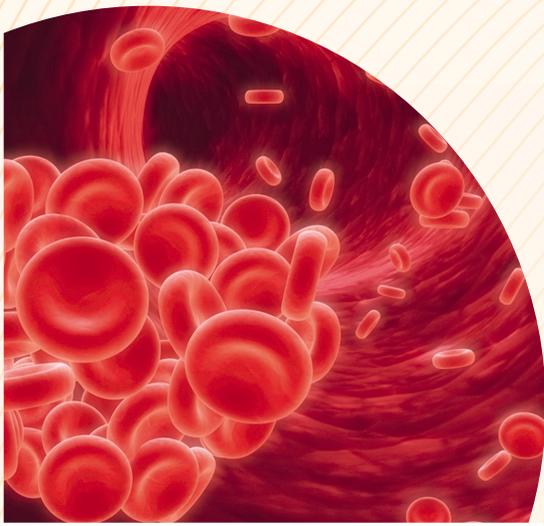


АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АТЕРОТРОМБОЗ 1 1 2017



1 ● 2017

WWW.ATEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

АТЕРОТРОМБОЗ

16+

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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



Главный редактор

Н.А. Грацианский, д.м.н., профессор

Заместители гл. редактора

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.Б. Белоусов, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
А.Б. Добровольский, д.б.н., профессор
Ю.А. Карлов, д.м.н., профессор
В.В. Кухарчук, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
В.А. Парфёнов, д.м.н., профессор
А.В. Покровский, д.м.н., профессор, акад. РАН
В.И. Скворцова, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
С.В. Шалаев, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Ю.А. ФЕДОТКИНА, Е.П. ПАНЧЕНКО

Тромбозы в онкологии. Часть 1 **11**

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

О.О. ШАХМАТОВА

Фондапаринукс в лечении
острого коронарного синдрома **16**

Н.Б. ПЕРЕПЕЧ

Применение пероральных антикоагулянтов
в лечении больных с острым
коронарным синдромом **28**

А.Д. ЭРЛИХ

Некоторые аспекты повышения
приверженности двойной антитромбоцитарной
терапии после острого коронарного синдрома **44**

ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ И ИНСУЛЬТА

П.С. ЛАГУТА

Ацетилсалициловая кислота при первичной
и вторичной профилактике инсульта **54**

О.О. ШАХМАТОВА, Е.П. ПАНЧЕНКО

Апиксабан в лечении фибрилляции предсердий:
рандомизированные исследования
и повседневная клиническая практика **67**

**Е.С. НОВИКОВА, А.Л. КОМАРОВ, Е.В. ГУСЬКОВА,
О.О. ШАХМАТОВА, А.Д. ДЕЕВ, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ,
А.Н. САМКО, Е.П. ПАНЧЕНКО**

Достаточно ли шкалы Syntax для оценки риска
больных, подвергаемых плановым чрескожным
коронарным вмешательствам? **80**

О.Л. БАРБАРАШ, В.В. КАШТАЛАП

Контроль липидов у пациентов после перенесенного
инфаркта миокарда — эффективный инструмент
управления сердечно-сосудистым риском **94**

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Е.С. КРОПАЧЕВА, Е.П. ПАНЧЕНКО

Выбор оптимальной длительной антикоагулянтной
терапии у больной фибрилляцией предсердий
с рецидивирующими малыми кровотечениями.
Клиническое наблюдение **105**

Н.А. НОВИКОВА, А.С. ШИЛОВА

Особенности назначения тройной
антитромботической терапии с применением
ривароксабана у пациентов с фибрилляцией
предсердий, перенесших стентирование
коронарных артерий **114**

А.В. ФОНЯКИН, Л.А. ГЕРАСКИНА

Современные представления
об антитромботической терапии
при некардиоэмболическом инсульте **123**

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.В. МАЗУРОВ, В.А. СПИРИДОНОВА

Аптамеры — новые фармакологические
субстанции для антикоагулянтов **134**

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

**Е.С. КРОПАЧЕВА, О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, Е.П. ПАНЧЕНКО,
А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.Н. КРИВОШЕЕВА**

Безопасность длительной терапии
варфарином: частота кровотечений
и клинические предикторы их развития
(результаты проспективного
15-летнего наблюдения) **145**

LIST OF ABSTRACTS OF THIS ISSUE **163**

Правила предоставления
материалов в журнал «Атеротромбоз» **167**

КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Н.А. ГРАЦИАНСКОГО

«ТРОМБОЗЫ В ОНКОЛОГИИ» (ЧАСТЬ 1)

Статья посвящена факторам, способствующим развитию состояния гиперкоагуляции с повышенным риском тромбозов при онкологических заболеваниях. Количество таких факторов очень велико. Это вещества, продуцируемые раковыми клетками (тканевой фактор [TF]; раковый прокоагулянт, стимулирующий фактор X; микрочастицы с активным тканевым фактором [TF-positive]; гепараназа, расщепляющая гепарансульфат, в частности, в слое эндотелия сосудов, а также нормальными клетками под влиянием освобождаемых клетками опухоли различных медиаторов: воспалительные цитокины, факторы роста, агонисты агрегации тромбоцитов) [1]. Раковые клетки взаимодействуют и с фибринолитической системой, оказывая как про-, так и антифибринолитическое действие. Соотношение последних, как и преимущественный характер тех или иных прокоагуляционных стимулов, во многом зависит от типа, стадии опухоли [1]. Другими факторами являются применяемые для лечения рака лекарственные и нелекарственные вмешательства (химиотерапевтические средства, лучевая терапия, длительное нахождение венозных катетеров). Причем риск тромбозов также зависит от вида химиотерапии, локализации облучаемой области.

Обширная литература, включая многочисленные рекомендации, посвящена преимущественно венозным тромбозам и последующим тромбоэмболиям при онкологических заболеваниях. Но в первой части «Тромбозов в онкологии» упор сделан на тромбозы артерий, для характеристики особенностей которых, включая лечебную стратегию, материала меньше. Среди факторов, ассоциируемых именно с артериальными тромбозами, отмечены определенные виды химиотерапии и лучевая терапия при заболеваниях «локализованных выше диафрагмы». Представляя вмешательства, которые могут быть использованы при возникновении тромбозов в артериальном русле, авторы основываются на общих, «неспецифических» рекомендациях, отметив специфические сложности с определением длительности и активности антиромбоцитарной терапии.

1. Falanga A, Schieppati F, Russo D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41: 756.

«ФОНДАПАРИНУКС В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА»

Фондапаринукс давно включен в основные руководства по лечению острых коронарных синдромов (ОКС). Например, в руководствах Европейского кардиологического общества (ЕКО) по ОКС bпST это антикоагулянт первого вы-

бора. Рекомендован фондапаринукс как при ОКС без подъемов, так и с подъемами ST и обычно следующими за ЕКО аналогичными российскими руководствами (в частности, подготовленными Обществом специалистов по неотложной кардиологии). В свое время испытания, в которых изучался этот препарат, привлекли внимание к роли кровотечений как важного фактора, влияющего на клиническое течение и исходы ОКС. Реальный, хотя и устранимый предварительным введением гепарина риск тромбозов коронарных катетеров несколько осложнил сопутствующую чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) терапию. Вероятно, отчасти поэтому американские коллегии кардиологов и ассоциации сердца не отдали предпочтение фондапаринуксу перед другими парентеральными антикоагулянтами. Не исключено, что именно все более активное внедрение раннего инвазивного лечения ОКС, наряду с довольно высокой стоимостью, ответственно за ограниченность использования препарата в России. По данным регистра РЕКОРД-3, опубликованным в предыдущем номере «Атеротромбоза», в учреждениях-участниках фондапаринукс был применен примерно у 9 и 11,5% пациентов соответственно при ОКС с подъемами и без подъемов ST. Выходит, несмотря на многолетнюю пропаганду достоинств фондапаринукса, частота его использования в российских лечебных учреждениях, мягко говоря, невелика. Именно эта проблема заслуживает анализа, однако автор предпочел ее не касаться.

«ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ»

Обосновав целесообразность включения пероральных антикоагулянтов в комплексное антиромботическое лечение пациентов с ОКС (после ОКС), автор представил обзор исследований применения различных препаратов этого типа по соответствующему показанию. Вслед за многими предшественниками он заключил, что соотношение эффективности и безопасности ривароксана выделяет его из ряда исследованных препаратов. В «Атеротромбозе» место ривароксана в лечении больных, перенесших ОКС, неоднократно обсуждалось. Наиболее авторитетной следует признать публикацию «Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксан в лечении больных, переживших острый коронарный синдром» в №2 за 2015 г. Любопытно, что в этом «Резюме...» была кратко отражена и точка зрения Управления по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США, не одобрившего применение препарата после ОКС в связи с недостаточной убедительностью данных и неизученностью эффектов его комбинации с тикагрелором и прасутрелом. С аргументацией экспертов FDA при последнем рассмотрении вопроса в 2014 г. можно озна-

комиться, перейдя по ссылке <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm386282.pdf>. Какая-либо информация об изменении позиции FDA отсутствует (<https://www.fda.gov/ForHealthProfessionals/default.htm>, поиск осуществлен 01.05.2017).

К сожалению, автор не мог отразить в своем обзоре испытание JEMINI-ACS-1, в котором у пациентов, перенесших ОКС, изучались некоторые эффекты исключения аспирина из стандартной комбинации с клопидогрелом или тикагрелором с заменой его ривароксабаном (15 мг 2 раза в сутки) [1]. Основания — все еще высокая частота ишемических событий после ОКС и возможная роль аспирина в увеличении риска кровотечений.

В пределах 10 сут. после ОКС пациенты ($n = 3\,037$), получавшие тикагрелор (56%) или клопидогрел (44%), были рандомизированы к аспирину (100 мг/сут, $n = 1\,518$) или ривароксабану ($n = 1\,519$). Медиана длительности — 291 сут. Частоты клинически значимых кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием, на ривароксабане и аспирине оказались одинаковыми (5 и 5%, отношение шансов 1,09, 95% ДИ 0,80–1,50, $p = 0,5840$). Заключение JEMINI-ACS-1: после ОКС комбинация ривароксабана с P2Y12-ингибитором, влияющая на 2 механизма тромбообразования, связана с таким же риском кровотечений, как и терапия комбинацией аспирина с P2Y12-ингибитором [1]. Учитывая различия в стоимости сравнивавшихся препаратов, такого результата оказалось недостаточно, чтобы оправдать проведение полноценного крупного испытания III фазы.

Авторы сопроводительного комментария в Ланцете, P.A. Curbel и U.S. Tantry, считают, что «совокупность результатов GEMINI-ACS-1 благоприятствует аспирину» [2]. Они, в частности, основываются на том, что «...почти все количественные характеристики кровотечений были незначимо ниже на аспирине» и что «не может быть исключено 50% увеличение частоты кровотечений на ривароксабане» [исходя из верхней границы доверительного интервала].

Размер испытания был недостаточен для оценки ишемических событий. Однако P.A. Curbel и U.S. Tantry отметили, что, хотя «величина составной ишемической конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или определенный тромбоз стента) была одинаковой, ривароксабан ассоциировался с незначимо большей частотой событий этой конечной точки в первые 30 дней (ОШ 1,48 (95% ДИ 0,80–2,73); $p = 0,216$). Последнее «может быть объяснено сильным влиянием функции тромбоцитов на тромбоз в этот период времени». Согласно заключению комментаторов, «в лечении высокопротромботического состояния при ОКС аспирин остается краеугольным камнем, на который добавляется блокада P2Y12» [2].

1. Obman EM, Roe MT, Steg PG et al. Clinically significant bleeding with low-dose. rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1):

a double-blind, multicentre, randomised trial. Lancet, 2017, published online March 18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30751-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30751-1). 2. Curbel PA, Tantry US. GEMINI-ACS-1: toward unearthing the antithrombotic therapy cornerstone for acute coronary syndromes. Lancet, 2017, published online March 18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30760-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30760-2).

«НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА»

Статья содержит основанное на различных современных рекомендациях изложение оснований для прекращения, прерывания, возобновления двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, которым она явно показана.

Строго говоря, это статья не о повышении приверженности к лечению самого пациента, так как в ней нет советов, как убедить потребителя двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) не обращать внимания на носовые кровотечения, тело, покрытое синяками, кровоизлияния под роговицу; начать принимать антитромботическое лекарство, выпившись из больницы после желудочного кровотечения; как не опасаться каждого ушиба или пореза, не думать об угрозе кровоизлияния в мозг; а принимая тикагрелор, не драматизировать появившуюся одышку. Но представленный в ней материал, конечно, следует использовать в процессе «образования» пациента: формирования у него сознательного отношения к указаниям врача и даже правильного самостоятельного принятия решений, в случае если эти указания не поступают, т. е. подготовить его следовать 2-му правилу, сформулированному автором: «...приостановить ДАТ нужно только при наличии признаков крупного кровотечения». Судя по тексту статьи, под «крупным» понимаются типы 3–5 по определениям Академического исследовательского консорциума (BARC). Однако в докладе, озаглавленном «Стандартизованные определения кровотечений для сердечно-сосудистых клинических испытаний» (Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials), эти типы не объединяются никаким термином. Напротив, в нем констатируется чрезвычайная гетерогенность определений кровотечений, рассматриваемых в различных испытаниях как «major» (наиболее близкий англоязычный эквивалент «крупного»). Русскоязычного определения «крупного кровотечения» найти не удалось. Попытку стандартизации определения предприняло Международное общество по тромбозу и гемостазу в 2005 г., но и оно сделало это не для облегчения разъяснения пациентам, а для единообразной оценки события в клинических исследованиях. Несмотря на то что интуитивно в общем многие осознают, примерно о чем идет речь, но именно примерно, но что касается однозначного понимания того, когда следует «приостановить ДАТ», то этого нет, тем более что следует учитывать и «предпочтения пациента».

«АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА»

В этой статье обзор исследований применения аспирина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инсульта, и их довольно многочисленных метаанализов подкреплен результирующими положениями из рекомендаций американских ассоциаций сердца и инсульта (AHA/ASA) по первичной профилактике инсульта (2014), предупреждению инсульта у женщин (2014), предупреждению инсульта у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (2014). Если во вторичной профилактике положение аспирина вполне определено, то в первичной связанный с ним риск кровотечений, в т. ч. и внутричерепных, явился основанием для существенных ограничений. Применение аспирина согласно соответствующим рекомендациям оправданно при риске возникновения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (коронарной смерти, или нефатального инфаркта миокарда, или фатального или нефатального инсульта) в течение 10 лет, превышающем 10% (пояснение вызвано тем, что в статье цитируются положения рекомендаций, в которых упоминаются некоторые пороги 10-летнего риска, но отсутствуют разъяснения, чего именно).

В заключении статьи сказано о достоинствах использования аспирина с кишечнорастворимым покрытием (enteric coated). В основной части вопрос об эффектах таких препаратов

не затрагивается, и проблема замедления или ослабления антитромбоцитарного действия при их применении не рассматривается. Проблема эта существует, о чем свидетельствуют и недавние публикации [1, 2].

1. Haastrup PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric Coating Can Lead to Reduced Antiplatelet Effect of Low-Dose Acetylsalicylic Acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 1(16): 212.
2. Bhatt DL, Grosser T, Dong J-F et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69: 603.

«АПИКСАБАН В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОВСЕДНЕВНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА»

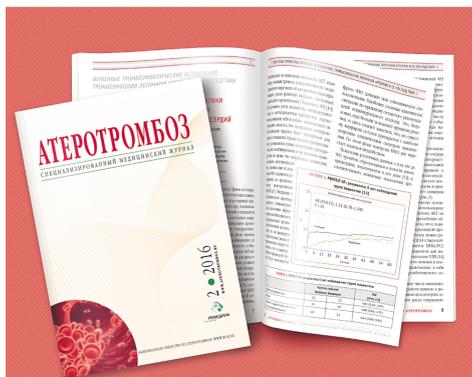
Авторы несколько дополнили свою публикацию в №2 «Атеротромбоз» за 2015 г. Однако основа ее осталась прежней — результаты сравнения аписабана с варфарином в испытании ARISTOTLE. Со времени публикации предыдущей статьи авторов на эту же тему аписабан занял достойное место в Руководстве (рекомендациях) Европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий (ФП) 2016 г. [1]. В этих рекомендациях, которыми, очевидно, пока следует руководствоваться в практической деятельности, не отдается предпочтения одному из прямых антикоагулянтов для приема внутрь (прямые оральные антикоагулянты — DOAC). С другой стороны, существует мнение, сформу-

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Рекомендация

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3436,
remedium@remedium.ru

лированное, например, на сайте ClinCalc.com следующим образом: «Апиксабан должен быть предпочтительным DOAC для ...неклапанной ФП» [2]. Авторы представляемой статьи, очевидно, разделяют это мнение.

Приняв это во внимание, читателям все-таки целесообразно обратиться к оригинальным публикациям цитированных статей о выборе DOAC, среди которых следует прежде всего выделить [3–5].

Авторы статьи видят и определенные перспективы расширения показаний к препарату. Они опираются на эксперименты на свиньях с имплантированными механическими аортальными клапанами. В этих экспериментах в группе из 4 свиней, которым апиксабан вводили внутривенно и забитых через 14 дней, вес тромбов на клапанах оказался меньшим, чем в группе из 3 свиней, получавших варфарин и забитых через 30 дней. Желаящие ознакомиться с другими (кроме объема) ограничениями исследования могут обратиться к соответствующей сопроводительной статье [6]. Однако, если не делать далеко идущих предположений, его результаты интересны в свете данных сравнения ингибитора тромбина дабигатрана с варфарином у пациентов с механическими клапанами сердца в испытании RE-ALIGN. В нем на дабигатране было больше кровотечений и эпизодов ишемии мозга. Хотя любопытно, что в той же модели на свиньях дабигатран, как позже и ривароксабан, превзошел другой антикоагулянт сравнения эноксапарин [7].

1. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2893.

2. <http://clincalc.com/blog/?s=apixaban%20atrial%20fibrillation>.

3. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anti-coagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*, 2017, 38: 852.

4. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anti-coagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*, 2017, 38: 860.

5. Freedman B, Potpara TS, Lip GH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*, 2016, 388: 806.

6. Chan NC, Weitz JJ, Eikelboom JW. Anticoagulation for Mechanical Heart Valves. Will Oral Factor Xa Inhibitors Be Effective? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 743.

7. McKellar SH, Abel S, Camp CL, Suri RM, Ereth MH, Schaff HV. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141: 1410.

**«ДОСТАТОЧНО ЛИ ШКАЛЫ SYNTAX
ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГАЕМЫХ ПЛАНОВЫМ
ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ?»**

Авторы оценили прогностическое значение ряда индексов, исходно предназначенных для выбора метода инвазивного лечения при многососудистом стенозировании коронарных сосудов, у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) (очевидно, все с импланта-

цией стента (-ов)). С этой целью они наблюдали более 2 лет после индексного ЧКВ 188 пациентов, у которых до процедуры были рассчитаны индексы SYNTAX — один чисто ангиографический (Syntax Score), два с добавлением разного числа клинических факторов — Clinical Syntax Score и Syntax Score II (SSII) (характеристика индексов представлена в статье). Кроме того, была произведена оценка значения добавления к наиболее информативному из этих индексов (им ожидаемо оказался Syntax Score II, учитывающий большее число клинических характеристик) уровня Д-димера и остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) к АДФ. Согласно представленной авторами интерпретации полученных результатов «уровень ОРТ к АДФ не оказывал независимого влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений». Что касается Д-димера, то у больных с повышенным его уровнем и высоким индексом SSII прогноз оказался наиболее неблагоприятным. Таким образом, авторы считают, что им «удалось дополнительно оптимизировать шкалу SSII, выделив среди стабильно тяжелых пациентов особую подгруппу — с активацией каскада коагуляции». В статье есть небольшой раздел об ограничениях исследования, где среди немногих упоминают «относительно небольшую выборку больных».

**«КОНТРОЛЬ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА — ЭФФЕКТИВНЫЙ
ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ»**

Авторы обзора напоминают читателю о том, что «терапия статинами — базис лечения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом» и что «сохранение резидуального риска... на фоне лечения высокоинтенсивной терапией статинами ...и невозможность использования высоких доз статинов у определенной категории пациентов актуализирует поиск новых терапевтических мишеней и лекарственных средств». Таким образом, читатель получает информацию об ингибиторах пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Высокая гипохолестеринемическая активность этих средств и эффективность у определенных групп пациентов бесспорны. Но до недавнего времени оставался открытым вопрос о клинической эффективности и безопасности вызываемого ими снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при длительном применении у широкого круга пациентов без исходной экзистивной гиперхолестеринемии. В качестве примера демонстрации достоинств ингибиторов PCSK9 авторы приводят данные объединенного анализа результатов применения одного из двух оставшихся на рынке препаратов этой группы алирокумаба в программе ODISEY. Однако эти данные получены не в крупном рандомизированном сравнительном испытании с клиническими конечными точками и необходимой длительности и в общем являются только неким предварительным указанием на вполне возможный положительный результат проводимого испыта-

ния алирокумаба ODYSSEY Outcomes. Опыт с бокоцизумабом показал, что не все ингибиторы PCSK9 одинаковы и что выясниться это может на очень поздней стадии [1]. Так что пока опасно и экстраполировать на алирокумаб положительный результат аналогичного испытания эволокумаба (FOURIER) [2]. Стоимость ингибиторов PCSK9 авторы не упоминают.

