. историй болезни, продемонстрировали снижение общей летальности среди больных ОИМ, получавших ТЛТ, до 5,9% по сравнению с частотой 12,9% среди пациентов, не получавших ее.

Разрыв сердца у больных с ОИМ на сегодняшний день является второй по частоте непосредственной причиной госпитальной леталь-

ности после острой сердечной недостаточности. Большинство разрывов происходят в первые 48 ч от начала болевого приступа, чаще наблюдаются при первом обширном переднем инфаркте, у женщин, лиц пожилого возраста и больных сахарным диабетом. Возможно, изменение структуры летальности на фоне внедрения ТЛТ создало предпосылки к спекуляции в отношении связи увеличения разрывов миокарда с применением ТЛТ. Однако статистические данные говорят об обратном. В «дотромботическую эру» частота разрыва сердца при ОИМ достигала 12,8—15,8%, в настоящее время источники свидетельствуют о снижении данного показателя до 2—8%.

Общее мнение экспертов, отраженное в современных рекомендациях, сводится к тому, что реперфузионная терапия, проведенная в рекомендованные сроки, уменьшает угрозу разрыва сердца.

## **6. Возможна ли отмена двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) у больного в случае проведения хирургического вмешательства?**

ДАТ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больного с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений предотвращает развитие тромбоза стента, повторных инфарктов и сердечно-сосудистой смерти. Рекомендации содержат пожелание использовать ДАТ в течение 1 года у всех больных после ОКС, независимо от выбранной стратегии реперфузионного лечения. С другой стороны, ДАТ увеличивает риск кровотечений.

Настоящие рекомендации говорят о возможности сокращения сроков ДАТ у больных со стабильной ИБС после планового ЧКВ до 1 мес. после имплантации голометаллического стента и до 6 мес. после установки современных покрытых стентов. Основанием для данной позиции экспертов послужили результаты исследо-

ваний EXCELLENT, RESET, OPTIMIZE, PRODIGY, SECURITY, ITALIC PLUS и их последующий метаанализ, продемонстрировавшие, что продление терапии после 6 мес. не дает преимущества в отношении снижения риска ишемических событий, но повышает риск кровотечений.

Пациенту, получающему ДАТ, в случае необходимости проведения хирургического вмешательства необходим мультидисциплинарный подход (с участием кардиолога, анестезиолога, хирурга), базирующийся на индивидуальной оценке уровня срочности операции, с одной стороны, и соотношения риска тромботических и геморрагических осложнений — с другой.

Обсервационное исследование, включившее в себя более 100 тыс. пациентов, которым были установлены как голометаллические стенты, так и стенты с лекарственным покрытием, показало, что риск сердечно-сосудистых осложнений у больных, которым проводятся оперативные вмешательства некардиологического профиля, высок в течение первых 6 мес. после ЧКВ. Поэтому для снижения риска тромботических и геморрагических осложнений рекомендуется отложить хирургическое вмешательство на срок 6 мес. для стабильной ИБС и на 1 год после ОКС. Однако если хирургическое вмешательство не может быть отложено, то оправданно его проведение и в более короткие сроки. В таком случае у пациентов с высоким и очень высоким риском перипроцедуральных кровотечений рекомендуется отменить клопидогрел за 5 дней до операции, продолжив прием аспирина в течение всего периоперационного периода. Отмена ингибиторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов не рекомендована пациентам высокого риска (с сохраняющейся ишемией миокарда или имеющим поражение ствола левой коронарной артерии, или множественное проксимальное поражение коронарных артерий).

## ? 7. Есть ли случаи, когда требуется контролировать гемостаз при назначении клопидогрела?

Вопрос о способах возможного контроля действия антиагрегантов до сих пор остается нерешенным.

Интерпретация результатов тестирования функции тромбоцитов с помощью оптической агрегатометрии затруднена в связи с отсутствием контроля качества и стандартизации преаналитического этапа. Ведущими экспертными организациями предлагается использовать оценку агрегации тромбоцитов на приборе VerifyNow, импедансную агрегатометрию на приборе Multiplate, а также оценку фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии. Однако границы порогового уровня остаточной реактивности тромбоцитов, превышение которого определяло бы прогноз в каждом из тестов, до сих пор четко не обозначены. А так как тесты отражают различные патофизиологические аспекты активации и агрегации тромбоцитов, то не являются эквивалентными и поэтому могут относить одного и того же пациента как к «резистентным», так и к «чувствительным» к терапии.

Одной из причин недостаточной реакции тромбоцитов на проводимую антиагрегантную терапию могут быть генетически обусловленные нарушения метаболизма клопидогрела. В последние годы получены данные о том, что носительство хотя бы одного аллеля низкой активности CYP2C19 повышает риск развития тромбоза стента в 3,45 раза, а риск смертельного исхода — в 1,79 раза.