1. Ridker PM et al. for the SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bocsicizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1527.

2. Sabatine MS et al. for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713.

«ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ МАЛЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ»

Согласно авторам, «представленное клиническое наблюдение демонстрирует отсутствие больших кровотечений у больной с рецидивирующими малыми геморрагическими осложнениями на фоне пятнадцатилетней антикоагулянтной терапии (в т. ч. 9-летнего лечения дабигатраном)». Безусловно, тактика опытных врачей в случаях появления «малых» геморрагических осложнений, правильность которой подтверждена 15-летним периодом отсутствия крупных, представляет большой практический интерес. Не совсем ясно, однако, что именно выбиралось, т. к. варфарин на начальном этапе был единственным выбором, а при включении в RE-LY выбор определялся протоколом и пациентка случайно попала в группу дабигатрана. Доза препарата также определялась случайно, согласно протоколу. Очевидно, имеется в виду выбор правильной тактики проведения безусловно показанной антикоагулянтной терапии в случае появления повторных малых геморрагий.

При интерпретации представленного наблюдения и экстраполяции его на собственную практику читателю целесообразно учитывать, что наличие признаков, указывающих даже на очень высокую степень риска возникновения чего-либо, не подразумевает 100%-ной предопределенности. Поэтому, например, вполне возможно клиническое наблюдение неприменения антикоагулянтной терапии на протяжении 15—20 лет, несмотря на наличие в это время устойчивой фибрилляции предсердий и высокие значения различных индексов риска инсульта. Правда, публикация этого наблюдения не будет иметь смысла, если только не явится демонстрацией наличия у пациента какой-нибудь явно защитной генетической аномалии.

Представленное клиническое наблюдение, очевидно, прежде всего следует рассматривать как свидетельство целесообразности выбора лечения подобных больных и наблюдения за ними в специализированных «антикоагулянтных клиниках».

«ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РИВАРОКСАНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ»

Многие пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют коронарную болезнь сердца, соответственно, многие из них подвергаются чрескожным коронарным вмешательствам с имплантацией стентов. ФП требует постоянного приема пероральных антикоагулянтов (в настоящее время предпочтительно не антагонистов витамина К), стентирование подразумевает длительную двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + PУ12-ингибитор). Сочетание этих видов терапии (тройная антитромботическая терапия) увеличивает риск кровотечений. Хотя в рекомендациях Европейского кардиологического общества предложен практический алгоритм принятия решения в этой ситуации, руководствуясь оценкой риска ишемических осложнений, инсульта и кровотечений, он не основан на данных, полученных в специально спланированных рандомизированных исследованиях на стентированных пациентах с ФП. Первым таким исследованием явилось опубликованное онлайн в ноябре-декабре 2016 г. PIONEER AF-PCI [1], описание результатов которого и является основным в представляемой статье.

1. Gibson CM et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2423.

«СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ»

В обзоре практически сразу заявлено об отсутствии превосходства антагонистов витамина К (АВК) над антиагрегантами и об ассоциации АВК с более высоким риском больших кровотечений. Отмечено отсутствие сравнительных рандомизированных исследований эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов и тромбоцитарных антиагрегантов по вынесенному в заголовок показаниям. Следовательно, в обзоре подробно рассматривается только антиагрегантная терапия.

Это ставит статью в один ряд с работами «Ацетилсалициловая кислота при первичной и вторичной профилактике инсульта» — в этом номере — и «Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств» (в предыдущем номере «Атеротромбоз»). В отличие от авторов двух упомянутых публикаций, авторы настоящей избежали ссылки на рекомендации крупных обществ, не исключая и руководства американских ассоциаций сердца и инсульта 2014 г., и их заключения в большей степени выглядят как собственные выводы из рассмотренного материала. Но так как этот материал, т. е. обобщающая база для рекомендаций по применению антитромбоцитарных средств во вторичной профилактике ин-

сульта, в целом один для всех, то неудивительно, что в выводах статей на эту тему в общем нет противоречий. Некоторые нюансы, конечно, есть. Но во всех признается важное место аспирина (ацетилсалициловой кислоты). Во всяком случае, не отрицается его роль как начального вмешательства (при некоторых условиях — компонента такого вмешательства).

С этим несколько контрастирует положение, вероятно, наиболее свежих авторитетных рекомендаций, затрагивающих и вторичную профилактику инсульта, — Национального клинического руководства по инсульту, подготовленного Межвузовской рабочей группой по инсульту и одобренного Национальным институтом клинического мастерства (NICE) в Великобритании. «Для длительной профилактики у людей с ишемическим инсультом или ТИА без пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий: клопидогрел (75 мг/сут) должен быть стандартом антитромботического лечения». Далее, аспирин с дипиридамолом модифицированного высвобождения — у тех, кто не переносит клопидогрел; аспирин один — если противопоказаны или не переносятся клопидогрел и дипиридамолом; дипиридамолом модифицированного высвобождения, если и клопидогрел, и аспирин противопоказаны или не переносятся [1, 2].

1. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромботических средств. *Атеротромбоз*, 2016, 2: 89.
2. National clinical guideline for stroke Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. Fifth Edition, 2016. [https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-\(1\).aspx](https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-(1).aspx).

«АПТАМЕРЫ — НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ ДЛЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ»

Аптамеры — одноцепочечные последовательности нуклеотидов, способные взаимодействовать с различными белками. Среди большого числа синтезируемых аптамеров возможно подобрать специфически связывающиеся с определенной молекулой белка. Это свойство явилось основанием для сделанного более 25 лет назад предположения, что аптамеры могут быть использованы в качестве лекарственных средств. И действительно, в 2004 г. одно средство было даже разрешено к применению Управлением по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США [1]. Найдены аптамеры, связывающиеся с некоторыми факторами свертывания крови. Как ингибиторы этих факторов (Виллебранда, фактора IX и тромбина) соответствующие аптамеры в виде лекарственных форм прошли разные стадии клинического изучения, причем одно — на основе аптамера против фактора IX — даже достигло 3-й фазы. Причины прекращения работ по этим препаратам различны. Прежде всего, они подтверждают разумность названия публикуемой статьи, подчеркивающего, что аптамеры — толь-

ко «субстанции для антикоагулянтов». И конечно, важная причина — наличие хорошо изученных, достаточно эффективных, безопасных и востребованных практикой более «обычных» лекарственных средств.

Посвященная аптамерам — потенциальным антикоагулянтам чрезвычайно интересная статья знакомит читателя со многими деталями процесса синтеза, отбора высокоаффинных аптамеров и последующей их модификации для усиления средства к целевому протеину. В ней описывается сходство и различие в действии аптамеров и антител, необходимость и возможность быстрой нейтрализации эффекта аптамеров — ингибиторов факторов свертывания. Приводятся и данные преclinical и клинических исследований достигших этих фаз веществ. Заинтересовавшиеся могут дополнительно найти доступное, подробное и хорошо иллюстрированное изложение тех же вопросов в недавних опубликованных обзорах [1, 2].

Авторы комментируемой статьи создали «модифицированный антитромбиновый аптамер», который они на основании успешных экспериментов на модели тромбоза на крысах считают «перспективной молекулой для создания на ее основе эффективного антикоагулянта». Строгие протоколы описанных в публикуемой статье испытаний препаратов на основе аптамеров и ответственное отношение к их результатам смогут служить примером в случае продолжения работ по созданию соответствующей лекарственной формы.

1. Nimjee SM et al. Aptamers as Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57: 61.
2. Zhou J, Rossi J. Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 181.

«БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО 15-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)»

Для оценки риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий используется шкала HAS-BLED [1—3]. Как и любая шкала оценки риска некоторых событий, HAS-BLED может охарактеризовать только большую или меньшую вероятность возникновения этих событий (т. е. кровотечений). Полная дискриминация (безусловное предсказание событий) нереальна, соответственно, возможно появление кровотечений и при низкой оценке их риска. Частота расхождений оценки риска и реально случающихся событий определяет ценность системы предсказания. Целью авторов явилось установление на собственном материале частоты возникновения кровотечений при низком их риске согласно оценке по шкале HAS-BLED и выявление предикторов таких кровотечений. На конкретном материале частота кровотечений при низком их расчетном риске оказалась существенной, что позволило авторам успешно выявить их предикторы, в т. ч. параметр, названный носи-

тельством «неблагоприятного генотипа». При интерпретации результатов исследования читателю целесообразно учитывать некоторые особенности публикуемой работы. В группе из 260 пациентов, получавших варфарин и наблюдавшихся в течение 1–4 лет (в среднем 2,3 года, медиана не указана), авторы оценили частоту возникновения любых кровотечений (геморрагических осложнений) в зависимости от выраженности их риска, оцененного по шкале HAS-BLED. Эта шкала исходно предназначена для оценки риска крупных (больших) кровотечений при фибрилляции предсердий [1–3]. В работе шкала была использована для оценки риска любых кровотечений у получавших варфарин, причем почти у четверти (22,7%) включенных основанием для применения варфарина была не фибрилляция предсердий.

Шкала HAS-BLED создана на основании одногодичного наблюдения за пациентами с ФП и оценивает риск (больших) крупных кровотечений на протяжении одного года [1–3]. В работе как раз на протяжении этого времени в группах высокого и низкого риска по шкале HAS-BLED частота крупных (больших) кровотечений оказалась одинаковой (5,2 и 5,5% соответственно). Факт такого явного невыполнения шкалой своего основного предназначения на конкретной группе пациентов в статье специально не обсуждается.

При создании шкалы HAS-BLED использовались довольно строгие критерии крупного (большого) кровотечения, и риск именно таких кровотечений, т. е. «больших геморрагических осложнений», она оценивает [1–3]. Описания критериев большого кровотечения, т. е. «большого геморрагического осложнения», использованных в настоящей работе, найти не удалось.

Определенные ограничения шкалы HAS-BLED признаются, работа над созданием более совершенных шкал с добавлением дополнительных факторов и основанных на другом материале длительного наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий продолжается [4, 5].

1. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey. Chest*, 2010, 138: 1093.
2. Boriani G et al. Balancing the risk of hemorrhage vs thromboembolism in patients with atrial fibrillation. How to navigate between Scylla and Charybdis? *Chest*, 2010, 138: 1032.
3. HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk. <https://www.mdcalc.com/bas-bleed-score-major-bleeding-risk>.
4. O'Brien ES et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3258.
5. Hijazi Z et al. on behalf of the ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*, 2016, 387: 2302.



Не все
инъекционные
антикоагулянты
одинаковые

АРИКСТРА®
фондапаринукс

**Экономически обоснованный
выбор для эффективной и безопасной
терапии ОК**

**Единственный антикоагулянт,
одобренный для парентерального применения
при ОК 1 раз в сутки**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРИКСТРА®/ARISTOTRA®
Регистрационный номер: № 79570511175 от 25.05.15. Торговое название: препарат: Арикстра / Аристра.
Международное непатентованное название: фондапаринукс; торговое название: Фондаситрус; Лекарственная форма:
Раствор для внутривенного и подкожного введения. Состав: Каждый производительно наполненный шприц
(0,5 мл) содержит: Активное вещество: фондапаринукс натрия 2,5 мг. Вспомогательные вещества: натрия
хлорид, кислота аспиртосульфурная, натрия гидрофосфат, вода для инъекций. Фармакотерапевтическая
группа: антигеморрагические средства. Показания: Лечение острого коронарного синдрома, вызванного
наиболее нестабильными стенкардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, с целью предотвращения
сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или сердечной недостаточности; инфаркт миокарда с подъемом
сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих
тромболитическую терапию или пациентов, перенесших не получивших тромболитическую терапию.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к фондапаринуксу или любому другому компоненту
препарата. Активное, или недавнее кровотечение. Острый баггеральный синдром. Тяжелая
почечная недостаточность (креатинин-клиренс < 30 мл/мин). Способ применения и дозы: при ОК Аристра
предназначена для использования только под контролем врача. Внутривенное введение первой дозы только
у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Вводятся непосредственно в вену или в
использование мини-контейнеров с 0,9 % раствором натрия хлорида (0,5 или 50 мл), в котором
предварительно растворен препарат фондапаринукс. Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки.
Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжая в течение 8 дней
или до выписки пациента, если она произошла ранее. Применение препарата Аристра не рекомендовано у
детей в возрасте младше 17 лет ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности. Применение при
беременности и лактации: препарат Аристра не следует начинать беременным за исключением случаев,
когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода. В период применения препарата
Аристра кормление грудью не рекомендуется. Передозировка: симптомы: Дозы Аристры, превышающие
рекомендованные, могут привести к повышению риска кровотечения. Лечение: Передозировка, основанная
кровотечением, должна вестись и с помощью Аристры и в случае тяжелой формы, необходимо принять
решение о выборе метода для начала соответствующего лечения, которое может включать хирургическое
действие, восполнение кровопотери, переливание свежозамороженной плазмы, плазмаферез. Побочное
действие: инфекции и невязки: ретро – инфирозы, гепатопатологической раны. Со стороны крови и
лимфатической системы: цитоз – анемия, красное тело (большая) пролиферация, включая редкие случаи
внутричерепной/внутриглазной и забрюшинной кровоизлияния/кровоотечек), пурпура; инда –
тромбоцитопения, тромбоцитоз, анемия тромбоцитов, нарушения свертываемости. Со стороны иммунной
системы: ретро – аллергия: сыпь, крапивница. Со стороны обмена веществ: ретро – гипонатриемия. Со стороны
нервной системы: инда – головная боль, ретро – тремор, спутанность сознания, головокружение.
Сопровождение: Со стороны сердечно-сосудистой системы: ретро – аритмия, аневризмальная гипертония. Со стороны
дыхательной системы, органов грудной клетки и соседств: ретро – одышка, кашель. Со стороны
желудочно-кишечного тракта: инда – тошнота, ретро: диарея – боли в животе, диспепсия, газы, запор,
диарея. Со стороны печени и желчевыводящей системы: инда – анемалия: диспепсия, тошнота, ретро:
повышение концентрации ферментов печени в крови; ретро – повышение концентрации билирубина в крови.
Со стороны почек и мочевого пузыря: инда – зуд, зуд, выделения из уретры. Общие и местные
реакции: часть – сыпь, инда – индурация раны – реакция в месте инъекции, болезненность инъекции. Более
нижние: анемалия, утомляемость, потеря веса (группы), онкологические состояния. Срок годности: 3
года.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРИКСТРА!

123317, Москва, Бизнес-Центр «Ильинский
Тавор», Пятницкая наб., д. 6/2, этаж 31,
тел.: +7 (495) 992-2033, факс: +7 (495) 992-2033.
Для дополнительной информации, пожалуйста,
направляйте запросы на электронную почту:
aspenmedinfo@professionalinformation.com или
www.aspenrussia.com
рецензия RU FDS 000214 12.09.14

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ О 1-2017 О АТЕРОТРОМБОЗ

9

Юрий Борисович Белоусов

11 апреля 2017 г. после продолжительной болезни ушел из жизни член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Юрий Борисович Белоусов. Юрий Борисович войдет в историю российской медицины как кардиолог и коагулолог, один из пионеров отечественной клинической фармакологии, крупный и успешный организатор, талантливый редактор и общественный деятель. Высокие профессиональные качества ученого, врача, педагога, неизменная доброжелательность и открытость всегда привлекали к нему самых разных людей. Эти свойства, а также поразительная работоспособность были и останутся примером для учеников, сотрудников и соратников.



Юрий Борисович окончил в 1965 г. 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова. В течение 2 лет он работал главным врачом участковой больницы во Владимирской области. В 1967 г. Юрий Борисович начал продолжавшуюся 17 лет работу на кафедре госпитальной терапии 2-го Московского медицинского института (ММИ), которой руководил известный кардиолог, клиницист широкого профиля и, что особенно важно для последующей судьбы Юрия Борисовича, талантливейший педагог и воспитатель научных кадров Павел Евгеньевич Лукомский. Основным направлением научной работы аспиранта, ассистента и доцента Ю.Б. Белоусова было изучение гемостаза и тромбообразования при сердечно-сосудистых заболеваниях, в т. ч. возможности их коррекции с помощью антитромботических средств. Результаты работ этого периода он обобщил в кандидатской («Функциональные свойства тромбоцитов при инфаркте миокарда», 1971) и докторской («Клинико-патогенетические аспекты диссеминированной внутрисосудистой коагуляции при ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения», 1983) диссертациях.

В 1984 г. начался новый этап в деятельности Ю.Б. Белоусова: он организовал кафедру клинической фармакологии во 2-м ММИ им. Н.И. Пирогова, а несколько позже (1987) — первый в стране курс усовершенствования врачей по клинической фармакологии.

В это же время Юрий Борисович и его новый коллектив стали принимать активное участие в клинических испытаниях лекарственных средств, в том числе многочисленных международных. Именно его активность внесла существенный вклад в столь широкое привлечение российских лечебных учреждений к крупнейшим интернациональным проектам в этой области, ставшим вехами в прогрессе медикаментозного лечения важнейших заболеваний.

Возглавляя кафедру — крупный научный и педагогический коллектив, Ю.Б. Белоусов вышел далеко за рамки признанного специалиста кардиолога-коагулолога. Как клинический фармаколог широкого профиля он руководил работами по изучению антибиотиков, широкого спектра препаратов для лечения легочных, гастроэнтерологических, неврологических заболеваний, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности. Преподавание новой для России специальности, научная и практическая деятельность в ней требовали большой организационной работы: создания программ, различных методических материалов, освоения и внедрения специфических мето-

дов исследования. Следующие факты характеризуют объем сделанного Юрием Борисовичем. Он автор первых в стране учебника и руководства для врачей по клинической фармакологии, создатель лаборатории фармакокинетических исследований, им организованы следующие циклы тематического усовершенствования: «Клиническая фармакология в клинике внутренних болезней», «Клиническая фармакология в кардиологии», «Клиническая фармакология в педиатрии». Последнее следует выделить, так как именно организация преподавания педиатрической клинической фармакологии — один из особых вкладов Юрия Борисовича в становление и развитие дисциплины в России.

Следует отдельно отметить, что, являясь одним из лидеров клинической фармакологии в стране, Юрий Борисович многое сделал для формирования системы фармаконадзора, для привлечения внимания и разрешения этических проблем испытания и применения лекарственных средств.

Ю.Б. Белоусов — автор более 500 научных публикаций, включающих монографии, главы в руководствах, пособиях и методических рекомендациях.

Ю.Б. Белоусов был одним из основателей Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и вице-президентом конгрессов 1—21 созывов, вице-президентом Межрегиональной общественной организации фармакоэкономических исследователей, Всероссийской ассоциации по борьбе с инсультом, генеральным директором Национального общества по атеротромбозу. В 2000 г. он возглавил Комитет экспертов по разработке и созданию Федерального руководства (формуляра) по использованию лекарственных средств, которое в настоящее время ежегодно обновляется.

Большой вклад внес Юрий Борисович в укрепление и развитие отечественной внутренней медицины и как президент Российского научного медицинского общества терапевтов, и как инициатор возобновления, а также один из активнейших основателей Национального конгресса терапевтов.

Обширной была и сфера его редакторской деятельности. Юрий Борисович был председателем редакционного совета серии руководств для врачей «Рациональная фармакотерапия», главным редактором журналов «Архив внутренней медицины», «Качественная клиническая практика», «Клиническая фармакокинетика», «Фарматека».

Нельзя не отметить и такие ответственные обязанности, выполнявшиеся им в разные годы: главного клинического фармаколога Минздрава России, заместителя председателя Фармакологического комитета Минздрава, председателя Межведомственного совета по антибиотической политике.

И наконец, к многочисленным начинаниям, детищам Юрия Борисовича Белоусова, принадлежат и Национальная ассоциация по атеротромбозу, и журнал этой ассоциации «Атеротромбоз». Образ этого прекрасного человека навсегда сохранится в памяти тех, кто имел возможность общаться с ним как ученик, сотрудник, коллега, слушатель, пациент, друг.

ТРОМБОЗЫ В ОНКОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1

Ю.А. ФЕДОТКИНА, Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Минздрава России

Наличие онкологического заболевания повышает риск развития артериального тромбоза преимущественно в коронарном и цереброваскулярном русле. Среди патогенетических механизмов данного осложнения рассматривают прямой токсический эффект на эндотелий у некоторых групп химиопрепаратов, прокоагуляционный эффект опухоли, угнетение эндогенного фибринолиза и повышение агрегации тромбоцитов. Важным представляется и активизация воспаления за счет нарастания синтеза медиаторов воспаления и адгезивных молекул, а также вазоспастический и прямой повреждающий эффекты лучевой терапии на эндотелий. У больных с ОКС, возникшем на фоне активного онкопроцесса, с одной стороны, имеется высокий риск тромботических осложнений, а с другой — ограничения в антитромбоцитарной терапии из-за возникающей тромбоцитопении, поэтому в принятии решения о возможности, составе и длительности антитромбоцитарной терапии у подобных больных, наряду с кардиологами, должны участвовать онкологи и химиотерапевты. Статья представлена в двух частях. В первой рассматриваются особенности состояния гемостаза при онкологическом заболевании, некоторые механизмы патогенеза развития артериальных и венозных тромбозов, а также особенности развития и лечения онкологических пациентов с развитием артериальных тромбозов. Во второй части представлен обзор литературы по профилактике и лечению венозных тромбозомболических осложнений, ассоциированных с онкологическим заболеванием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальные тромбозы, онкологические больные, профилактика, лечение

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбозомболических осложнений, а также повышает риск развития артериального тромбоза преимущественно в коронарном и цереброваскулярном русле. Среди патогенетических механизмов развития данных осложнений рассматривают прямой токсический эффект на эндотелий у некоторых групп химиопрепаратов, прокоагуляционный эффект опухоли, угнетение эндогенного фибринолиза и повышение агрегации тромбоцитов.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Патогенетические факторы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системной гемостазом. Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, в соответствии с теорией Р. Вирхова, является повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность

крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является определяющим фактором внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных [1–6]. Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянтные молекулы, которые активируют свертывание крови, среди которых наиболее изучена роль тканевого фактора и ракового прокоагулянта.

Тканевый фактор (TF) представляет собой одноцепочечную молекулу, которая состоит из 263 аминокислотных остатков. Он действует как поверхностный рецептор и ко-фактор активации фактора VII. Объединение TF с фактором VII приводит к созданию комплекса, активирующего фактор Ха и тромбин, запускающие процесс внутрисосудистого свертывания крови. TF выделен из большинства опухолевых тканей [3, 7].

Раковый прокоагулянт представляет собой кальций-зависимую цистеиновую протеиназу, состоящую из 674 аминокислотных остатков, которая непосредственно активирует X-фактор, независимо от фактора VII. Раковый прокоагулянт экспрессируется опухолевыми клетками и эмбриональной тканью [2, 8]. Кроме того, опухолевые клетки активируют прокоагулянтное звено системы гемостаза за счет образования рецептора фактора V. Этот рецептор появляется на поверхности плазменной мембраны опухолевой клетки и ускоряет формирование протромбиназного комплекса (фактор V + фактор X + кальций + тромбоциты). Также здоровая неопухолевая ткань может вырабатывать прокоагулянтные активности в ответ на опухолевые клетки. Провоспалительные цитокины, в т. ч. фактор некроза опухоли и интерлейкин-1, секретируемые опухолевыми клетками, значительно повышают экспрессию TF-моноцитов [1, 2, 9].

Провоспалительные цитокины, выделяемые опухолью и клетками крови, нарушают регуляцию тромбомодулина сосудистых эндотелиальных клеток, повышают экспрессию TF и ингибиторов фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена первого типа — PAI-1) сосудистого эндотелия. Нарушение регулирующего действия эндотелия снижает синтез компонентов противосвертывающей системы — антитромбина III и протеина С печени. Указанные изменения ведут к усилению прокоагулянтной и снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, что имеет существенное значение в формировании сосудистых тромбов [8, 10]. Наряду с прокоагулянтной активностью моноцитов и эндотелиальных клеток, опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза, повышая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Этот механизм осуществляется в результате выработки тромбина мембранами опухолевых клеток, который активирует тромбоциты, усиливая метаболизм арахидоновой кислоты и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышая уровень фактора Виллебранда [2, 4, 11].

У онкологических больных отложение фибрина вокруг опухолевых клеток является, с одной стороны, основополагающим фактором развития венозных тромбозов, а с другой — связано с опухолевым ростом и метастазированием [1, 2, 4, 12].

Современные исследования показали, что локальное отложение фибрина образует матрицу (основу) для опухолевого роста и ангиогенеза. Фибрин является «каркасом» для опухолевого роста, защищает опухолевые клетки от естественных киллерных клеток и участвует в ангиогенезе. Опухолевые клетки способны экспрессировать на своей поверхности все белки, необходимые для регуляции фибринолиза в ответ на фибринообразование. Среди

них были обнаружены тканевые и урокиназные активаторы плазминогена (t-PA, u-PA), а также ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2).

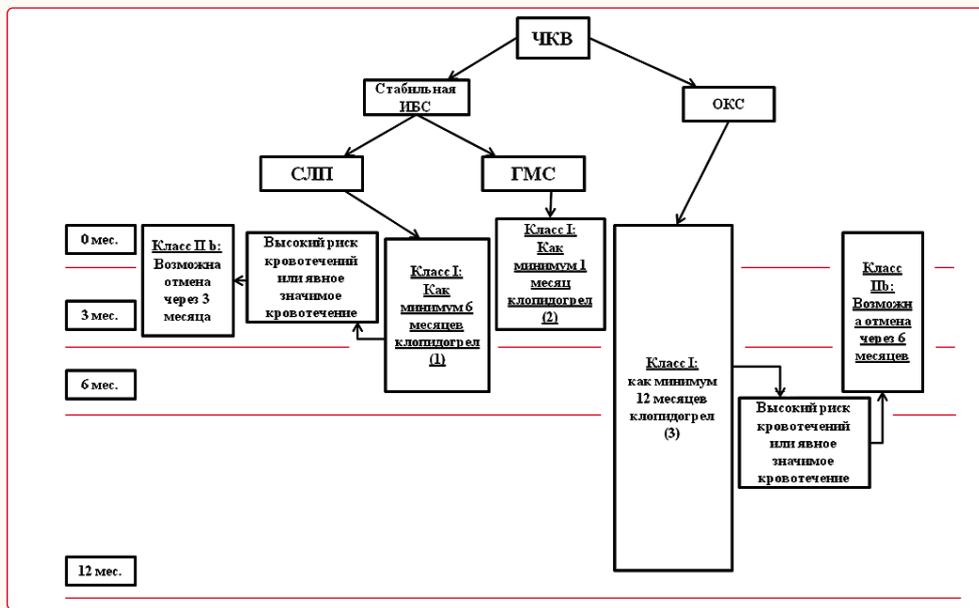
Механизм тромбообразования, индуцированного химиотерапией, до конца не ясен, среди его причин выделяют высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией, токсическое воздействие на эндотелий, в результате чего снижается уровень простациклина, тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена. Возможно также количественное и качественное нарушение образования фактора Виллебранда, что повышает тромбоцитический потенциал эндотелия. Ге-

патотоксичный эффект химиотерапии снижает содержание естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S). Известно также, что химиотерапия может угнетать фибринолитическую активность и непосредственно активировать тромбоциты [3, 13, 14].

АРТЕРИАЛЬНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Артериальные тромбозы у онкологических больных встречаются примерно в 1% случаев [15]. Наиболее часто артериальные тромбозы встречаются у пациентов с метастатическим раком поджелудочной и молочной желез, легких и толстой кишки, получающих терапию антрациклинами, на основе тексана и плати-

РИСУНОК. Минимальные сроки проведения двойной антитромбоцитарной терапии [32]



Примечания. ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ОКС — острый коронарный синдром; СЛП — стент с лекарственным покрытием; ГМС — голометаллический стент; 1 — при отсутствии высокого риска кровотечений или явного кровотечения на фоне ДАТТ возможно продление терапии более 6 месяцев (класс IIb); 2 — при отсутствии высокого риска кровотечений или явного кровотечения на фоне ДАТТ возможно продление терапии более 1 месяца (класс IIb); 3 — при отсутствии высокого риска кровотечений или явного кровотечения на фоне ДАТТ возможно продление терапии более 12 месяцев (класс IIb).

ны, и усугубляют прогноз этих пациентов [16].

Установлено, что препарат платиновой группы цисплатин, обладающий прямым токсическим действием на эндотелий и прокоагулянтным эффектом, вызывает артериальные тромбозы (ишемия миокарда и нарушения мозгового кровообращения) у 2% пациентов. Абсолютный риск развития ИБС у больных, получавших цисплатин по поводу рака яичек, составляет 8% за 20 лет [17, 18].

Иммунная терапия, включающая препараты — ингибиторы сосудисто-эндотелиального фактора роста, также сопряжена с повышенным риском развития артериального тромбоза (3,8% на фоне терапии бевацизумабом, 1,7% на фоне сорафенибом и 1,4% при лечении санитинибом) [19, 20].

Пациенты с онкологическими заболеваниями, локализованными выше диафрагмы и подвергавшиеся лучевой терапии, имеют высокий риск развития ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. Причиной являются ускорение развития атеросклеротического процесса, повреждение имевшихся атеросклеротических бляшек, спазм и последующий тромбоз коронарных артерий [21—26].

При лучевой терапии рака левой молочной железы причинами обострения ИБС наиболее часто являются повреждения ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей артерии, а при лечении лимфомы Ходжкина неста-

бильные бляшки в огибающей и правой коронарных артериях [27, 28]. Риск развития ИМ у пациентов, проходивших облучение по поводу лимфомы Ходжкина, возрастает в 2—7 раз по сравнению с общей популяцией, а общий риск развития коронарных событий за 30 лет у больных, переживших лимфому Ходжкина, возрастает на 10%.

В соответствии с современными представлениями пациенты с ишемической болезнью сердца и стенокардией должны неопределенно долго получать аспирин, а при возникновении острого коронарного синдрома (ОКС) — так называемую двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), состоящую из аспирина и ингибитора P2Y12-рецептора (тикагрелор или клопидогрел). У онкологических пациентов, получающих химиотерапию, часто возникает тромбоцитопения, что может создавать проблемы для назначения ДАТТ. Решение о назначении антитромбоцитарной терапии, ее составе и длительности в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально консилиумом врачей, состоящим из кардиолога, онколога и химиотерапевта. У пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и впоследствии обнаруженным онкологическим заболеванием, продолжительность ДАТТ должна ограничиваться минимальными сроками, оговоренными в рекомендациях с целью уменьшения риска геморрагических осложнений (*рис.*) [29—31].



ИСТОЧНИКИ

- Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hemat. Onc. Clin. N. Am.*, 1996, 10: 499-530.
- Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *ESMO Ann. Oncol.*, 2000, 11(Suppl. 3): 273-6.
- Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting, May 13-17, 2005: 748-777.
- Bromberg ME, Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancer*, 1999, 3: 132-8.
- Falanga A, Tickles FR. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient. *Semin. Thromb. Haemostas.*, 1999, 25: 173-82.
- Сомонова О. Маджуга А., Елизарова А. Тромбозы и тромбоземболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. *Злокачественные опухоли*, 2014, 3(10).
- Bauer KA, Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. *Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1999: 223-35.
- Loreto MF, Martinis DE, Corsi MP. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol.*

- Oncol. Res.*, 2000, 6(4): 302-12.
9. Rickles F, Falanga A. A Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb. Res.*, 2001, 102: 215-24.
 10. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Hematologica*, 1999, 84: 437-45.
 11. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am. Heart J.*, 1996, 132: 850-5.
 12. Agnelii G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association. *Thromb. Haemost.*, 1997, 78(1): 117-20.
 13. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis*, 1994, 24: 128-31.
 14. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb. Haemost.*, 1997, 78: 133-6.
 15. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncology*, 2011, 29: 3466-3473.
 16. Zamorano JL, Lancellotti P, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxic-ity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *EHJ*. doi:10.1093/eurheart/ehw 211.
 17. Haugnes HS, Wethal T, AassN, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin. Oncology*, 2010, 28: 4649-4657.
 18. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncology*, 2003, 21: 1513-1523.
 19. Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 933-942.
 20. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncology*, 2003, 21: 1513-1523.
 21. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen MB, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*, 2011, 100: 167-175.
 22. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. *Semin Interv Cardiol*, 1998, 3: 163-172.
 23. Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med*, 1981, 70: 519-530.
 24. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Patbol*, 1996, 27: 766-773.
 25. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, Pedrick TJ, Sheldon WC. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol*, 1987, 60: 1020-1024.
 26. King V, Constine LS, Clark D, Schwartz RG, Muhs AG, Henzler M, Hutson A, Rubin P. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36: 881-889.
 27. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*, 2013, 368: 987-998.
 28. Storey MR, Munden R, Strom EA, McNeese MD, Buchholz TA. Coronary arterydosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J*, 2001, 7: 492-497.
 29. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541-2619.
 30. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Luis Zamorano J 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.
 31. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, et al Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2569-2619.
 32. Levine GN, Bates ER, Bitl JA, Brindis RG, Fihn SD, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2016, 134: e123-e155. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404.

ФОНДАПАРИНУКС В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

О.О. ШАХМАТОВА, к.м.н., НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Фондапаринукс — парентеральный селективный ингибитор Ха-фактора. Препарат с успехом применяется в лечении острого коронарного синдрома, характеризуясь оптимальным профилем эффективности/безопасности. В случае ОКС без подъема сегмента ST фондапаринукс является препаратом выбора независимо от выбранной стратегии лечения — ранней инвазивной или консервативной. В случае проведения ЧКВ непосредственно перед процедурой следует вводить антикоагулянт, обладающий анти-IIa-активностью (НФГ или бивалирудин). У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST фондапаринукс применяют как антикоагулянтное сопровождение тромболиза (в первую очередь с использованием стрептокиназы) либо у пациентов, не получающих реперфузионную терапию. В случае планируемого первичного ЧКВ у таких пациентов целесообразнее применять НФГ. Для лечения ОКС фондапаринукс используется в дозе 2,5 мг/сут; вводится в течение 8 суток, до выписки (если она наступает раньше) или до проведения успешного ЧКВ. Наибольшие преимущества от применения фондапаринукса следует ожидать у пациентов с высоким риском кровотечений, в том числе у больных с умеренной почечной недостаточностью со снижением клиренса креатинина до 30—60 мл/мин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фондапаринукс, арикстра, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, кровотечение, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоз

Острый коронарный синдром (ОКС) включает в себя целый спектр состояний — от нестабильной стенокардии (НС) до инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Общим патогенетическим звеном этих состояний является формирование тромба на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии.

Основу лечения ОКС составляет антитромботическая терапия (комбинация антиагрегантов и антикоагулянтов), направленная на предотвращение дальнейшего нарастания или

рецидивирования тромбоза. Ранее в качестве антикоагулянта при ОКС использовался нефракционированный гепарин (НФГ), однако широкое терапевтическое окно, вариабельная реакция на одну и ту же дозу препарата, необходимость частого лабораторного контроля и побочные эффекты (такие как гепарин-индуцированная тромбоцитопения и остеопороз) заставили искать альтернативы такому лечению. На фармацевтическом рынке появились низкомолекулярные гепарины, а затем и фондапаринукс — парентеральный непрямой ингибитор Ха-фактора.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКО- ДИНАМИКИ ФОНДАПАРИНУКСА

Фондапаринукс — синтетический пентасахарид, аналог участка молекулы гепарина, осуществляющего взаимодействие с антитромбином III. Связываясь с антитромбином, фондапаринукс значительно (в 300 раз) усиливает ингибирование фактора Ха, прерывая каскад коагуляции. Фондапаринукс не оказывает непосредственного влияния на тромбин (фактор IIa). После подкожного введения препарат полностью всасывается с большой скоростью, биодоступность близка к 100%. Период полувыведения составляет 17 ч у молодых пациентов, 21 ч — у пожилых.

Препарат практически не связывается с белками плазмы (кроме антитромбина III). Может быть назначен 1 р/сут в фиксированной дозе без лабораторного контроля [1]. Выводится почками в неизменном виде, противопоказан у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин/1,73 м² (согласно рекомендациям АНА/АСС < 30 мл/мин [2]). Антикоагулянтное действие фондапаринукса прекращается лишь через 24–30 ч после введения препарата (в случае тяжелой почечной недостаточности длится значительно дольше). Разрешено к клиническому применению специфического антидота нет. Существует небольшой опыт применения рекомбинантного фактора VIIa (препарат NovoSeven) в дозе 90 мкг/кг, нормализующего генерацию тромбина через 6 ч после введения. Поскольку фондапаринукс минимально связывается с белками (в том числе с тромбоцитарным фактором 4 и белками остеобластов), он практически не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению (опубликованы единичные наблюдения такого осложнения [3]) и остеопению.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКСА ПРИ ОКС

ОКС без подъема сегмента ST

Исследование II фазы PENTUA [4] было выполнено с целью выбора оптимальной дозы фондапаринукса и сравнения такой терапии со стандартным лечением эноксапарином у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Исследование двойное слепое рандомизированное. В исследование включались пациенты, которым ранее не было выполнено инвазивное лечение (ЧКВ в течение первых 48 ч). Больные рандомизировались в 5 групп. Пациенты из четырех групп получали фондапаринукс в дозах 2,5; 4; 8 или 12 мг 1 р/сут подкожно, первая инъекция внутривенно. Коррекция дозы фондапаринукса производилась у пациентов с массой тела менее 50 кг (они получали препарат в дозах 2; 3; 6 или 9 мг) и более 100 кг (фондапаринукс назначался в дозах 3; 5; 10 или 15 мг). Выбор наименьшей дозы в 2,5 мг основывался на том, что фондапаринукс в этой дозе был эффективен в профилактике венозных тромбозомболических осложнений у пациентов высокого риска. Три оставшиеся дозы были признаны эффективными по результатам исследования PENTALYSE, в котором фондапаринукс изучался как антикоагулянтное сопровождение тромболитической терапии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. В группе сравнения пациенты получали эноксапарин 1 мг/кг массы тела 2 раза в день. Все пациенты получали сопутствующее лечение аспирином. Исследуемая терапия отменялась в случае выполнения эндоваскулярных вмешательств. Первичная конечная точка по эффективности — смерть, ИМ или повторная ишемия миокарда в течение первых 9 дней. Первичная конечная точка по безопасности — число больших кровотечений в течение 9

дней. Эффективность и безопасность терапии оценивалась и далее в течение 30 дней.

Всего было включено 1 138 пациентов. При анализе результатов по принципу «по намерению лечить» частота первичной конечной точки не различалась во всех пяти группах. При анализе результатов у тех пациентов, которые принимали исследуемые препараты в соответствии с протоколом, было показано, что наименьшая частота неблагоприятных исходов выявлена в группе фондапаринукса 2,5 мг (преимущественно за счет повторных эпизодов ишемии миокарда). Различия были достоверны ($p < 0,05$) с подгруппами эноксапарина и фондапаринукса 4 и 8 мг. Выявленные различия сохранялись в течение 30 дней. Частота кровотечений была мала, и достоверных различий между группами выявлено не было. В группах фондапаринукса и эноксапарина вообще не было зарегистрировано ни одного случая больших кровотечений. Таким образом, было показано, что фондапаринукс в дозе 2,5 мг, по крайней мере, сопоставим с эноксапарином в отношении эффективности и безопасности лечения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, а дальнейшее увеличение дозы фондапаринукса не улучшает результатов такого лечения.

В дальнейшем было выполнено крупномасштабное исследование III фазы, сравнивающее эффективность и безопасность фондапаринукса и эноксапарина у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, — OASIS-5 [5]. Исследование двойное слепое рандомизированное. Фондапаринукс/плацебо назначался в дозе 2,5 мг 1 раз в день и вводился в течение 8 суток или до выписки пациента (в зависимости от того, какое из этих событий наступит раньше). Эноксапарин/плацебо вводился в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в день в течение 2–6 дней (до момента, когда состояние пациента расценивалось как стабильное). Все пациенты получали аспи-

рин; тиенопиридины и ингибиторы ГРПb/Ша назначались по усмотрению врача. Первичная конечная точка по эффективности — комбинация смерти, ИМ и рефрактерной ишемии в течение 9 дней, первичная конечная точка по безопасности — число больших кровотечений в течение 9 дней. Сумма всех событий оценивалась как суммарная клиническая эффективность. Далее пациенты наблюдались в течение 180 дней. В качестве вторичных конечных точек оценивались индивидуальные компоненты первичной конечной точки через 9; 30 и 180 дней, а также частота инсульта.

По результатам исследования было показано, что фондапаринукс в дозе 2,5 мг оказался как минимум не хуже эноксапарина в отношении профилактики смерти, ИМ и рефрактерной ишемии в течение 9 суток (5,8% против 5,7% соответственно; ОШ 1,01; 95% ДИ 0,90–1,13; p для критериев того, что фондапаринукс «не хуже» эноксапарина, — 0,007). В дальнейшем отмечалась тенденция к снижению числа неблагоприятных ишемических событий у пациентов, получавших в острой фазе ОКС фондапаринукс: через 30 дней 805 событий в группе фондапаринукса против 864 в группе эноксапарина, $p = 0,13$; через 180 дней 1 222 события против 1 308, $p = 0,06$. Число больших кровотечений через 9 дней оказалось значительно ниже в группе фондапаринукса: 2,2% против 4,1% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61; $p < 0,001$). Суммарная клиническая эффективность фондапаринукса также оказалась достоверно выше: частота смерти, ИМ, рефрактерной ишемии и больших кровотечений через 9 дней в группе фондапаринукса составила 7,3%, в группе эноксапарина — 9,0% (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89; $p < 0,001$).

Среди пациентов, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию, частота больших кровотечений также была ниже в

группе фондапаринукса: у получавших ингибиторы GP IIb/IIIa ($n = 3\ 630$) 5,2% против 8,3%, ОШ 0,61; $p < 0,001$; у получавших тиенопиридины ($n = 13\ 532$) 3,4% против 5,4%, ОШ 0,62, $p < 0,001$, у получавших оба типа препаратов ($n = 3\ 246$) 4,9% против 7,6%, различия также достоверны [6].