Однако, несмотря на это, лабораторная оценка чувствительности к клопидогрелу (на основании тестирования остаточной реактивности тромбоцитов или генотипа) не рекомендована для рутинного использования ни одной из экспертных организаций. Основная причина данного решения заключается в отсутствии доказа-

тельств того, что модификация терапии на основании лабораторных данных улучшает клинические исходы. Проведение оценки чувствительности к клопидогрелу может быть рассмотрено в специфических ситуациях (таких как состоявшийся тромбоз стента, высокий риск кровотечений).

## ? 8. Имеются ли данные о применении клопидогрела при первичной профилактике ишемических событий?

Для лиц без установленного диагноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была исследована только терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК), что и стало основанием для рекомендаций ее назначения с целью первичной профилактики ССЗ. Основанием для данных рекомендаций послужила доказательная база, включившая в себя 95 тыс. человек. Кроме того, польза назначения аспирина в качестве профилактики инфаркта миокарда и любых сердечно-сосудистых осложнений у больных с контролируемой артериальной гипертензией была продемонстрирована в исследовании HOT.

Монотерапия клопидогрелом в сравнении с аспирином оценивалась только в исследовании CAPRIE. Клопидогрел показал незначительное преимущество перед аспирином в предотвращении серьезных сосудистых событий. При этом в соответствии с критериями включения в исследование CAPRIE (предшествующие инфаркт миокарда, инсульт или документированное поражение периферических артерий) эти пациенты не могут быть отнесены к лицам без ССЗ.

Таким образом, в настоящее время нет данных об эффективности и безопасности монотерапии клопидогрелом в первичной профилактике ССЗ. Присоединение клопидогрела к терапии аспирином у лиц с множественными факторами риска ССЗ по результатам исследования CHARISMA не имело достоверного преимущества по сравнению с монотерапией аспирином.



Таким образом, применение комбинированной терапии с целью профилактики ССЗ у лиц с высоким риском также нецелесообразно.

Применение клопидогрела при первичной профилактике ССЗ ограничено назначением лицам, не переносящим АСК (аллергия, аспириновая бронхиальная астма).

### ? 9. Что известно про эффективность аспирина у больных с ФП, ведь далеко не все инсульты при ФП имеют кардиоэмболическое происхождение?

Да, действительно, у пациентов с ФП около 25% ишемических инсультов (ИИ) имеют атеротромботическую природу, связанную с атеросклерозом сосудов головного мозга, атероматозом аорты (Bogousslavsky J et al., 1990; Miller VT et al., 1993). Кроме того, около 50% пожилых больных с ФП страдают артериальной гипертонией, а 12% пожилых больных с ФП имеют атеросклеротическое поражение сонных артерий. Эффективность аспирина против неназначения антитромботического препарата или плацебо изучалась в 6 исследованиях, и их метаанализ (Hart et al., 1999) продемонстрировал снижение ОР инсульта на 19%. Однако сравнение аспирина и варфарина в 9 исследованиях и их метаанализе (Hart et al., 2007) показало неоспоримые преимущества антагонистов витамина К — снижение ОР инсульта на варфарине против аспирина составило 39%, а при отдельном анализе больных с риском инсульта более 6% в год — 50%. До появления НОАК аспирин оставался в рекомендациях по антитромботической терапии у больных с ФП, но с обязательным указанием его меньшей эффективности по сравнению с антикоагулянтами. Последним аргументом в принятии решения об исключении аспирина из списка рекомендуемых антитромботических препаратов у больных с ФП послужили результаты исследования AVERROES, в котором апиксабан сравнивался с аспирином у больных с ФП, кото-

рые отказывались от приема варфарина. Апиксабан оказался существенно эффективнее аспирина — снижение ОР инсульта/тромбоэмболий в группе апиксабана по сравнению с аспирином составило 55% (ОР 0,45 95% ДИ (0,32—0,62),  $p < 0,001$ ). При этом не было отмечено различия в частоте крупных кровотечений — 1,4% в год в группе апиксабана и 1,2% в год в группе аспирина, не было различий и в частоте фатальных кровотечений — соответственно 0,1 и 0,2% в год. Иными словами, при большей эффективности апиксабан обладает одинаковой с аспирином безопасностью у больных с ФП.

### ? 10. Какой из НОАК, зарегистрированных в РФ, представляется наиболее безопасным в отношении риска кровотечений у больных с ФП?