Еще одной подгруппой, в которой частота кровотечений выше, чем во всей когорте, являются пациенты с нарушенной почечной функцией. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 58 мл/мин/1,73 м²) преимущества фондапаринукса над эноксапарином в отношении предотвращения кровотечений к 9-м суткам терапии были выражены максимально (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,32—0,56). Более того, у этой категории пациентов к 30-м суткам частота первичной конечной точки (смерть, ИМ и рефрактерная ишемия) была ниже на фоне лечения фондапаринуксом (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,69—0,96) [7].

Важно отметить, что применение фондапаринукса ассоциировалось с достоверным снижением смертности: через 30 дней 295 случаев против 352, $p = 0,02$, через 180 дней 574 случая против 638, $p = 0,05$ [5].

Большие кровотечения ассоциировались с увеличением риска смерти и нефатальных ишемических событий независимо от типа антикоагулянта. Порядка 90% из 64 дополнительных случаев смерти в группе эноксапарина произошли у пациентов, перенесших большое кровотечение за первые 9 дней терапии. Повидимому, именно снижение риска больших кровотечений на фоне лечения фондапаринуксом и явилось причиной снижения смертности на фоне такой терапии [8].

Отдельного внимания заслуживает подгруппа пациентов, которым выполнялось ЧКВ ($n = 6239$). У этой категории больных применение фондапаринукса также ассоциировалось со значительным снижением числа больших кро-

вотечений (за 9 суток 2,3% в группе фондапаринукса против 5,1% в группе эноксапарина; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,34—0,59, $p < 0,001$). Частота геморрагических осложнений не зависела от времени, прошедшего от момента последнего введения фондапаринукса до ЧКВ. При промежуточном анализе результатов исследования было показано, что применение фондапаринукса ассоциируется с увеличением частоты тромбоза ангиографического катетера (1,2% у получающих фондапаринукс против 0,3% у получающих эноксапарин). Однако частоту этого явления удалось значительно снизить путем дополнительного введения нефракционированного гепарина в стандартной для ЧКВ дозе. После введения поправки к протоколу, которая обязывала вводить НФГ во время ЧКВ у получающих фондапаринукс, был зарегистрирован только 1 случай тромбоза катетера в группе фондапаринукса. Частота других осложнений ЧКВ (в первую очередь в месте пункции артерий, например, формирование псевдоаневризм, требующих вмешательства) была значительно меньше на фоне применения фондапаринукса. При этом частота коронарных осложнений как до, так и после введения поправки к протоколу в группах не различалась. Даже в случае дополнительного введения НФГ терапия фондапаринуксом оставалась более безопасной по сравнению с эноксапарином. Наиболее значим тот факт, что частота первичной конечной точки (смерть, ИМ, рефрактерная ишемия к 9-м суткам), а также суммарная частота этих событий через 30 и 180 суток в группах не различалась. Не было достоверных различий и по индивидуальной частоте таких событий, как смерть, ИМ и инсульт.

Таким образом, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST фондапаринукс оказался сопоставим с эноксапарином по эффективности в отношении предотвращения ишемических осложнений при значительно лучшем профи-

ле безопасности (частота больших кровото- чений снижалась вдвое, малых — на две трети). Уменьшение числа больших кровотечений на фоне использования фондапаринукса реали- зовывалось в снижении смертности через 30 и 180 дней после начала лечения [5].

Внушительный успех фондапаринукса в исследовании OASIS-5 привел к тому, что применение этого препарата у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST было рекомен- довано как Европейской Ассоциацией Кар- диологов, так и Американской Ассоциацией Сердца/Американским Колледжем Кардиоло- гов. Фондапаринукс следовало назначать не- зависимо от выбранной стратегии лечения — консервативной или ранней инвазивной. Различались лишь дозы НФГ, которые следо- вало вводить получающим фондапаринукс пациентам во время ЧКВ: согласно Европей- ским рекомендациям доза НФГ должна была составить 50—100 Ед/кг в зависимости от ис- пользования ингибиторов GPIIb/IIIa, а в ре- комендациях АНА/АСС доза НФГ составляла 50—60 Ед/кг независимо от сопутствующей терапии. Эти различия были обусловлены тем, что четких оснований для выбора дозы НФГ не было, рекомендации медицинских ассоциаций основывались на ретроспектив- ном анализе довольно ограниченного объе- ма данных.

Задачей исследования (FUTURA)/OASIS-8 [9] стало сравнение двух режимов введения НФГ перед ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сег- мента ST высокого риска, которым перед инва- зивным вмешательством было начато лечение фондапаринуксом. Стандартный режим пред- полагал введение болуса НФГ в дозе 85 Ед/кг (при необходимости допускался дополнитель- ный болус) с достижением активированного времени свертывания (АВС) 300—350 сек (ис- пользуя аппараты Hemochron или Hemochron Jr, International Technidyne Corp, Edison, New Jer-

sey) или 250—300 сек (используя Hemotech, Medtronic Hemotec, Englewood, Colorado).

Если предполагалось использование инги- биторов GPIIb/IIIa, вводился НФГ в дозе 60 Ед/кг, целью было достижение АВС ≥ 200 сек. АВС измеряли через 5 мин после первого бо- луса НФГ. Дополнительно допускалось введе- ние еще 2 болусов НФГ для достижения целе- вого АВС. Максимальная доза болуса НФГ не превышала 10000 Ед. У 80% пациентов целево- го АВС удалось достичь после введения перво- го болуса НФГ.

Во второй группе все пациенты получали фиксированную низкую дозу НФГ (50 Ед/кг), контроль АВС и коррекция дозы при исполь- зовании ингибиторов GPIIb/IIIa не проводи- лись.

Если ЧКВ продолжалось более часа, НФГ вводился повторно: в первой группе в зависи- мости от АВС, во второй — в фиксированной дозе 40 Ед/кг.

Исследование двойное слепое рандомизи- рованное, $n = 2026$. Первичная конечная точ- ка — перипроцедуральные (в течение 48 ч) большие и малые кровотечения, а также мест- ные осложнения в месте пункции артерий. Ос- новная вторичная конечная точка — суммар- ная клиническая эффективность вмешательст- ва (частота перипроцедуральных больших кровотечений, смерти, ИМ и повторных рева- скуляризаций целевого сосуда) через 30 суток.

Первичная конечная точка была зафиксиро- вана у 4,7% пациентов группы низкой дозы НФГ против 5,8% у пациентов группы стан- дартного лечения (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,54—1,19; $p = 0,027$). При этом частота больших кровоте- чений между группами также не различалась. Следовательно, снижение дозы НФГ не привело к уменьшению частоты кровотечений и мест- ных осложнений ЧКВ.

Частота основной вторичной конечной точки была выше в группе низкой дозы НФГ

(5,8% против 3,9%, ОШ 1,51; 95% ДИ 1,00–2,28; $p = 0,05$). В основном эти различия достигались за счет таких событий, как смерть, ИМ и реваскуляризация целевого сосуда: их суммарная частота в группе низкой дозы НФГ составила 4,5%, в группе стандартной терапии — 2,9% (ОШ 1,58; 95% ДИ 0,98–2,53; $p = 0,06$). Частота тромбоза катетера была очень низкой в обеих группах (0,5% в группе низкой дозы НФГ и 0,1% в группе стандартного лечения, $p = 0,15$). При «историческом» сравнении с результатами исследования OASIS-5 было показано, что добавление к фондапаринуксу НФГ в стандартной дозе не приводит к увеличению частоты больших кровотечений. Частота геморрагических осложнений при такой комбинированной антикоагулянтной терапии остается значимо ниже по сравнению с использованием эноксапарина, а число эпизодов тромбоза катетера становится минимальным. Результаты этого исследования позволили уточнить режим дозирования НФГ, которому следует придерживаться в рутинной практике (табл.).

После того, как фондапаринукс был рекомендован Европейским Обществом Кардиологов как препарат первой линии в антикоагулянтной терапии ОКС без подъема сегмента ST, появилась возможность оценить его преимущества и недостатки в реальной клинической практике. В 2015 г. были опубликованы данные Шведского регистра SWEDENHEART [10], включившие сравнительные результаты лечения фондапаринуксом или НМГ относительно широкого спектра пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, не усеченного в соответствии со строгими критериями клинических испытаний.

Всего было включено 40 616 пациентов, из которых фондапаринукс получали 14 791 (36,4%) пациентов. Пациенты, получавшие фондапаринукс, были в среднем на 2 года младше, реже имели ИМ в анамнезе (28,2% vs

32,2%) и сопутствующую хроническую сердечную недостаточность (14,5% vs 18,7%). Кроме того, в группе фондапаринукса несколько чаще выполнялось ЧКВ (46,4% vs 38,9%). По сравнению с популяцией пациентов из исследования OASIS-5 больные из Шведского регистра были на 5 лет старше, они чаще страдали ИМ и инсультом в прошлом; значительно большее число пациентов имело умеренное нарушение почечной функции (33,2% vs 12,9%).

В этой более «тяжелой» популяции пациентов были воспроизведены основные результаты исследования OASIS-5. Так, частота больших кровотечений за время госпитализации в группе фондапаринукса составила 1,1%, в группе НМГ — 1,8% (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,42–0,70). Госпитальная смертность в группе фондапаринукса была ниже, чем в группе НМГ: 2,7% против 4,0%, соответственно (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89). Интересно, что частота смерти у перенесших большое кровотечение пациентов не различалась в зависимости от типа антикоагулянта и составила 11,5% у получавших фондапаринукс и 11,7% у получавших НМГ.

Выявленные закономерности (меньшая частота больших кровотечений и числа фатальных исходов у получавших фондапаринукс) сохранялись через 30 и 180 дней. Частота ишемических осложнений (ИМ и инсульта) не зависела от принимаемого антикоагулянта. Таким образом, и в условиях реальной клинической практики использование фондапаринукса у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений и смерти как за время госпитализации, так и в течение последующих 180 дней.

В 2016 г. был опубликован метаанализ Qiao и соавт. [11], посвященный сравнению фондапаринукса и НМГ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Основанием для его проведения послужила некоторая разноречивость ре-

зультатов рандомизированных и обсервационных исследований, посвященных этому вопросу. Помимо исследований PENTUA, OASIS-5 и регистра SWEDEHEART, в него были включены два относительно небольших рандомизированных клинических исследования (РКИ) — Yap и соавт., 2011 г. ($n = 300$) [12], и Shah и соавт., 2014 г. ($n = 180$) [13], а также данные французского регистра FAST-MI ($n = 1267$) [14]. Было показано, что частота комбинированной конечной точки «смерть/ИМ/рецидив — ишемии/инсульт» («MACE», большие коронарные неблагоприятные события) была достоверно ниже у получавших фондапаринукс пациентов: ОР составил 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91, $p = 0,03$). При этом частота индивидуальных компонентов MACE не различалась в зависимости от типа антикоагулянта. Например, смертность снижалась у получающих фондапаринукс по данным РКИ (ОР 0,84, $p = 0,02$), но не по данным обсервационных исследований (ОР 1,44, $p = 0,64$). При этом необходимо помнить, что пациенты в обсервационных исследованиях были очень гетерогенны, и сравниваемые группы отличались между собой по ряду параметров, влияющих на прогноз (например, у получавших фондапаринукс чаще регистрировалась АГ и дислипидемия).

Частота больших кровотечений была достоверно ниже у получающих фондапаринукс; этот эффект в равной степени был продемонстрирован и в РКИ (ОР 0,62, $p < 0,0001$), и в обсервационных исследованиях (ОР 0,65, $p < 0,0001$). Суммарная клиническая эффективность фондапаринукса (сумма частоты MACE и больших кровотечений) также была выше, чем НМГ.

Существует мнение, что в основе большей безопасности фондапаринукса лежит его избирательная активность в отношении Ха-фактора без влияния на тромбин (Па-фактор). Длина молекулы фондапаринукса (являющей-

ся всего лишь пентасахаридом) недостаточна для того, чтобы связать тромбин и антитромбин III. В результате тромбин остается активным, что не создает такой полной антикоагуляции, как в случае использования НМГ или НФГ. Кроме того, для лечения ОКС используется достаточно низкая доза фондапаринукса (в 2–4 раза меньше, чем для лечения ТГВ и ТЭЛА, и аналогична дозе препарата, используемой для профилактики венозной тромбоэмболии). В случае эноксапарина средняя суточная доза препарата для лечения ОКС (рассчитанная на пациента массой 80 кг) в 4 раза больше дозы препарата, применяемой для профилактики ВТЭО. В отличие от фондапаринукса, для НМГ не проводилось специальных исследований, титрующих оптимальную дозу препарата для лечения ОКС.

В свою очередь, снижение числа больших кровотечений приводит к некоторому снижению риска ишемических событий, в том числе смертности. В качестве механизмов, по которым кровотечение ведет к ишемическому осложнению, рассматривают отмену необходимой антитромботической терапии, повреждение органов в результате гипоперфузии, а также прямой повреждающий эффект от переливания длительно хранящейся эритроцитарной массы [15].

ИМ с подъемом сегмента ST

Для сравнения фондапаринукса с «классической» схемой антикоагулянтной терапии (использование НФГ по показаниям) у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST было выполнено исследование OASIS-6. Исследование двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое ($n = 12092$). Включенные пациенты на усмотрение врача делились на две подгруппы: не имеющие показаний к терапии НФГ либо имеющие такие показания (больные, которым проводился тромболитический фибрин-специфическими препаратами, выполнялось ЧКВ

либо вообще не проводились реперфузионные мероприятия). В каждой группе осуществлялась рандомизация к использованию фондапаринукса или стандартного лечения. В первой группе фондапаринукс/плацебо вводился в дозе 2,5 мг подкожно 1 р/сут в течение 8 дней или до выписки пациента (в зависимости от того, какое событие наступит раньше). Во второй группе пациенты получали фондапаринукс/плацебо 2,5 мг 1 р/сут (первое введение — в/в, далее подкожно) в течение 8 дней или до выписки либо НФГ (болюс 60 Ед/кг с последующей инфузией 12 Ед/кг/ч) в течение 24—48 ч. В качестве первичной конечной точки оценивалась частота смерти и повторного ИМ через 30 дней. Этот же показатель оценивался через 9 суток, а также в конце исследования (через 3—6 месяцев наблюдения). Также оценивалась частота больших кровотечений и инсультов.

Частота первичной конечной точки у получавших фондапаринукс была достоверно ниже: 585 событий (9,7%) в основной группе против 677 событий (11,2%) в контрольной группе (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77–0,96; $p = 0,008$); абсолютное снижение риска смерти и повторного инфаркта к 30 дню в группе фондапаринукса составило 1,5%. Снижение частоты смерти и повторного инфаркта у получающих фондапаринукс было зарегистрировано также на 9 сутки (7,4% против 8,9%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,73–0,94; $p = 0,003$) и в конце исследования (13,4% против 14,8%; ОШ 0,88; 95% ДИ 0,79–0,97; $p = 0,008$). При этом на протяжении всего наблюдения регистрировалось достоверное снижение смертности в группе фондапаринукса.

Сюрпризом оказались результаты, характеризующие безопасность терапии: частота больших кровотечений не только не увеличивалась в группе фондапаринукса, но даже отмечалась тенденция к снижению частоты геморрагических осложнений по сравнению с

плацебо (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,45–1,02; $p = 0,07$). Авторы объясняли эту тенденцию как вероятной статистической ошибкой, так и потенциальным положительным влиянием фондапаринукса, который может блокировать действие продуктов деградации фибрина, активно высвобождающихся в случае тромбозиса и увеличивающих риск кровотечения.

У получавших фондапаринукс пациентов почти вдвое была ниже частота случаев тапонады сердца (ОШ 0,59; 0,95% ДИ 0,37–0,93; $p = 0,02$). По-видимому, это было связано со снижением размеров зоны ИМ и, соответственно, снижением риска разрыва миокарда у получающих фондапаринукс пациентов.

Преимущества фондапаринукса были в одинаковой степени выражены в обеих группах, где новый антикоагулянт сравнивался с отсутствием антикоагулянтной терапии или с НФГ.

А вот тип реперфузионной терапии значительно влиял на эффективность фондапаринукса. Преимущества над стандартной терапией были получены у тех больных, которым реперфузионная терапия либо не проводилась совсем, либо выполнялся тромболитиз (в 73% случаев использовалась стрептокиназа). Так, у пациентов без реперфузионной терапии частота смерти и повторного ИМ к 30-м суткам составила в группе фондапаринукса 12,2%, в группе контроля 15,1% (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,65–0,98; $p = 0,003$); в подгруппе тромболитиза, соответственно, 10,9% против 13,6% (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,68–0,92; $p = 0,003$). А вот у тех пациентов, которым проводилось первичное ЧКВ (28,9% всех включенных пациентов), отмечалась тенденция к увеличению частоты смерти и повторного ИМ к 30-м суткам на фоне применения фондапаринукса: соответственно, 6,0% против 4,9%, ОШ 1,24; 95% ДИ 0,95–1,63; $p = 0,12$. Частота больших кровотечений между группами достоверно не различалась. В группе фондапаринукса было зарегистрировано 22

эпизода тромбоза ангиографического катетера (в группе контроля — ни одного случая), $p < 0,001$; по-видимому, это связано с тем, что в группе фондапаринукса только 20,8% пациентов получили дополнительно НФГ перед ЧКВ. При сравнении этих пациентов с пациентами группы контроля, а также при сравнении результатов ЧКВ, выполненных позднее (в течение первой госпитализации, еще на фоне фондапаринукса, но с обязательным введением НФГ), было показано, что частота тромбоза катетера и других осложнений эндovasкулярных вмешательств, а также частота первичной конечной точки между группами не различалась. Следовательно, НФГ нивелирует отрицательное влияние фондапаринукса на результаты ЧКВ без увеличения частоты больших кровотечений.

Таким образом, у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST использование фондапаринукса в рамках консервативной стратегии лечения приводит к снижению смертности и частоты повторных ИМ без повышения частоты геморрагических осложнений как в первые 30 дней, так и на более отдаленном этапе.

«Сетевой» метаанализ эффективности и безопасности фондапаринукса у пациентов с ОКС

Действующие клинические рекомендации разнятся в оценке места фондапаринукса в лечении пациентов с ОКС. Помимо этого препарата, а также обсуждаемых выше НФГ и НМГ, в лечении ОКС используется бивалирудин, а также комбинация НФГ с ингибиторами GPIIb/IIIa. Исследований, напрямую сравнивающих все эти стратегии между собой, зачастую не проводилось. Navarese и соавт. [17] выполнили метаанализ нового типа — сетевой («network»), в рамках которого использование новых алгоритмов позволило произвести достаточно точное, по мнению авторов, не прямое сравнение основных доступных стратегий ан-

тикоагулянтной терапии ОКС: 1) НФГ + ингибитор GPIIb/IIIa; 2) НФГ ± ингибитор GP IIb/IIIa; 3) бивалирудин; 4) НМГ; 5) отамиксaban (единственный не разрешенный пока для практического использования препарат) и, наконец, б) фондапаринукс. В течение 30 дней оценивалась частота таких неблагоприятных событий, как смерть, ИМ, реваскуляризация, большие и малые кровотечения и тромбоз стента.

Суммарно были проанализированы результаты наблюдения за 117 353 пациентами, включенными в 42 РКИ. Было показано, что ни одна из стратегий не имеет преимуществ в отношении смертности. В остальном соотношение частоты ишемических и геморрагических осложнений является частью одного континуума: чем более эффективно препарат предотвращает ишемические события, тем больше частота кровотечений. Так, применение НМГ и комбинации НФГ + ингибитор GPIIb/IIIa ассоциировано со снижением числа ишемических событий при относительно большем количестве кровотечений, тогда как бивалирудин снижает риск кровотечений при увеличении числа ИМ и эпизодов тромбоза стента. А вот фондапаринукс характеризуется наиболее сбалансированным соотношением «риск — польза» среди всех перечисленных антикоагулянтных стратегий лечения ОКС. Авторы делают вывод, что при выборе оптимального антикоагулянта для лечения ОКС необходим индивидуальный подход к пациенту с оценкой риска ишемических и геморрагических осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКСА ПРИ ОКС

У пациентов с ОКС фондапаринукс назначается в дозе 2,5 мг 1 р/сут подкожно (в случае ИМ с подъемом сегмента ST первая инъекция

ТАБЛИЦА. Применение фондапаринукса при разных типах ОКС согласно рекомендациям международных кардиологических ассоциаций [1, 2, 18, 19]

Стратегия лечения	Рекомендации Европейской Ассоциации Кардиологов	Рекомендации АНА/АСС
1	2	3
<i>ОКС без подъема сегмента ST</i>		
Ранняя инвазивная стратегия (первичное ЧКВ) или консервативная терапия	<p>Фондапаринукс — препарат выбора независимо от выбранной стратегии лечения ОКС.</p> <p>В случае проведения ЧКВ у получающих фондапаринукс рекомендовано ввести 1 болюс НФГ в дозе 70—85 Ед/кг либо в дозе 50—60 Ед/кг в случае сопутствующего применения ингибитора GР IIb/IIIa.</p> <p>В случае тяжелого нарушения почечной функции (снижения клиренса креатинина < 20 мл/мин/1,73 м²) рекомендовано переводить пациента на терапию НФГ.</p>	<p>В качестве антикоагулянта может быть использован эноксапарин (класс рекомендаций I, уровень доказанности А), либо фондапаринукс (IB), либо НФГ (IB), в случае ранней инвазивной стратегии — бивалирудин (IB).</p> <p>Фондапаринукс вводится до выписки пациента или до выполнения ЧКВ (если нет особых причин продолжать антикоагулянтную терапию).</p> <p>В случае выполнения ЧКВ дополнительно к фондапаринуксу следует ввести препарат с анти-IIa-активностью (НФГ или бивалирудин) для предотвращения тромбоза катетера. НФГ должен вводиться непосредственно перед ЧКВ в дозе 85 Ед/кг (60 Ед/кг при сопутствующем применении ингибитора GР IIb/IIIa) с контролем активированного времени свертывания.</p>
<i>ОКС с подъемом сегмента ST</i>		
Тромболизис	<p>У пациентов, получивших тромболитическую терапию стрептокиназой, может быть назначен фондапаринукс (первое введение — в/в болюс, далее подкожно 1 раз в 24 ч в течение 8 суток или до выписки из стационара) (класс рекомендаций IIa).</p>	<p>В качестве антикоагулянтного сопровождения тромболизиса может быть использован эноксапарин (класс рекомендаций I, уровень доказанности А), фондапаринукс (IB) или НФГ (IC).</p> <p>Терапию фондапаринуксом следует продолжать в течение 8 суток или до выписки пациента, если она произойдет раньше.</p>
Первичное ЧКВ	<p>Фондапаринукс не рекомендован в качестве антикоагулянтной терапии.</p>	<p>Фондапаринукс не рекомендован в качестве антикоагулянтной монотерапии.</p> <p>Дополнительно должен быть назначен антикоагулянт с анти-IIa-активностью (дополнительный болюс НФГ или бивалирудина).</p>

ТАБЛИЦА (окончание). Применение фондапаринукса при разных типах ОКС согласно рекомендациям международных кардиологических ассоциаций [1, 2, 18, 19]

Стратегия лечения	Рекомендации Европейской Ассоциации Кардиологов	Рекомендации АНА/ACC
1	2	3
Отсутствие реперфузионной терапии	Фондапаринукс назначается в том же режиме, что и при тромболизисе.	Нет соответствующего раздела в рекомендациях.

осуществляется внутривенно). В случае выполнения успешного ЧКВ лечение фондапаринуксом следует прекратить. Существуют некоторые различия в рекомендациях ведущих медицинских ассоциаций, касающиеся применения фондапаринукса при ОКС, поэтому подробно информация представлена в сравнении в *таблице*.

В 2015 г. Американская Ассоциация Сердца выпустила документ, регулирующий медикаментозную терапию ОКС у пациентов с хронической болезнью почек [20]. Согласно этому документу, фондапаринукс противопоказан у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, но является препаратом выбора наравне с бивалирудином у пациентов с умеренным снижением почечной функции (3 стадия хронической болезни почек, клиренс креатинина 30–60 мл/мин), поскольку в наибольшей степени предотвращает кровотечения именно у этой категории пациентов. Согласно мнению европейских экспертов [1], фондапаринукс

противопоказан лишь при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин (что отражено в инструкции к применению препарата, действительной в т. ч. на территории РФ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фондапаринукс является антикоагулянтом, обладающим оптимальными для лечения ОКС свойствами — достаточной эффективностью в предотвращении артериальных тромбозов при сравнительно малой частоте клинически значимых кровотечений. «Ложка дегтя» в виде увеличения частоты тромбоза ангиографических катетеров при проведении ЧКВ эффективно устраняется введением дополнительного болюса препаратов, обладающих анти-IIa-активностью. Наибольших преимуществ от назначения фондапаринукса следует ожидать у пациентов с высоким риском кровотечений, в том числе с умеренно нарушенной функцией почек.



ИСТОЧНИКИ

1. 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. *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
2. 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: e139-228.

3. Warkentin TE, Chakraborty AK, Sheppard JA, Griffin DK. The serological profile of fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 108: 394-396.
4. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 2183-2190.
5. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1464-1476.
6. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009 Jul 28, 54(5): 468-76.
7. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S, 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.
8. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, [Internet]. 2009 Mar [cited 2016 Aug 10], 30(6): 655-61. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/30/6/655.full.pdf>.
9. The FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-Dose vs Standard-Dose Unfractionated Heparin for Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes Treated With Fondaparinux. The FUTURA/OASIS-8 Randomized Trial. *JAMA*, 2010, 304(12): 1339-1349.
10. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2015, 313: 707-716.
11. Qiao J, Zhang X, Zhang J, et al. Comparison between Fondaparinux and Low-Molecular-Weight Heparin in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *Cardiology*, 2016, 133: 163-172.
12. Yan HB, Song L, Liu R, et al. Comparison of safety and efficacy between fondaparinux and nadroparin in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 879-886.
13. Shah S, Khajuria V, Tandon VR, Gillani ZH, Lal M. Comparative evaluation of efficacy, safety and haemostatic parameters of enoxaparin and fondaparinux in unstable coronary artery disease. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8: 31-34.
14. Puymirat E, Schiele F, Ennezat PV, et al. Impact of fondaparinux versus enoxaparin on in-hospital bleeding and 1-year death in non-ST-segment elevation myocardial infarction. FAST-MI (French Registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) 2010. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 211-219.
15. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1854-1864.
16. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*, 2006, 295: 1519-1530.
17. Navarese EP, Andreotti F, Kolodziejczak M, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulant strategies for acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 933-944.
18. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2012 33: 2569-2619.
19. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2013, 127: e362-e425.
20. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 131: 1123-1149.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Н.Б. ПЕРЕПЕЧ, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет

В обзоре обсуждаются результаты применения пероральных антикоагулянтов с целью улучшения прогноза больных после обострения ишемической болезни сердца. На основании анализа выполненных к настоящему времени рандомизированных клинических исследований обосновывается вывод о том, что наилучшим соотношением эффективности и безопасности обладает ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут. Применение ривароксабана в указанной дозе в течение 1 года после развития острого коронарного синдрома обеспечивает снижение сердечно-сосудистой, общей смертности и риска тромбоза стента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, антикоагулянты, ривароксабан, тромбоз стента, риск кровотечений

Несмотря на проведение обладающих доказанной эффективностью мероприятий по вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС), риск повторных атеротромботических событий после развития острого коронарного синдрома (ОКС) остается довольно высоким, составляя за первый год около 10% [1–4].

По данным регистра GRACE, кумулятивная смертность после ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST уже к окончанию первых 6 месяцев превосходит 10%, а через 12 месяцев достигает 15% (рис. 1).

Тромболитическая терапия, устраняя тромботическую окклюзию инфаркт-ответственной коронарной артерии, не влияет на степень ее остаточного стеноза. Кроме того, пристеночный тромб, который сохраняется после эффективного тромболитизиса, за счет экспонирован-

ного на его поверхности тромбина стимулирует процессы образования фибрина и активации тромбоцитов. В связи с этим при условии своевременного применения тромболитизиса, с одной стороны, способствует сохранению жизнеспособности ишемизированного миокарда, а с другой — увеличивает вероятность ретромбоза и рецидивирующего течения заболевания. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), выполненное взамен или в дополнение к тромболитической терапии, обеспечивает полноценную реканализацию пораженной коронарной артерии и устранение острой ишемии миокарда, но дилатация артерии и имплантация стента сопровождаются повреждением эндотелия, что становится дополнительным фактором риска артериального тромбоза. Терапия двумя антиагрегантами с разными механизмами действия, продолжительность которой при отсутст-

вии высокого риска кровотечения вне зависимости от стратегии лечения ОКС должна составлять 12 месяцев, у больных с повышенным риском атеротромбоза часто оказывается недостаточной для уверенного улучшения прогноза. Дополнение двойной антитромбоцитарной терапии антикоагулянтом, наряду с предполагаемой выгодой, увеличивает вероятность кровотечения. Как обеспечить баланс эффективности и безопасности агрессивной антитромботической терапии и какие факторы нужно учесть для того, чтобы оценить целесообразность ее применения? Какой антикоагулянт и в какой дозе предпочтителен для сочетанного применения с двумя антиагрегантами в течение длительного времени после развития ОКС?

Обоснование применения антикоагулянтов во вторичной профилактике ИБС у больных, перенесших ОКС

После развития любого из клинических вариантов ОКС у значительной части больных долгое время сохраняются признаки активированного состояния сис-

РИСУНОК 1. Регистр GRACE: кумулятивная смертность больных с ОКС в течение первых 6 месяцев

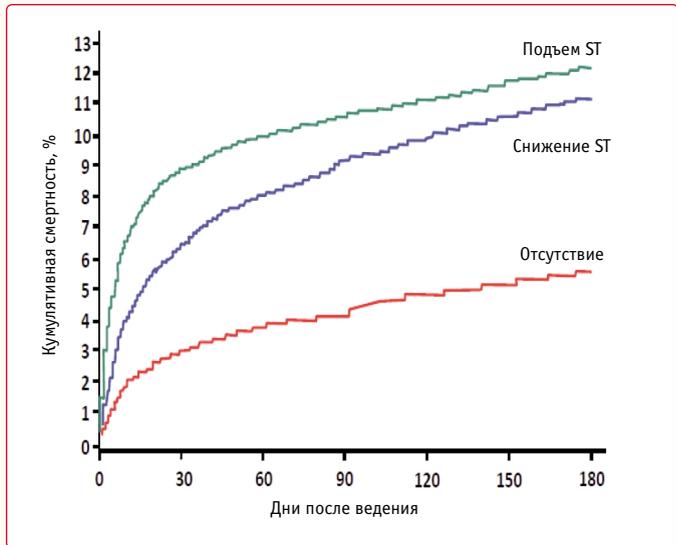
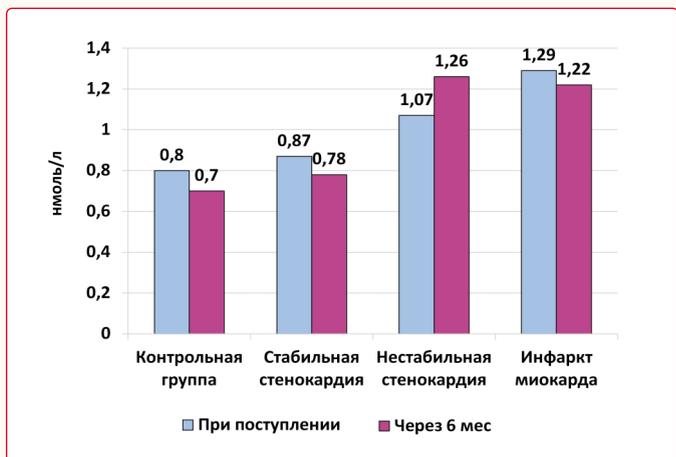


РИСУНОК 2. Содержание фрагмента активации протромбина 1 + 2 в крови пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда при поступлении в стационар и через 6 мес. после ОКС



Merlini PA. Circulation, 1994, 90: 61-68.

темы гемостаза (рис. 2) [5, 6]. Избыточное образование тромбина, характерное для пациентов, перенесших ОКС, сопряжено с повышенным риском внутрисосудистого тромбообразования. Во-первых, потому что тромбин, инициируя процесс полимеризации фибриногена, способствует его превращению в нерастворимый фибрин, составляющий структурную основу тромба. Кроме того, тромбин является мощным индуктором активации тромбоцитов.

В результате воздействия тромбина на специфические рецепторы внутри тромбоцита передается сигнал, вызывающий экспрессию на его мембране гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Эти рецепторы имеют повышенное сродство к молекулам адгезивных белков (фибриноген, фибронектин, фактор

Виллебранда), которые образуют белковые мостики между активированными клетками, вследствие чего формируется тромбоцитарный агрегат (рис. 3).

Таким образом, тромбин стимулирует процесс тромбообразования, воздействуя на два основных направления формирования артериального тромба. Ослабление прокоагулянтного действия тромбина в течение продолжительного времени возможно путем применения лекарственных средств, предназначенных для приема внутрь и обеспечивающих либо прямую ингибицию тромбина (ксимелагатран, дабигатран), либо подавление образования в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (антагонисты витамина К), либо селективную прямую ингибицию Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан, аписабан, эдоксабан, бетриксабан).

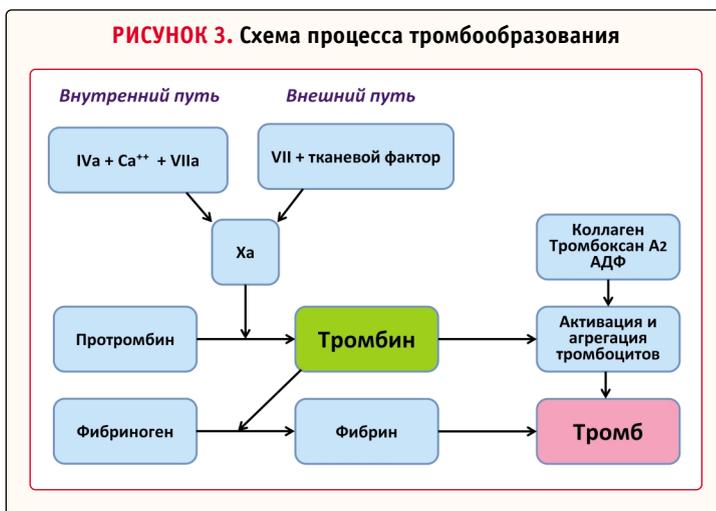
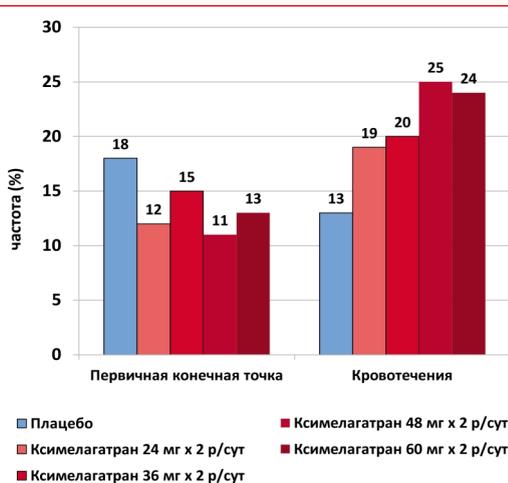


РИСУНОК 4. Исследование ESTEEM: основные результаты



Wallentin L. et al. Lancet, 2003, 362(9386): 789-797.

Основные результаты применения антагонистов витамина К и прямых ингибиторов тромбина в лечении больных, перенесших ОКС

В 90-х гг. XX в. был выполнен ряд рандомизированных клинических исследований, посвященных анализу эффективности и безопасности комбинации антагонистов витамина К и ацетилсалициловой кислоты (АСК) в лечении больных, перенесших ОКС (OASIS, ASPECT-2, WARIS-II, ATACS). В результате этих исследований было показано, что комбинированная терапия снижает риск обострений ИБС и позволяет улучшить прогноз по ряду показателей, но не оказывает достоверного влияния на смертность и сопровождается увеличением риска кровотечений. Кроме того, опыт длительного лечения варфарином показал, что его антикоагуляционный эффект сильно зависит от пищевого рациона пациента и многочисленных лекарственных взаимодействий. Поддержание эффективного и безопасного уровня антикоагуляции в ходе лечения варфарином требует активного мониторинга и частой коррекции дозы препарата [7, 8].

Клинические эффекты и переносимость ксимелагатрана как средства лечения больных, перенесших ОКС, изучались в исследовании ESTEEM [9]. В него были включены 1 883 больных в первые две недели от момента развития ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, наблюдение за которыми продолжалось в течение 6 месяцев. Всем больным назначалась АСК. Сравнивались результаты лечения 4 групп пациентов, получавших ксимелагатран в различных дозах, и пациентов группы плацебо. Комбинированная терапия ксимелагатраном и АСК в сравнении с монотерапией АСК обеспечила достоверное снижение первичной конечной точки эффективности (сумма всех случаев смерти, нефатальных инфарктов миокарда

(ИМ) и эпизодов тяжелой ишемии миокарда), но сопровождалась дозозависимым увеличением частоты кровотечений (рис. 4). Кроме того, в процессе исследования была выявлена гепатотоксичность ксимелагатрана, что послужило основной причиной отказа от его дальнейшего клинического применения.

Дабигатран изучался в исследовании REDEEM [10], которое включало 1 861 больного ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. Все больные получали двойную антитромбоцитарную терапию. Рандомизация больных в группы вмешательства и группу плацебо осуществлялась на 7-е сутки заболевания, продолжительность наблюдения составляла 6 месяцев. Оценивалась эффективность и безопасность 4 доз дабигатрана: 50, 75, 110 и 150 мг 2 р/сут. Частота первичной конечной точки эффективности (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт) в группах больных, получавших дабигатран и плацебо, была одинаковой, но большие и клинически значимые кровотечения чаще возникали у пациентов групп вмешательства. Риск кровотечения зависел от дозы дабигатрана: на фоне приема низких доз (50 и 75 мг 2 р/сут) частота кровотечений увеличивалась в 1,5–2 раза, а на фоне приема высоких доз (110 и 150 мг 2 р/сут) — почти в 4 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 5).

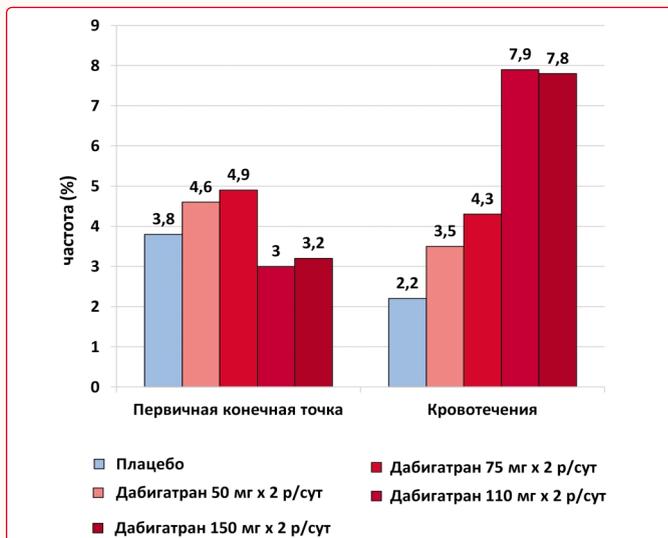
ESTEEM и RE-DEEM относятся к категории исследований II фазы, цель которых состоит в уточнении известных и поиске дополнительных свойств изучаемых препаратов, а также оценке их переносимости по сравнению с плацебо или другими лекарственными средствами. В исследования II фазы включается ограниченное число больных. Полноценная оценка эффективности и безопасности препаратов осуществляется на основе результатов исследований III фазы, которые проводятся в условиях, максимально приближенных к повседневной клинической практике, и включают большое число

пациентов. Поскольку в исследованиях II фазы негативные эффекты ксиламегатрана и дабигатрана преобладали над их способностью предотвращать сердечно-сосудистые события у больных, перенесших ОКС, исследования III фазы с этими препаратами не проводились.

Результаты применения апиксабана в лечении больных, перенесших ОКС

Эффекты апиксабана у больных ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST изучались в исследовании II фазы APPRAISE [11]. В это исследование были включены 1 715 пациентов. Рандомизация осуществлялась в течение первой недели от начала заболевания, наблюдение за больными продолжалось 6 месяцев. Пациенты были разделены на 5 групп: группа плацебо и 4 группы больных, получавших апиксабан в разных дозах — 2,5 мг 2 р/сут, 10 мг 1 р/сут, 10 мг 2 р/сут и 20 мг 1 р/сут. Всем пациентам назначалась АСК, 76% больных получали клопидогрел, т.е. двойную антитромбоцитарную терапию. У пациентов, получавших высокие дозы апиксабана (10 мг 2 р/сут и 20 мг 1 р/сут), отмечалось значительное число кровотечений, что послужило причиной преждевременного прекращения исследования. В группах больных, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут и 10 мг 1 р/сут, отмечалось дозозависимое возрастание риска кровотечений, частота которых по сравнению с группой плацебо была больше в 1,78 и 2,45 раза соответственно. Наряду с этим, прием апиксабана в низ-

РИСУНОК 5. Исследование RE-DEEM: основные результаты



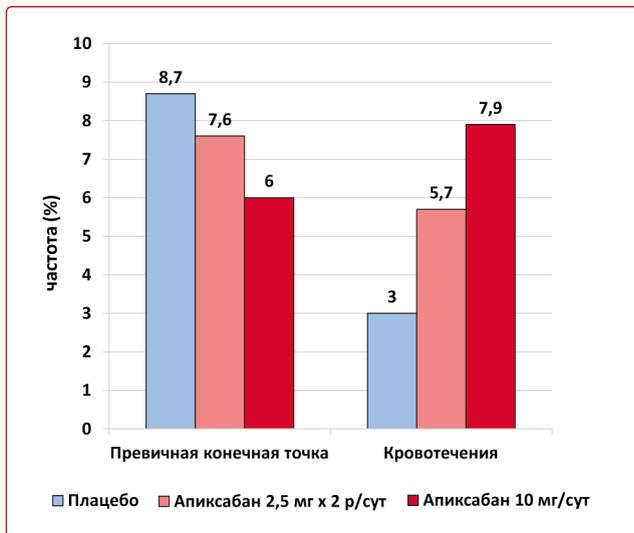
Oldgren J et al. Eur Heart J, 2011, 32(22): 2781-2789.