С позиции медицины доказательств ответа на этот вопрос нет, т. к. специальных исследований по сравнению НОАК между собой не проводилось. Мы располагаем лишь данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых дабигатран этаксилат, ривароксабан и апиксабан сравнивались с варфарином. Известно, что все 3 препарата эффективнее варфарина в отношении снижения риска внутримозговых кровотечений, и это, несомненно, класс-эффект. Что касается всех крупных кровотечений, то преимуществом перед варфарином обладали только дабигатран в дозе 110 мг и апиксабан, а ривароксабан и дабигатран в дозе 150 мг были не хуже варфарина. У ривароксабана и дабигатрана 150 мг по сравнению с варфарином отмечено также повышение риска кровотечений из ЖКТ. Эти результаты следует знать и учитывать при выборе НОАК, тем более что одновременное снижение ОР инсульта/ТЭ и больших кровотечений у больных, получавших апиксабан, привело к достоверному снижению общей смертности по сравнению с таковой при приеме варфарина. Справедливости ради следу-

ет отметить, что при лечении дабигатраном в дозе 150 мг и ривароксабаном отмечалась отчетливая тенденция к общей смертности, нашедшая свое подтверждение в одном из последних метаанализов, объединивших исследования с НОАК. Тем не менее хотелось бы подчеркнуть еще один аргумент против сравнения НОАК между собой на основании сравнения с варфарином по результатам РКИ. Если мы посмотрим на характеристику больных, включенных в РКИ, то становится очевидным, что популяция больных, вошедших в исследование с ривароксабаном, оказалась тяжелее больных, вошедших в исследования RELY и ARISTOTLE. Средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> соответственно составил: 2,1, 2,1 и 3,5 балла, кроме того, в исследовании ROCKET-AF более чем у 50% больных с ФП в анамнезе был ИИ/ТИА.

**? 11. В последний год был опубликован ряд исследований, посвященных изучению НОАК у больных с ФП в реальной клинической практике, результаты которых существенно отличаются от результатов РКИ, в которых изучались эффективность и безопасность НОАК в сравнении с варфарином. Можно ли с учетом этого менять наше представление об эффективности и безопасности препарата, основанное на результатах РКИ?**

Эффективность и безопасность НОАК в сравнении с АВК у пациентов с неклапанной ФП были доказаны в крупномасштабных хорошо спланированных РКИ, и именно результаты РКИ послужили основой для внесения НОАК в перечень пероральных антикоагулянтов, рекомендованных для профилактики инсульта у больных с так называемой неклапанной ФП. Регистры и наблюдательные исследования НОАК при неклапанной ФП дают важную информацию о приверженности терапии, эффективности, безопасности препаратов и позволяют

оценить выбор лечащего врача в условиях реальной клинической практики у разнородной популяции пациентов. Результаты наблюдательных исследований НОАК должны рассматриваться в контексте имеющихся доказательств, полученных в РКИ, а наиболее важным представляется воспроизведение результатов, полученных в РКИ, в наблюдательных исследованиях. При трактовке данных наблюдательных исследований с НОАК нужно с осторожностью относиться к надежности небольших различий. Результаты исследований НОАК в реальной практике, отличающиеся от результатов РКИ, могут быть использованы лишь для генерации гипотезы, требующей своего подтверждения в специально организованном клиническом исследовании. Кроме того, следует иметь в виду, что не все наблюдательные исследования обладают одинаковой степенью внутренней валидности. Помимо этого, в исследованиях в условиях реальной клинической практики могут отмечаться существенные различия в методологии, и это может привести к результатам, отличным от полученных в РКИ. Следует подчеркнуть, что не все исследования в рамках реальной клинической практики одинаковы, и результаты исследований с проспективным дизайном и заранее оговоренными конечными точками имеют большее значение, чем анализ вторичных баз данных. Считается, что результаты исследований реальной практики применения НОАК, основанные на анализах вторичных баз данных, следует принимать во внимание только в случае детального описания дизайна. Таким образом, при отсутствии данных соответствующих РКИ вопросы сравнительной эффективности и безопасности различных НОАК не могут быть адекватно решены в рамках исследований в условиях реальной клинической практики из-за имеющихся методологических ограничений.



---

## LIST OF ABSTRACTS OF THIS ISSUE



## ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ»

**А**вторы, 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. Липолипидемические средства.
- Обзоры.
- Спорные вопросы антитромботической терапии.
- Рекомендации по антитромботической терапии.
- В помощь практическому врачу.
- Клинический случай.
- Регистр острых коронарных синдромов.
- Разнос.
- Оригинальные статьи.
- «Эхо» атеросклероза.

Материалы, направляемые в журнал, должны быть оформлены в соответствии со следующими техническими требованиями.

*Текст* должен быть напечатан через 1 интервал, шрифтом Times New Roman, размером 12 Пт; каждый раздел должен начинаться с новой страницы. Поля на странице по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц должна быть последовательной, начиная с титульной, в нижнем правом углу.