ких дозах сопровождался уменьшением риска повторных ишемических событий, но различия групп вмешательства с группой плацебо по частоте их возникновения не достигали степени статистической достоверности (рис. 6). По сравнению с больными, получавшими только АСК, у пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, увеличение количества кровотечений было более выраженным, а снижение риска ишемических событий — менее очевидным.

Изучение эффективности и безопасности апиксабана у больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST позднее было продолжено в исследовании III фазы APPRAISE-2 [12]. В течение первой недели от появления симптомов ОКС осуществлялась рандомизация больных в группы плацебо или апиксабана, доза которого составляла 5 мг 2 р/сут (при снижении клиренса креатинина менее 40 мл/мин — 2,5 мг 2 р/сут). Исследование было прекращено досрочно в связи с существенным увеличе-

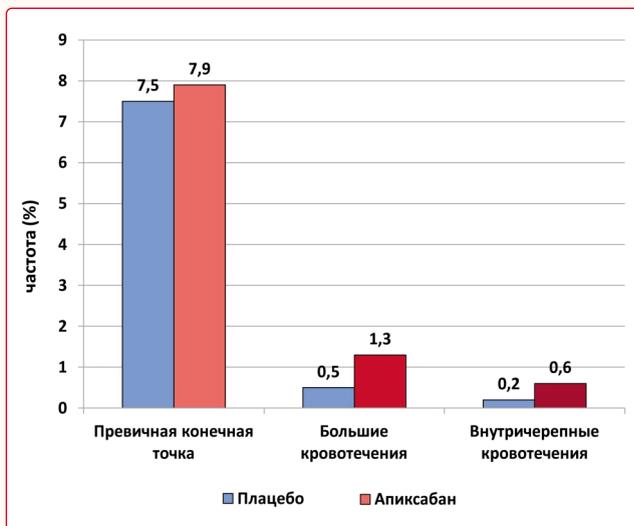
нием количества кровотечений и отсутствием клинически значимого снижения частоты ишемических событий на фоне терапии аписабаном. К моменту остановки исследования в него были включены 7 392 пациента, средняя продолжительность наблюдения за которыми составила 241 день. 97% больных получали АСК, 81% — комбинированную антитромбоцитарную терапию (АСК и клопидогрел). По суммарной частоте случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта различий между группами аписабана и плацебо не было. Тяжелые и внутричерепные кровотечения в группе больных, получавших аписабан, регистрировались соответственно в 2,5 и 3 раза чаще, чем в контрольной группе. За время наблюдения были зарегистрированы 5 случаев фатального кровотечения — все в группе аписабана (рис. 7). Последующий анализ результатов в разных подгруппах не выявил каких-либо особенностей, при наличии которых аписабан был эффективнее плацебо, и подтвердил связь его применения с риском кровотечений, которая наиболее сильно проявлялась на фоне двойной антитромбоцитарной терапии.

РИСУНОК 6. Исследование APPRAISE: основные результаты



Alexander JH et al. Circulation, 2009, 119(22): 2877-2885.

РИСУНОК 7. Исследование APPRAISE-2: основные результаты



Hess CN, James S, Lopez RD et al. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(7): 777-787.

Результаты применения ривароксабана в лечении больных, перенесших ОКС

Ривароксабан изучался в исследовании II фазы ATLAS ACS-TIMI 46 [13]. В это исследование был включен 3 491 больной с ОКС (ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия) в течение первой недели после появления соответствующих симптомов. В зависимости от особенностей антитромбоцитарной терапии больные были разделены на две группы:

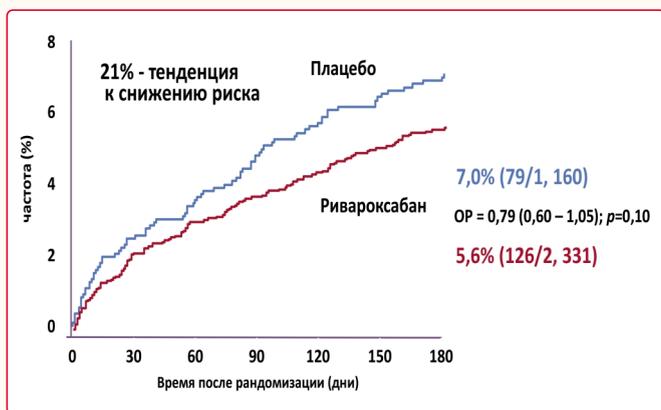
ных группы плацебо, но это различие не достигло степени статистической значимости (рис. 8). Частота вторичной конечной точки эффективности (смерть, ИМ, инсульт) в группе ривароксабана была достоверно меньше, чем в группе плацебо (рис. 9). Эффективность ривароксабана зависела от сопутствующей антитромботической терапии: риск развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема комбинации АСК и тиаенопиридинов был меньше, чем на фоне приема только АСК. Частота клинически значимых кровотечений в группе ривароксабана была больше,

чем в группе плацебо, и возрас- тала в зависимости от дозы препарата: прием 5, 10, 15 и 20 мг ривароксабана в сутки сопровождался увеличением риска кровотечений в 2,21; 3,35; 3,60 и 5,06 раза соответственно (рис. 10). По сравнению с плацебо применение ривароксабана сопровождалось увеличением количества кровотечений как у больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, так и у больных, получавших только АСК. Ожидаемая частота спровоцированных ривароксабаном клинически значимых кровотечений была больше в группе

больных, которым назначалась комбинация АСК и тиаенопиридинов.

Таким образом, в исследовании ATLAS ACS-TIMI 46 было показано, что при длительном лечении больных, перенесших ОКС, оптимальный баланс эффективности и безопасности ривароксабана может быть достигнут при его применении в низкой и средней дозах. С учетом этих результатов в исследовании III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 [14] пациентам с ОКС

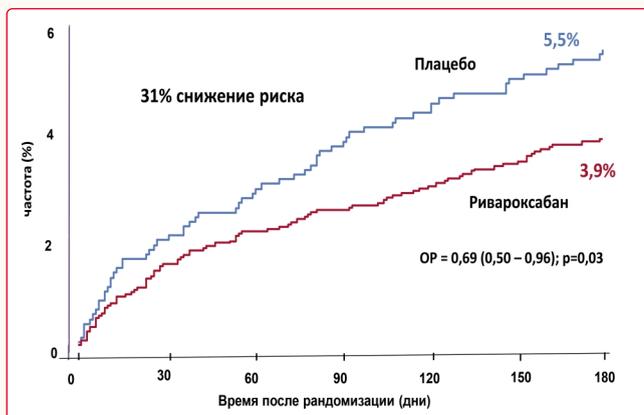
РИСУНОК 8. Исследование ATLAS ACS TIMI 46: частота первичной конечной точки эффективности



Mega JL et al. Lancet, 2009, 374(9683): 29-38.

761 пациент получал АСК, 2 730 пациентов — АСК в комбинации с тиаенопиридинами. Больные рандомизировались к приему ривароксабана или плацебо. Ривароксабан назначался в дозах 5, 10 и 20 мг/сут. Продолжительность наблюдения составляла 6 месяцев. Частота первичной конечной точки эффективности (смерть, ИМ, инсульт или тяжелая ишемия миокарда, требующая проведения реваскуляризации) у пациентов, получавших ривароксабан, была меньше, чем у боль-

РИСУНОК 9. Исследование ATLAS ACS TIMI 46: частота вторичной конечной точки эффективности



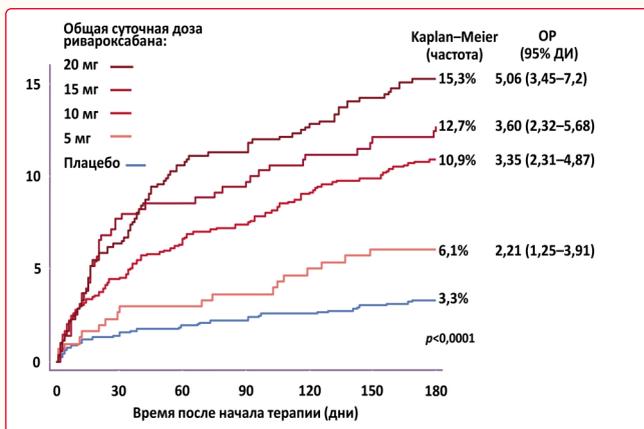
Mega JL et al. Lancet, 2009, 374(9683): 29-38.

ривароксабан назначался в дозах 2,5 мг 2 р/сут и 5 мг 2 р/сут. В это исследование было включено 15 526 больных. ИМ с подъемом сегмента ST был диагностирован в 50,3% случаев, ИМ без подъема сегмента ST — в 25,6% случаев, у 24% больных была диагностирована нестабильная стенокардия. 99% больных получали АСК, 93% — тиенопиридины, т. е. большинству больных ривароксабан или плацебо назначались на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. В исследование не включались пациенты с высоким риском кровотечения (тромбоцитопения, внутричерепные кровоизлияния в анамнезе, желудочно-кишечное кровотечение давностью до одного года, любые сохраняющиеся внутренние кровотечения). К критериям исключе-

ния также относились инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, тяжелая сердечная недостаточность и тяжелая почечная недостаточность, фибрилляция предсердий (за исключением однократных эпизодов аритмии давностью более двух лет у пациентов моложе 60 лет при отсутствии признаков других заболеваний сердца и легких). Первичная конечная точка эффективности включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт. Безопасность терапии ривароксабаном оценивалась по частоте больших кровотечений (по классификации TIMI), не связанных с операцией коронарного шунтирования. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 13 месяцев.

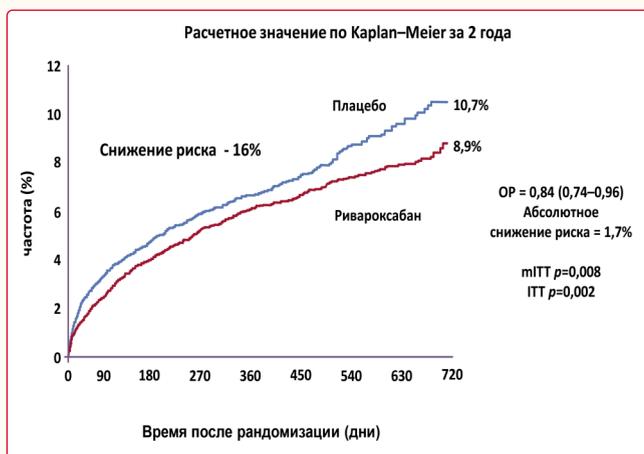
вароксабаном оценивалась по частоте больших кровотечений (по классификации TIMI), не связанных с операцией коронарного шунтирования. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 13 месяцев.

РИСУНОК 10. Исследование ATLAS ACS TIMI 46: дозозависимое увеличение числа клинически значимых кровотечений на фоне терапии ривароксабаном



Mega JL et al. Lancet, 2009, 374(9683): 29-38.

РИСУНОК 11. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота событий первичной конечной точки эффективности



Mega JL et al. N Engl J Med, 2012, 366(1): 9-19.

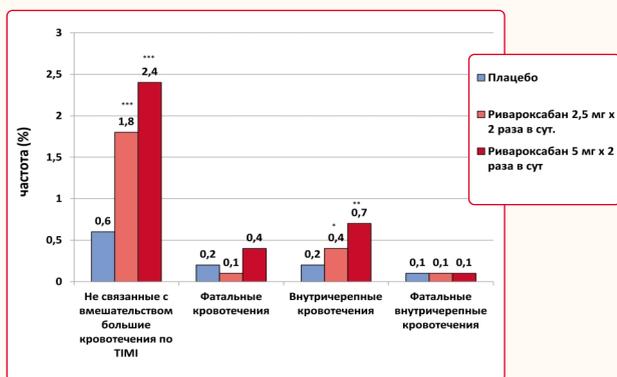
События первичной конечной точки у пациентов, получавших ривароксабан, регистрировались достоверно реже, чем у больших группы плацебо: 8,9 и 10,7% соответственно

(рис. 11). Прием ривароксабана сопровождался достоверным снижением частоты компонентов первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,04$) и ИМ ($p = 0,047$). Отличия по частоте первичной конечной точки от группы плацебо были достоверны для обеих групп ривароксабана. На фоне терапии ривароксабаном повышалась частота больших кровотечений и геморрагических инсультов. Вместе с тем по частоте кровотечений и геморрагических инсультов со смертельным исходом группы пациентов, получавших ривароксабан и плацебо, не различались (рис. 12).

Наиболее ценным для практики является результат применения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут — эта доза оказалась достаточной для достоверного по сравнению с плацебо снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности, в то время как терапия ривароксабаном в дозе 5 мг 2 р/сут достоверно на частоту сердечно-сосудистой и общей смертности не повлияла (рис. 13).

У больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут, частота больших кровотечений была недостоверно, но меньше, а фатальные кровотечения отмечались достоверно реже, чем

РИСУНОК 12. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота кровотечений



* $p = 0,04$ vs плацебо

** $p = 0,005$ vs плацебо

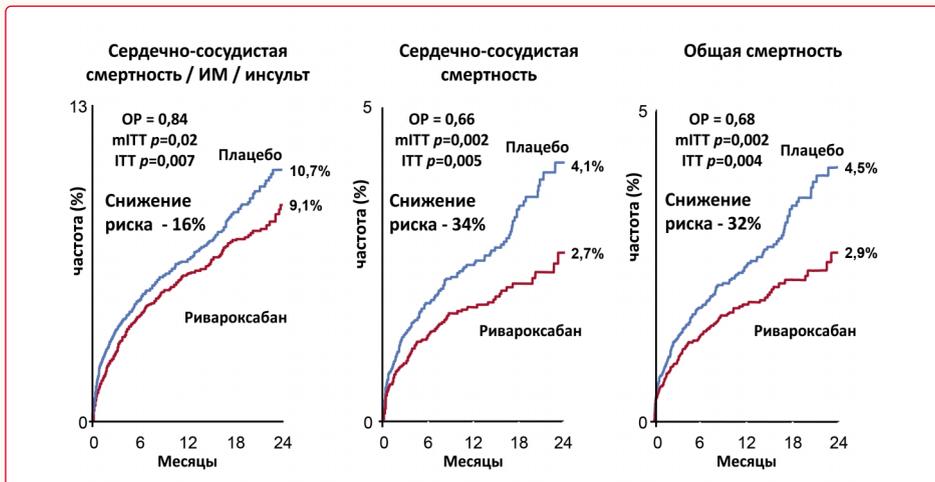
*** $p < 0,001$ vs плацебо

Mega JL et al. N Engl J Med, 2012, 366(1): 9-19.

в группе больных, которым ривароксабан назначался в дозе 5 мг два раза в сутки. Основные показатели эффективности и безопасности применения ривароксабана в дозах 2,5 и 5 мг 2 р/сут представлены на *рисунке 14*. Последующий анализ результатов исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, полученных в подгруппах, показал, что наилучшее соотношение эффективности и безопасности терапии ривароксабаном достигается при его применении в дозе 2,5 мг

и методов профилактики тромбоза стента, т. к. вследствие этого осложнения, как правило, развивается ИМ, характеризующийся тяжелым течением и высокой летальностью. Согласно классификации Консорциума академических исследований, тромбозы стента разделяют по времени развития на ранние (до 30-х суток после имплантации), поздние (с 30-х суток до 1 года после имплантации) и очень поздние (более 1 года после имплантации), а также по

РИСУНОК 13. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: эффективность ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки



Mega JL et al. N Engl J Med, 2012, 366(1): 9-19.

2 р/сут у больных ИМ с подъемом сегмента ST и повышенным уровнем кардиоспецифических биомаркеров [15].

Влияние ривароксабана на риск тромбоза стента у больных, перенесших ОКС

Все более широкое применение в практике интервенционной стратегии лечения больных с ОКС делает весьма актуальным поиск средств

степени определенности — на определенные, вероятные и возможные [16]. Определенным считают тромбоз стента при наличии ангиографического или патологоанатомического подтверждения. Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока в месте имплантации стента, на 5 мм проксимальнее или дистальнее области стентирования по шкале TIMI, считается достаточным, если сочетается хотя бы с одним из следующих критериев: возобновле-

РИСУНОК 14. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: сравнительная оценка эффективности и безопасности применения различных доз ривароксабана

События в среднем за 13 месяцев	Ривароксабан 2,5 мг × 2 раза в сут		Ривароксабан 5 мг × 2 раза в сут	
	Δ OP (mITT)	p	Δ OP (mITT)	p
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	- 16%	0,02	- 15%	0,03
• сердечно-сосудистая смерть	- 34%	0,002	- 6%	0,63
• ИМ	- 10%	0,27	- 21%	0,02
• инсульт	+ 13%	0,56	+ 34%	0,15
Тромбоз стента	- 35%	0,02	- 27%	0,08
Большие кровотечения по TIMI, не связанные с КШ	× 3,46	<0,001	× 4,47	<0,001
Внутричерепные кровотечения	× 2,83	0,04	× 3,74	0,005
Смертельные кровотечения	- 33%	0,47	× 1,72	0,20
Общая смертность	- 32%	0,002	- 5%	0,66

Mega JL et al. N Engl J Med, 2012, 366(1): 9-19.

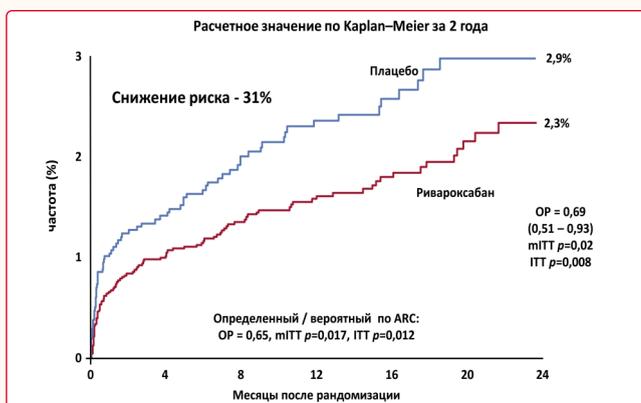
нием симптомов острой ишемии в покое, появлением новых ишемических изменений ЭКГ, повышением и последующим снижением био-

маркеров некроза миокарда. Патологоанатомическое подтверждение подразумевает обнаружение недавнего тромбоза стента при аутопсии или исследовании тка-

ни, извлеченной из артерии при тромбэктомии. Критериями диагностики вероятного тромбоза стента являются: любой необъяснимый летальный исход в течение первых 30 суток после ЧКВ, ИМ в бассейне стентированной артерии при отсутствии других причин его развития. Возможный тромбоз стента предполагается в случае любого необъяснимого летального исхода по истечении 30 суток после стентирования.

В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 анализирова-

РИСУНОК 15. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота тромбоза стента*



* Определенные, вероятные, возможные — по классификации Academic Research Consortium.

Mega JL et al. Lancet, 2009, 374(9683): 29-38.

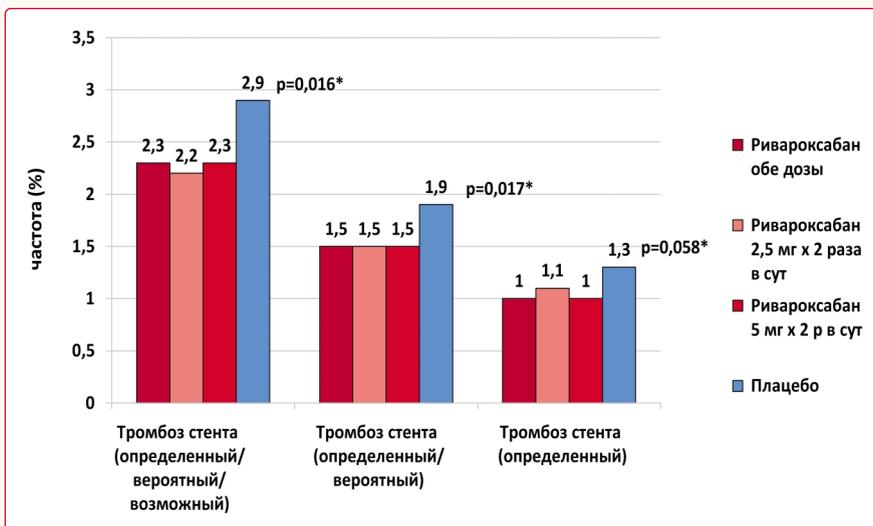
лось влияние терапии ривароксабаном на риск тромбоза стента [17]. ЧКВ со стентированием было выполнено 9 631 больному (63% от общего количества включенных в исследование пациентов). У больных, получавших ривароксабан, частота тромбозов стента оказалась достоверно — на 31% — меньше, чем в группе плацебо (рис. 15). Анализ изменений риска тромбоза стента в зависимости от степени его определенности показал, что прием ривароксабана достоверно снижает риск совокупности определенных, вероятных и возможных тромбозов, а также совокупности определенных и вероятных тромбозов. Снижение риска только определенных тромбозов стента на фоне терапии ривароксабаном по сравнению с плацебо оказалось на грани статистической достоверности (рис. 16). При оценке эффективности двух доз ривароксабана выяснилось,

что применение препарата в дозе 2,5 мг 2 р/сут, по сравнению с плацебо, достоверно снижает риск совокупности определенных, вероятных и возможных тромбозов, а также совокупности определенных и вероятных тромбозов стента. Снижение риска только определенных тромбозов стента было статистически незначимым. На фоне применения ривароксабана в дозе 5 мг 2 р/сут снижение риска различных по степени определенности тромбозов стента (даже совокупности определенных, вероятных и возможных) не достигало статистической достоверности (рис. 17).