*Требования к статьям*

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы» или «Пациенты и методы», «Результаты» и «Обсуждение».

Статьи другого типа (такие как описания клинических случаев, обзоры, редакционные статьи, лекции) могут оформляться иначе.

*Титульная страница* должна содержать: название статьи; ученую степень, звание и место работы автора; контактные данные автора, ответственного за переписку; источник финансирования (в форме грантов, оборудования, лекарств и др.) при его наличии. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. Редакторы вправе уточнять у авторов, каков вклад каждого из них в написание статьи; эта информация может быть опубликована.

В *резюме* должны быть изложены цели исследования, методы, основные результаты и выводы.

*Ключевые слова* статей, публикуемых в журнале, обязательны и предоставляются в количестве 3–10 ключевых

слов или коротких фраз. Они будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. *Введение* должно содержать обоснование необходимости проведения исследования или наблюдения, актуальность рассматриваемой проблемы.

Раздел *«Пациенты и методы»* должен содержать описание методики отбора пациентов, характеристику групп, применяемые методики, аппаратуру и все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Статистические методы необходимо описывать настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные вами результаты.

*Результаты* должны быть представлены в тексте или иллюстрациях в логической последовательности.

В *обсуждении* выделяют новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не должно быть повторов материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты».

*Ссылки на литературу* нужно расставлять последовательно, в порядке их упоминания в тексте. Обозначайте [ссылки] в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в [квадратных] скобках.

Оформлять *список литературы* необходимо в соответствии с примерами, опубликованными на сайте журнала «Атеротромбоз» в разделе «Правила для авторов».

*Требования к иллюстративному материалу*

Таблицы должны быть представлены в формате doc или docx. Статьи, содержащие таблицы в виде рисунков и фотографий, приниматься к рассмотрению не будут. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно, иметь название, полностью отражающее содержание таблицы. На каждую таблицу должно быть упоминание в тексте. *Иллюстрации*. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте, и размещены внутри текста. Если рисунки уже публиковались, необходима ссылка на оригинальный источник и письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Рисунки должны предоставляться в форматах tiff и jpeg (формат tiff предпочтителен); размеры рисунков не должны превышать 203 x 254 мм и иметь разрешение достаточное для печати.

Материалы можно выслать по эл. почте [khitrov@remedium.ru](mailto:khitrov@remedium.ru).

*Более подробно правила для авторов и примеры оформления списка литературы изложены на сайте журнала [www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru).*

*Редакция оставляет за собой право редактирования статей, предназначенных для публикации в журнале.*



**АТЕРОТРОМБОЗ**  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИН№ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.

Подписано в печать: 16.05.2016. Тираж: 12 000 экз.



# ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

**1 капсула 1 раз в день**  
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,**  
**УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

**ЭКВАМЕР® –**

единственная тройная  
фиксированная комбинация  
для комплексной терапии  
пациентов с артериальной  
гипертензией и  
дислипидемией<sup>1,2</sup>



5 мг + 10 мг + 10 мг



5 мг + 10 мг + 20 мг



10 мг + 20 мг + 10 мг



10 мг + 20 мг + 20 мг



## ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС<sup>2-4</sup>
- **Благоприятный профиль безопасности** с планомерным снижением АД и отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови<sup>4</sup>
- **Улучшение приверженности терапии** благодаря однократному приему<sup>5</sup>

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%90%D0%BC%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%BD%2b%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BB+%D1%80%D0%BE%D0%B7%D1%83%D0%B2%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>.

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквамер®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581–83.

5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

На правах рекламы

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):  
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.  
Тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987 1556. [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)

Для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР







# Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять\*1-6

Прадакса® – единственный НОАК,  
профиль безопасности которого  
подтвержден в независимом  
исследовании FDA (>134 000 пациентов)<sup>2</sup>

Прадакса® 150 мг – единственный НОАК,  
превзошедший варфарин в снижении  
риска ишемического инсульта<sup>1</sup>

\*Снижение риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.  
НОАК – новый оральные антикоагулянты

FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами  
Министерства здравоохранения США

## «У меня много планов. Инсульт в них не входит»

### Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Zeeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekowitz M, et al. Presentation # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstronline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mlid=3281&ckey=d0d9ce-d16b-467b-8a5f-b68a928f645&ckey=c2d1570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

### Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбозов и пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активные клинически значимые кровотечения, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существующий риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутриполочечные или внутриорганные сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том

числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аликсабан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсулы из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. Побочное действие: побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный

геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о личном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или фибриногенного свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

**Прадакса®**  
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой®

 **Boehringer  
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»  
Россия, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,  
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20