Место ривароксабана в рекомендациях по лечению больных с ОКС

Итак, в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании

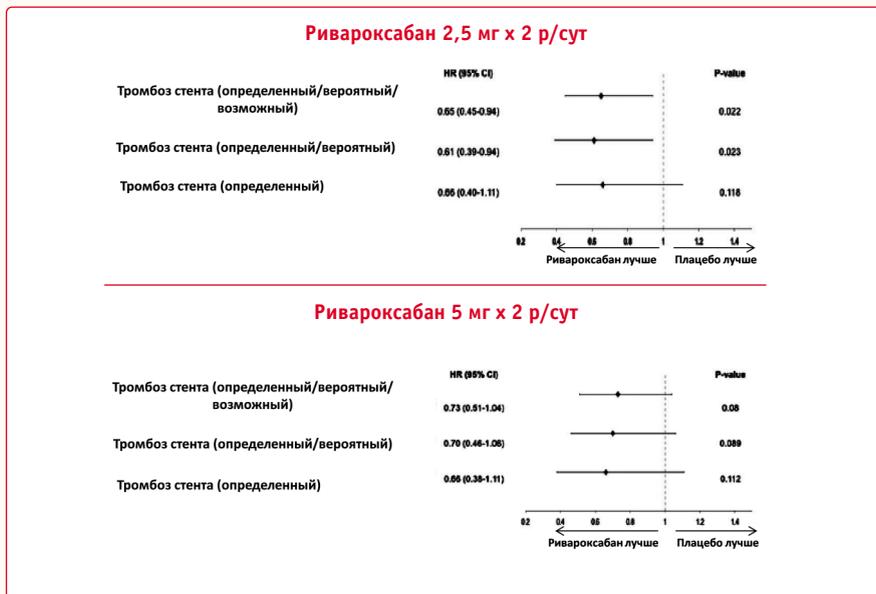
РИСУНОК 16. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота тромбоза стента различной степени определенности



* Достоверность различий между группами больных, получавших ривароксабан (обе дозы) и плацебо.

Gibson CM et al. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4): 286-290.

РИСУНОК 17. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота тромбоза стента различной степени определенности в зависимости от дозы ривароксабана по сравнению с плацебо



Gibson CM et al. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4): 286-290.

ATLAS ACS 2-TIMI 51 было показано, что польза от применения ривароксабана в очень низкой дозе в течение продолжительного времени после развития ОКС у пациентов без повышенного риска кровотечений значительно превосходит вероятность негативных последствий терапии. Позиция ривароксабана в современных рекомендациях по медицинской помощи больным с ОКС выглядит следующим образом.

Рекомендации Европейского общества кардиологов по медицинской помощи больным ИМ с подъемом сегмента ST 2012 г. [18]: «У избранных пациентов, принимающих аспирин и клопидогрел и имеющих низкий риск кровотечения, может быть рассмотрено назначение ривароксабана в низкой дозе 2,5 мг 2 р/сут (класс IIb, уровень доказанности B)».

Рекомендации Европейского общества кардиологов по медицинской помощи больным с ОКС без подъема сегмента ST 2015 г. [19]: «У больных ИМ без подъема сегмента ST, без инсульта и транзиторной ишемической атаки в анамнезе с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечений, принимающих аспирин и клопидогрел, после завершения парентерального введения антикоагулянтов может быть рассмотрено назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день (класс IIb, уровень доказанности B)».

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества кардиоторакальных хирургов по реваскуляризации миокарда 2014 г.: «У избранных пациентов, которым выполнено ЧКВ по поводу ОКС, принимающих аспирин и клопидогрел и имеющих

низкий риск кровотечения, может быть рассмотрено назначение ривароксабана в низкой дозе 2,5 мг 2 раза в день (класс IIb, уровень доказанности B)» [20].

Российские рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы 2014 г.: «Один из вариантов ведения больных после ИМ с подъемом сегмента ST (с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и низким риском кровотечения) независимо от вида и метода реперфузионного лечения предусматривает одновременное использование АСК, клопидогрела и перорального антикоагулянта — прямого ингибитора Ха-фактора ривароксабана в низкой дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в течение длительного времени (доказанность: класс IIb, уровень B)». Авторы рекомендаций отмечают, что ривароксабан может назначаться после окончания парентерального введения антикоагулянтов на срок до двух лет с целью снижения риска ишемических событий, включая тромбоз стента и смерть. Комбинация ривароксабана с тикагрелором и прасутрелором не изучена, поэтому включение этих препаратов в состав

двойной антитромбоцитарной терапии, дополнительно к которой назначается ривароксабан, не рекомендуется [21].

Таким образом, в настоящее время ривароксабан — это единственный пероральный антикоагулянт, рекомендованный экспертами для длительного применения у больных, перенесших ОКС, в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией. Препарат не рекомендуется для рутинного применения. К числу факторов, которые могут рассматриваться как основание для назначения ривароксабана, следует в первую очередь отнести повторный ИМ (в особенности у пациентов, перенесших ранее процедуры реваскуляризации миокарда), ОКС с повышением кардиоспецифических биомаркеров, неполную реваскуляризацию миокарда, стенокардию или безболевою ишемию миокарда при отсутствии возможности выполнения ЧКВ. Перед назначением ривароксабана необходимо тщательно взвесить пользу и риск дополнительного воздействия на свертывающую систему крови у конкретного пациента.



ИСТОЧНИКИ

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345:494-502.
2. 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.
3. Fox KA, 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(22): 2755-2764.
4. Lahoud R, Howe M, Krishnan SM et al. Effect of use of combination evidence-based medical therapy after acute coronary syndromes on long-term outcomes. *Am J Cardiol*, 2012, 109(2): 159-164.
5. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*, 1994, 90: 61-68.
6. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood*, 2003, 102(8): 2731-2735.
7. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347(13): 969-974.

8. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 160S-198S.
9. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al. Oral xime-lagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362(9386): 789-797.
10. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011, 32(22): 2781-2789.
11. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*, 2009, 119(22): 2877-2885.
12. Hess CN, James S, Lopez RD et al. Apixaban Plus Mono versus Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes: Insights from the APPRAISE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(7): 777-787.
13. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009, 374(9683): 29-38.
14. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9-19.
15. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(18): 1853-1859.
16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007, 115(17): 2344-2351.
17. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J et al. Reduction of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 286-290.
18. Steg PhG, James SR, 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.
19. 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.
20. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.
21. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М., 2014.

Ксарелто® снижает риск смерти¹ у пациентов после ИМ*

Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в день в комбинации со стандартной антиагрегантной терапией** после ИМ*¹ на фоне синусового ритма

-  На 45% снижает риск СС смерти¹
-  На 20% снижает риск СС смерти / инфаркта / инсульта¹
-  На 35% снижает риск тромбоза стента^{2,б}
-  Не увеличивает частоту фатальных кровотечений, в т.ч. фатальных внутричерепных¹

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагопиридином – клопидогрелем или тиклопидином.

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, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса B и C по классификации Чайлд-Пью; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется к применению у данной категории пациентов; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энноксарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апикабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: – при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесен-

ной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе) – при лечении пациентов почечной недостаточностью средней степени тяжести (30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); – 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 они имеют повышенный риск кровотечения; – у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противоривароксиными препаратами азоловой группы (например, итеконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противориварокси препарат фулуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); – пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противоривароксиными препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. В связи с фармакологическим механизмом действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышенным риском скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск кровотечения может быть повышенным в таких группах пациентов, как, например, пациенты с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или принимающих сопутствующие лекарственные препараты, оказывающие влияние на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая смертельные исходы) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии,

наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боли в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемии (включая соответствующие лабораторные показатели), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), поражение почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови), носовое кровотечение, кровохарканье, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзима, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробнее информация содержится в инструкции по применению.

ОКС – острый коронарный синдром.

** в комбинации с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) или АСК + клопидогрел; СС – сердечно-сосудистая; ИМ – инфаркт миокарда.

^б Тромбоз стента подтвержденные или вероятные (согласно определением ARC – Academic Research Consortium).

1. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, et al. Rivaroxaban in patients after an acute coronary syndrome with cardiac biomarker elevation (with or without prior stroke or TIA): Insights from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial. P5518, ESC CONGRESS 2014.

2. Gibson CM. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2-TIMI 51. J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 23; 62(4): 286–90.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

А.Д. ЭРЛИХ, д.м.н., Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана, г. Москва

Статья посвящена проблемам приверженности к использованию двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В материале представлено описание основных положений современных руководств об использовании ДАТ при ОКС, в том числе и тех, которые были выпущены Американской ассоциацией сердца в 2016 г. В этом документе, как и в предыдущих, подтверждается необходимость длительного — до 12 месяцев — приема ДАТ после любого типа ОКС. Помимо этого, описаны риски от преждевременного прекращения ДАТ, связанные с повышением вероятности развития тромбоза стента, а также смертельных исходов. Отдельные разделы посвящены наиболее частым причинам преждевременного прекращения ДАТ — хирургическим вмешательствам, кровотечениям, а также, отдельно для тикагрелора, одышки. Описаны критерии, которые надо учитывать при предоперационной оценке риска геморрагических и ишемических осложнений у пациентов, принимающих ДАТ. Указано, что в случае развития кровотечений отмена ДАТ должна проводиться лишь в том случае, если кровотечение отвечает критериям крупного. При этом показано, что очень важно даже после крупного кровотечения постараться возобновить ДАТ, так как есть данные, свидетельствующие, что недолгая (7—14 дней) отмена антитромбоцитарного лечения может быть относительно безопасна. В отношении возможной одышки, связанной с приемом тикагрелора показано, что это осложнение крайне редко бывает таким выраженным, что требует отмены препарата. Поэтому для уменьшения риска ишемических осложнений необходимо тщательно исключить иные причины одышки, вероятность которых у пациентов с ОКС значительно выше.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: двойная антитромбоцитарная терапия, приверженность, острый коронарный синдром, тикагрелор, кровотечения

Современные клинические руководства по лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) указывают, что одновременное использование одновременно двух препаратов, подавляющих активность тромбоцитов, является обязательным для большинства пациентов. Такой подход, известный как двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), ввиду схожести механизмов развития заболевания, должен использоваться как при ОКС с подъемом ST (ОКСпST), так и при ОКС без подъемов ST (ОКСбпST). И в том и в другом случае ДАТ должна использоваться в виде соче-

тания ацетилсалициловой кислоты (АСК) с одним из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел). Причем для России, где прасугрел не зарегистрирован, наиболее предпочтительным в качестве ДАТ является сочетание АСК с тикагрелором, который по эффективности превзошел клопидогрел в клиническом исследовании PLATO [1].

Современные положения о ДАТ. Результаты имеющихся клинических исследований в отношении использования ДАТ позволяют уверенно считать, что непрерывная ДАТ длительное время после ОКСЮ, а именно на протяжении 12

месяцев, связана с уменьшением частоты развития нового инфаркта, инсульта и случаев сердечно-сосудистой смерти. Такое длительное мощное подавление активности тромбоцитов необходимо в связи с тем, что даже после развившегося коронарного тромбоза, ставшего причиной ОКС, вероятность повторного тромбоза вовсе не уменьшается, а сохраняется долгое время. Данные многих наблюдательных исследований показывают, что частота накопления новых ишемических осложнений после ОКС не уменьшается в течение не только месяцев, но и лет [2, 3]. Кроме того, важно понимать, что проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и стентирование при ОКС вовсе не защищают от новых внутрикоронарных катастроф, а повторные тромбозы с одинаковой частотой возникают как в месте стентирования, так и в других участках коронарного русла [4].

В связи с этим очень важно не только назначить ДАТ пациенту с ОКС, но и сделать все возможное, чтобы использование АСК и тикагрелора было продолжено необходимое время. При этом врачи должны не только понимать пользу от ДАТ и знать о возможных геморрагических рисках, но и уметь их правильно оценивать.

Важные положения, касающиеся использования ДАТ, были сформулированы в руководствах американских Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов 2016 г. [5]:

- Усиление антитромбоцитарной терапии добавлением ингибиторов P2Y₁₂ к АСК, а также продление ДАТ закономерно приводит к противоречию между снижением частоты ишемических осложнений и увеличением риска кровотечений. Принятие решения о назначении ДАТ и ее длительности должно происходить с учетом соотношения риск/польза; следует учитывать мнение пациента.

- Более короткий курс ДАТ показан пациентам с меньшим риском ишемических событий и большей вероятностью кровотечений, про-

дленный курс ДАТ — пациентам с высоким риском тромботических и низким риском геморрагических осложнений.

- Предыдущие рекомендации о длительности ДАТ у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием основывались на данных, полученных у пациентов со стентами первого поколения, которые уже практически не используются в клинической практике. У стентов нового поколения лучше профиль безопасности, и после их имплантации реже развивается тромбоз стента.

- Длительность ДАТ одинакова у пациентов со всеми типами ОКС.

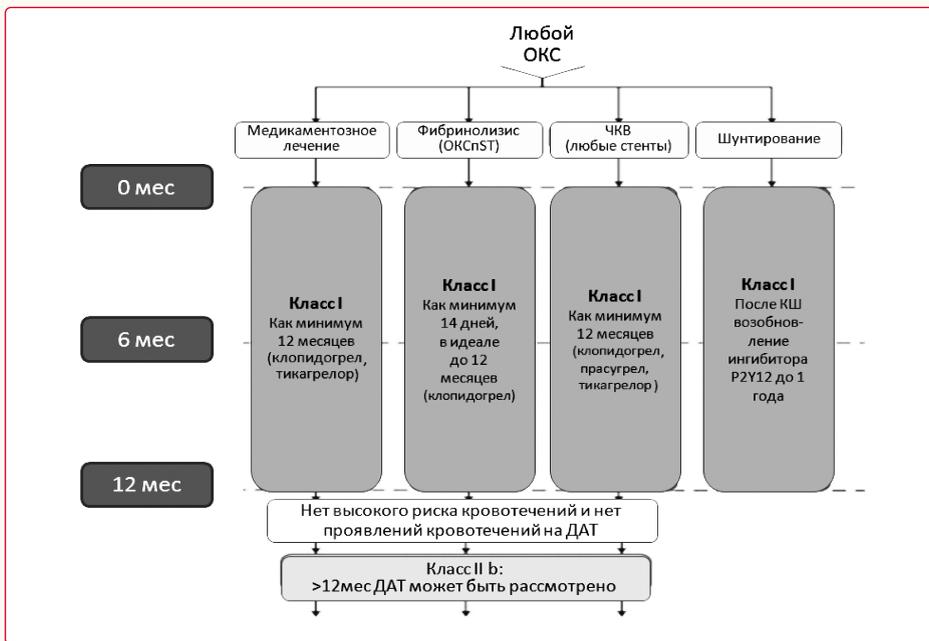
- В большинстве клинических ситуаций рекомендации класса I даны для длительности ДАТ 6–12 месяцев; рекомендации класса IIb сформулированы для продленной, более 6–12 месяцев ДАТ.

- Под длительностью ДАТ подразумевают прием ингибиторов P2Y₁₂. АСК пациенты с ИБС должны принимать постоянно.

- Более низкая доза АСК в рамках ДАТ ассоциирована с меньшей частотой кровотечений и сходной частотой ишемических событий. Поэтому в рамках ДАТ рекомендована доза АСК 81 мг (75–100 мг).

Риск от преждевременного прекращения ДАТ. Связь преждевременного прекращения ДАТ с неблагоприятным течением заболевания продемонстрирована во многих исследованиях. Так, например, в работе R. Rossini и соавт. [6] у 1358 последовательно госпитализированных пациентов, которым был установлен коронарный стент с лекарственным покрытием, прекращение ДАТ в срок < 12 месяцев было связано с большей частотой всех случаев смерти и случаев сердечно-сосудистой смерти по сравнению с теми, кто принимал ДАТ 12 месяцев: 13,4% vs. 4,7% (p < 0,001) и 5,0% vs. 1,2% (p = 0,007) соответственно. В этой работе причинами преждевременного прекращения ДАТ стало выполне-

РИСУНОК 1. Алгоритм длительности использования ДАТ после ОКС (руководства американских Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов). Адаптировано из [5]



ние хирургической операции (34,5%), кровотечение (21,0%), решение врача (17,6%), вмешательство дантиста (7,6%), экономические причины (5,9%), прием антикоагулянтов (5,0%).

Важность приверженности к продолжительной ДАТ была показана в регистре PARIS, в который было включено 5 018 пациентов после успешного ЧКВ (планового и после ОКС) в 15 центрах США и Европы [7]. Авторами были выделены три вида прекращения ДАТ: 1) плановое по решению врача (discontinuation); 2) прерывание (interruption) на срок не более 14 дней, например, для выполнения хирургической операции; 3) «обрывание» (disruption), т. е. полное прекращение ДАТ из-за низкой приверженности, кровотечения или по другой причине. За 2 года наблюдения 40,8% пациентов планово прекратили ДАТ, 14,4% прерывали ДАТ на короткое время, а 10,5% оборвали ДАТ. Резуль-

таты регистра PARIS показали, что преждевременное «обрывание» ДАТ было связано с достоверно большим риском развития суммы неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, новый ИМ, срочная реваскуляризация) — (ОР 1,50; 95ДИ 1,14–1,97; $p = 0,004$). Эта связь была связана в первую очередь с «обрыванием» ДАТ в первые 7 дней после ЧКВ (ОР 7,04; 95ДИ 3,31–14,95; $p < 0,001$). Однако приостановка ДАТ на короткий срок не повышала риск объединенных неблагоприятных событий (ОР 1,41; 95ДИ 0,94–2,12; $p = 0,10$). Преждевременное «обрывание» ДАТ также было связано с достоверно более высоким риском развития нового ИМ (ОР 2,95; 95ДИ 1,99–4,38; $p < 0,001$).

Таким образом, совершенно очевидным кажется тот факт, что преждевременное прекращение ДАТ ассоциировано с высоким риском

неблагоприятных событий и плохим прогнозом. Чтобы усилить приверженность к ДАТ и, таким образом, уменьшить риски, очень важно понимать причины раннего прекращения ДАТ. В регистре PARIS, например, лишь примерно в 1/3 случаев в раннем прекращении ДАТ было виновато кровотечение, а почти в 2/3 случаев — низкая приверженность пациентов к лечению. Исследование R. Rossini и соавт., которое упоминалось выше, показало, что почти в 44% случаев прекращение ДАТ было обусловлено необходимостью выполнить хирургическую операцию или лечением у дантиста, в 21% случаев — кровотечением, в 18% — решением врача, еще в 6% — экономическими причинами, а в 5% — необходимостью принимать антикоагулянт.

Использование ДАТ перед хирургическими операциями. Необходимость отменять тикагрелор или клопидогрел за 5 дней до выполнения коронарного шунтирования оговорена в руководствах по лечению ОКС. Менее очевидным кажется подход к продлению ДАТ при некардиологических операциях. Понимая, что любое вмешательство на фоне ДАТ повышает риск кровотечения, а раннее прекращение ДАТ может повлечь за собой ишемические осложнения, совершенно очевидной кажется необходимость не выполнять плановые хирургические вмешательства после ОКС или коронарного стентирования как минимум в ближайшие 6 месяцев, а лучше 12 месяцев. Это подтверждают и данные крупного наблюдательного исследования >24 тыс. пациентов, подвергнутых некардиологической хирургической операции в американской клинике Мейо с 2006 по 2011 г. Показано, что частота сердечно-сосудистых и церебральных осложнений была выше у пациентов, подвергнутых в прошлом коронарному стентированию (3,7 vs. 1,5%; $p < 0,0001$), и что время от стентирования до операции <1 года было предиктором неблагоприятного исхода, а время >1 года с исходом связано не было [8].

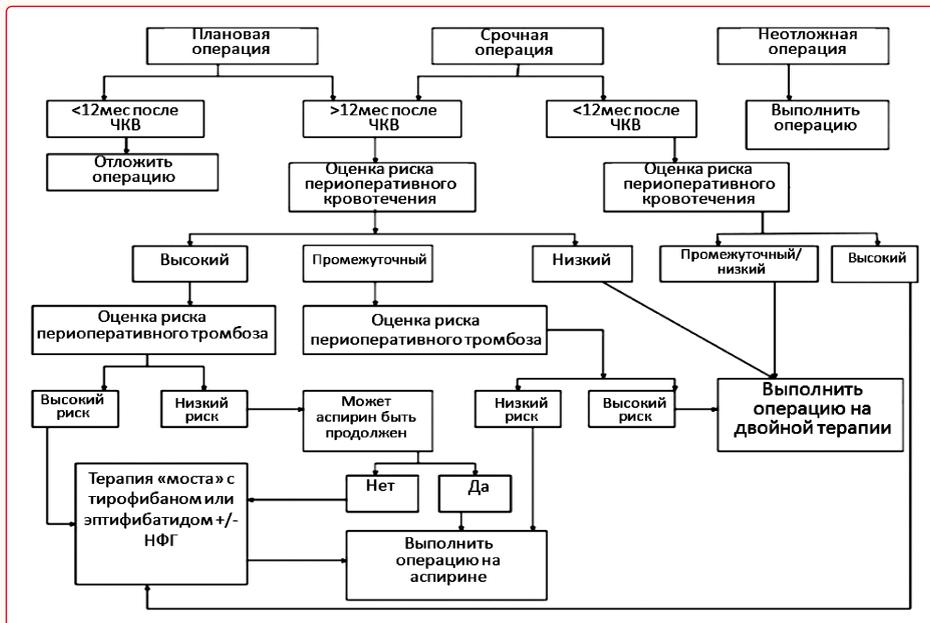
В связи с необходимостью соблюсти баланс между риском кровотечений и риском ишемических осложнений в вопросе об отмене/продлении ДАТ перед хирургическими операциями несомненно требуется дифференцированный подход. Понимая, что нет единого универсального рецепта, подходящего каждому пациенту, можно выбирать разные стратегии. Одной из наиболее оптимальных может считаться та, что была сформирована в работе G. Dimitrova и соавт. [9]. В схеме, представленной на *рисунке 2*, видно, что периоперационное ведение пациентов после стентирования зависит от типа вмешательства, времени, прошедшего после стентирования, а также оценки риска кровотечений и коронарных тромбозов.

Предлагается для принятия правильного решения об отмене/продлении ДАТ все оперативные вмешательства оценивать по степени периоперационного риска кровотечений и делить на вмешательства низкого, промежуточного и высокого риска.

К вмешательствам низкого риска кровотечений должны быть отнесены те операции, при которых не требуется гемотрансфузия. Это периферические, пластические, минимальные общехирургические операции, биопсии, малые ортопедические процедуры, малые ЛОР-вмешательства; эндоскопия, операции на передней глазной камере, удаление зуба и прочие операции на зубах. Проведение этих операций низкого риска не требует отмены или приостановки приема ДАТ.

К вмешательствам промежуточного риска кровотечений относятся те, при которых часто требуется или может потребоваться гемотрансфузия: операции на органах брюшной полости, сердечно-сосудистые операции, большие реконструктивные, ортопедические, ЛОР-операции; эндоскопические артрологические операции. Эти операции требуют индивидуально-го решения о периоперационной ДАТ: при нали-

РИСУНОК 2. Схема периоперативного подхода к ДАТ у пациентов после коронарного стентирования [9]



ции признаков высокого риска тромбоза ДАТ не должна быть прекращена, несмотря на риск кровотечений. У других пациентов необходимо тикагрелор и клопидогрел отменить за 5 дней до операции, а прием АСК продолжить. При этом очень важно помнить, что необходимо как можно скорее возобновить ДАТ после операции (идеально в первые 24 ч), начиная с нагрузочной дозы: тикагрелор 180 мг, клопидогрел 300–600 мг.

К вмешательствам высокого риска кровотечений относятся вмешательства на закрытых пространствах: внутричерепные неврологические процедуры, операции на спинномозговом канале, на задней камере глаза. Эти операции также требуют отмены тикагрелора или клопидогрела за 5 дней. Вопрос об отмене/продлении приема АСК должен решаться индивидуально в зависимости от степени риска тромбоза и вре-

мени, прошедшем от стентирования. При этом важно помнить, что даже через >12 месяцев после ЧКВ приостановление приема АСК может быть связано с повышением тромботического риска.

Оценка риска тромбоза также является непростой задачей, требующей часто индивидуального подхода. В руководствах американских Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов по периоперативной оценке при выполнении некардиологических операций определены признаки высокого риска тромбоза стента [10]:

- несколько стентов;
- стент в бифуркационном поражении;
- стент в стволе левой коронарной артерии;
- пересекающиеся стенты;
- стент в стенке;
- малый диаметр стентированной артерии;
- стент в венозном шунте;

- стентирование хронической окклюзии;
- окклюзия/тромбоз стента в прошлом;
- сопутствующие заболевания (диабет, низкая фракция выброса левого желудочка, тяжелая дисфункция почек, онкологическое заболевание, пожилой возраст, резистентность к антитромбоцитарным препаратам).

Наличие одного, а тем более нескольких этих признаков говорит о том, что в решении о периперативном приеме ДАТ желательно скорее не отменять комбинированное антагрегантное лечение.

Кровотечение на фоне ДАТ. Есть много доказательств того, что у пациентов после ОКС развитие кровотечения связано с более высоким риском неблагоприятного течения заболевания. При этом необходимо помнить, что не всякое кровотечение опасно. Так, например, при анализе данных исследования CURE было показано, что после ОКСбпСТ только жизнеугрожающие и крупные кровотечения были связаны с большей смертностью, тогда как исходы у пациентов с легким кровотечением и без кровотечений не отличались [11]. При этом у пациентов, получающих ДАТ, даже минимальные кровотечения являются причиной беспокойства и снижения качества жизни [18] и нередко приводят к неоправданной отмене важного лечения. Именно такой нерациональный подход ДАТ во время кровотечения может стать причиной потенциального ухудшения прогноза у пациентов после ОКС.

Говоря о том, каким должен быть подход к ДАТ во время кровотечения, можно сформулировать четыре правила:

- 1) прежде всего, при развитии любого кровотечения надо оценить его тяжесть;
- 2) отменить/приостановить ДАТ нужно только при наличии признаков крупного кровотечения;
- 3) после отмены ДАТ из-за кровотечения надо стремиться как можно скорее вернуться к ис-

пользованию ДАТ, особенно в ранние сроки после ОКС;

4) замена тикагрелора на клопидогрел из-за развившегося кровотечения нерациональна.

Оценка тяжести кровотечения может строиться на основании нескольких специально разработанных подходов (например, с использованием шкал TIMI, GUSTO или др.). Среди всех систем оценки тяжести кровотечения наиболее рациональной для использования представляется шкала BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [12]. Критерии шкалы BARC представлены на *рисунке 3*. Кровотечения типа 1 и 2 по шкале BARC считаются легкими (малыми), а кровотечения типа 3, 4 и 5 — тяжелыми (крупными). То есть приостановка/отмена ДАТ целесообразна лишь в случае появления кровотечения, соответствующего типу 3—5 по BARC.

Но даже при развитии крупного кровотечения прекращение ДАТ в большинстве случаев должно быть временной, особенно тогда, когда развившееся кровотечение имеет явный источник, который может быть ликвидирован. Например, это в полной мере можно отнести к кровотечениям из острых язв желудка и 12-перстной кишки (быстрая эрадикация значительно уменьшает риск последующих кровотечений), геморроидальных кровотечений, носовых или кровотечений из-за мочекаменной болезни (в этих случаях также источник часто может быть ликвидирован). Чем ближе по времени к ОКС развилось кровотечение и чем выше риск тромботических осложнений, тем скорее после остановки кровотечения должна быть возобновлена ДАТ.

Есть данные, свидетельствующие об относительной безопасности короткого прекращения ДАТ: так, в работе I. Ferriera-Gonzalez и соавт. прекращение приема ДАТ в среднем на 7 дней в течение первого года после установки стента, выделяющего лекарство, не было предиктором

РИСУНОК 3. Критерии тяжести кровотечений по шкале BARC [12]

Тип 0	Нет кровотечений
Тип 1	Кровотечения, не воздействующие на пациента, не заставляющие проводить внеплановые исследования, не требующие госпитализации или обращения к медикам, которые могут прекратиться самостоятельно или после медикаментозных воздействий пациента без обращения к медработникам
Тип 2	Любой необычный явный признак геморрагии (например, кровотечение, более ожидаемое для клинической ситуации, включая те, которые обнаруживаются лишь методами визуализации), которые не соответствуют критериям типов 3, 4 или 5, но соответствуют как минимум одному из следующих критериев: 1) требует нехирургического вмешательства медицинских работников; 2) приводит к госпитализации или усилению лечения; 3) быстрой оценки
Тип 3а	Явное кровотечение + снижение Hb на 30—40 г/л. Любая гемотрансфузия, связанная с кровотечением
Тип 3б	Явное кровотечение + снижение Hb на 50 г/л и более. Сердечная тампонада. Кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства (за исключением десневого/носового/кожного/геморроидального кровотечений)
Тип 3с	Внутричерепное (за исключением микрогеморрагий или геморрагической трансформации инсульта)
Тип 4	Кровотечение, связанное с коронарным шунтированием
Тип 5	Фатальное кровотечение

больших сердечно-сосудистых осложнений [13]. Безопасность короткого (<14 дней) перерыва в ДАТ была также показана в регистре PARIS.

При возобновлении ДАТ после кровотечения нет необходимости переходить с тикагрелора на клопидогрел, так как нет достаточных оснований утверждать, что один препарат безопаснее другого. В исследовании PLATO не было получено значимых различий между группами пациентов, принимавших и тикагрелор, и клопидогрел, по частоте любых крупных кровотечений, а главное — по частоте фатальных и жизнеугрожающих кровотечений [1].

Данные наблюдательных исследований также показывают, что в сравнении с клопидогрелом тикагрелор не является более опасным в отношении развития кровотечений. Например, в шведском регистре SWEDHEART выявлено,

что после острого ИМ частота суммы неблагоприятных событий (смерть, ИМ, инсульт) через 24 месяца у пациентов, принимавших тикагрелор, была 11,7%, а у принимавших клопидогрел — 22,3%, а частота кровотечений, потребовавших госпитализации, была сравнимой — 5,5 и 5,2% соответственно [14].

Не было выявлено различий между тикагрелором и клопидогрелом по частоте кровотечений, развившихся через 6 месяцев от начала ОКС, в российском регистре РЕКОРД-3. Частота кровотечений (серьезных, по мнению пациентов) была 0,9% как для тикагрелора, так и для клопидогрела (данные пока не опубликованы).

Тикагрелор и одышка. Значение одышки как причины раннего прекращения приема тикагрелора также кажется несколько преувеличенной. Действительно, в исследовании PLATO

одышка чаще беспокоила пациентов, принимавших тикагрелор (13,8% vs. 7,8%), но лишь у 0,4% пациентов в группе тикагрелора против 0,2% в группе клопидогрела одышка была расценена как тяжелая. И лишь менее чем в 1% пришлось прекратить прием тикагрелора из-за одышки [15].

В клиническом исследовании PEGASUS-TIMI-54 наиболее частыми причинами отмены тикагрелора были кровотечения — 7,8, 6,2 и 1,5% для доз 180 мг, 120 мг/сут и плацебо соответственно и одышка — 6,5, 4,6 и 0,8% для доз 180 мг, 120 мг в сутки и плацебо соответственно. При этом в 86% случаев отмены тикагрелора как из-за кровотечения, так и из-за одышки эти нежелательные явления не были серьезными [16]. То есть в подавляющем большинстве случаев показания к отмене тикагрелора ничем не оправданы.

С учетом того, что прием тикагрелора связан с лучшими краткосрочными и отдаленными исходами, обязательная задача врача в случае появления у пациентов жалоб на одышку — разобраться, насколько она связана или не связана с тикагрелором. Это позволит не допустить необоснованной отмены препарата. У пациента с ОКС одышка в подавляющем большинстве случаев связана с появлением или усугублением

признаков сердечной недостаточности и/или бронхообструкции. Типичная для этого аускультативная картина, а также приступы внезапной одышки по ночам, связь одышки с нагрузкой и/или болями в груди указывает на то, что она, скорее всего, не связана с тикагрелором. Но даже при исключении других причин одышки, когда ее связь с тикагрелором кажется высокой, не следует стремиться немедленно отменить препарат, так как известно, что спустя 3–5 дней сами собой разрешаются причины появления одышки от тикагрелора, и его отмена может больше не потребоваться.

Таким образом, в заключение нужно сказать, что приверженность пациентов к любому лечению, а к ДАТ особенно, базируется на приверженности к лечению его врача.

Спокойный и взвешенный подход врача, способного охарактеризовать одышку, оценить степень тяжести кровотечения, взвесить периперационные риски и объяснить пациенту все особенности лечения, а также важность продолжения ДАТ, особенно в сочетании АСК с тикагрелором, является одним из краеугольных камней правильного лечения и, несомненно, поможет улучшить результаты лечения.



ИСТОЧНИКИ

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
- 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.
- Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, Sumitsuji S, Kawano S, Ueda Y, Hamasaki T, Sato H, Nanto S, Hori M, Komuro I. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J*. 2013, 77(2): 439-46.
- Stone GW, Machara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011 Jan 20, 364(3): 226-35.

5. 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 SC Jr. 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 Sep 6, 134(10): e123-55. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
6. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Nijaradze T, Romano M, Lortkipanidze N, Cicorella N, Biondi Zoccai G, Sirbu V, Izzo A, Guagliumi G, Valsecchi O, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol*, 2011 Jan 15, 107(2): 186-94.
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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61720-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61720-1).
8. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, Lennon RJ, Thomsen KM, Wood DL, Zijlstra F, Frye RL, Holmes DR Jr Perioperative Cardiovascular Risk of Prior Coronary Stent Implantation Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2016 Mar, 67(9): 1038-49.
9. Dimitrova G, Tulman DB, Bergese SD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 2012, 4(3): 153-67.
10. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*, 2007 Oct 23, 116(17): 1971-96.
11. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2006 Aug 22, 114(8): 774-82.
12. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, Temple RJ. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report The Food and Drug Administration Perspective. *Circulation*, 2011, 123: 2664-2665.
13. Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Permyer-Miralda G, Garcia-Del Blanco B, Marti G, Cascant P, Masotti-Centol M, Carrillo X, Mauri J, Batalla N, Larrousse E, Marti E, Serra A, Rumoroso JR, Ruiz-Salmeron R, de la Torre JM, Cequier A, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Marti-Yuste V, Sabat M, Garcia-Dorado D. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year. *J Am Coll Cardiol*, 2012 Oct 9, 60(15): 1333-9.
14. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D, Wallentin L, James SK, Jernberg T. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*, 2016, 37(44): 3335-3342.
15. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*, 2011 Dec, 32(23): 2945-53.
16. Bonaca MP, Bhatt DL, Ophuis TO, Steg PG, Storey R, Cohen M, Kuder J, Im K, Magnani G, Budaj A, Theroux P, Hamm C, Spinar J, Kiss RG, Dalby AJ, Medina FA, Kontny F, Aylward FE, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(4): 425-432.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА

П.С. ЛАГУТА, к.м.н., Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ

Профилактика инсульта остается одной из важнейших медицинских проблем. Ацетилсалициловая кислота (АСК) является единственным антитромботическим препаратом, применяемым с целью первичной и вторичной профилактики атеротромботического инсульта. Серьезным и труднопреодолимым ограничением к проведению активной антитромботической терапии при ишемическом инсульте является риск развития геморрагических осложнений, прежде всего внутричерепных кровоизлияний. При первичной профилактике инсульта у лиц без клинических проявлений атеросклероза особенно важно соотнести предполагаемую пользу и возможный риск от назначения АСК. Комбинация АСК с другими антитромбоцитарными препаратами (дипиридамолом, клопидогрелом) может принести дополнительную пользу у некоторых больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетилсалициловая кислота, инсульт, первичная профилактика, вторичная профилактика

Инсульт остается одной из основных причин смерти и приобретенной нетрудоспособности во всем мире, занимая по этим показателям второе и первое место соответственно. Частота инсульта за последние 4 десятилетия заметно снизилась (на 42%) в экономически развитых странах мира и повысилась более чем на 100% в мало-развитых и развивающихся странах, на долю которых в настоящее время приходится более 85% всех случаев смерти от инсульта [1]. В России ежегодно около 450 000 человек переносят инсульт, при этом смертность от данного заболевания остается одной из самых высоких в мире, в несколько раз превышает аналогичную в США и Западной Европе [2]. Треть больных с инсультом умирает в острый период, и еще 12–15% — к концу первого го-

да. Инсульт является и важнейшей медико-социальной проблемой: 26% больных остаются до конца жизни глубокими инвалидами, 46% имеют когнитивные нарушения и только около 10–20% возвращаются к трудовой деятельности [3].

Важно отметить, что часто перенесенный инсульт представляет собой первый и единственный эпизод. Так, в США ежегодно из 795 000 регистрируемых случаев инсульта более 610 000 (76%) являются первичными [3]. Необходимость предотвращения именно первого эпизода, который часто приводит к фатальному исходу или к стойкой инвалидизации либо требует проведения интенсивного и дорогостоящего медикаментозного лечения, представляется более чем очевидной. Международное исследование InterStroke, проведенное в 22

странах мира, выявило 10 потенциально модифицируемых факторов риска, совместно ассоциированных с 90%-ным риском инсульта [4]. Коррекция таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, сахарный диабет (СД), гиперлипидемия, малоподвижный образ жизни, алкоголизм, стресс, депрессия, остается важным направлением как первичной, так и вторичной профилактики инсульта. Внедрение в клиническую практику ведения больных с инсультом антитромботических препаратов позволило добиться определенных успехов в профилактике и лечении данного заболевания за последние десятилетия. Инсульт не является однородным заболеванием. В 80% случаев инсульт носит ишемический характер вследствие окклюзииносящей артерии и в 20% геморрагический (интрацеребральный или субарахноидальный) — из-за ее разрыва. Очевидно, что назначение антитромботических препаратов показано только при ишемическом инсульте, однако риск внутричерепных кровоизлияний служит одним из основных препятствий к проведению данной терапии. Выбор антитромботических препаратов определяется вероятной причиной развития ишемического инсульта — атеротромбозом или эмболией (как правило, вследствие наличия мерцательной аритмии). При эмбологенной природе инсульта безусловное предпочтение отдается оральным антикоагулянтам, в то время как назначение антитромботических препаратов показано при атеротромбозе. АСК (ацетилсалициловая кислота) на сегодняшний день остается наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена многочисленными контролируруемыми исследованиями и метаанализами. В этом обзоре хотелось бы обсудить как вопросы применения АСК при вторичной профила-

ктике инсульта, так и целесообразность его назначения при первичной профилактике у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

АСК — единственный из антитромботических препаратов, который изучался в крупномасштабных исследованиях по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В 2009 г. Международной группой по изучению испытаний антитромботических препаратов был проведен метаанализ, в котором сравнивалась эффективность назначения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [5]. Для анализа было отобрано шесть крупных контролируемых исследований по первичной профилактике, включивших 95 000 пациентов низкого/среднего риска развития сосудистых осложнений (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Primary Prevention Project, Women's Health Study) [6–11]. Исследований по вторичной профилактике было 16 (6 исследований у перенесших инфаркт миокарда — ИМ, 10 — инсульт/транзиторную ишемическую атаку — ТИА), и они охватывали 17 000 больных высокого риска. Снижение риска сосудистых событий на терапии АСК в исследованиях по первичной профилактике составило 12%, что было достоверно ($p = 0,0001$) (табл. 1). Однако в абсолютных цифрах эта разница выглядела следующим образом: 1 671 событие у принимавших АСК (0,51% в год) против 1 883 событий в группе контроля (0,57% в год). Для сравнения: в исследованиях по вторичной профилактике 19%-ное снижение риска сосудистых событий на фоне применения АСК сопровождалось разницей в абсолютных значениях 6,7% и 8,2%

ТАБЛИЦА 1. Сравнение относительного и абсолютного эффекта АСК в исследованиях по первичной и вторичной профилактике [5]

	Количество событий (АСК vs контроль)		Отношение рисков (АСК vs контроль)		Разница абсолютного риска (% в год)	
	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Первичная профилактика	Вторичная профилактика
Основные коронарные события	934 vs 1 115	995 vs 1 214	0,82	0,80	-0,06	-1,00
Нефатальный ИМ	596 vs 756	357 vs 505	0,77	0,69	-0,05	-0,66
Смерть от ИБС	372 vs 393	614 vs 696	0,95	0,87	-0,01	-0,34
Инсульт	655 vs 682	480 vs 580	0,95	0,81	-0,01	-0,46
Геморрагический	116 vs 89	36 vs 19	1,32	1,67	0,01	-
Ишемический	317 vs 367	140 vs 176	0,86	0,78	-0,02	-
Неизвестной этиологии	222 vs 226	304 vs 385	0,97	0,77	-0,001	-
Сосудистая смерть	619 vs 637	825 vs 896	0,97	0,91	-0,01	-0,29
Все сосудистые события	1 671 vs 1 883 0,51 vs 0,57% в год	1 505 vs 1 801 6,7 vs 8,2% в год	0,88	0,81	-0,07	-1,49
Большие экстракраниальные кровотечения	335 vs 219	23 vs 6	1,54	2,69	0,03	-

($p < 0,0001$) в год среди получавших и не получавших препарат.

В исследованиях по первичной профилактике уменьшение числа основных коронарных событий (все случаи ИМ, смерть от коронарных причин, внезапная смерть) на терапии АСК достигалось, прежде всего, за счет снижения нефатального ИМ (табл. 1). В то же время в исследованиях по вторичной профилактике назначение АСК снижало сосудистую смертность на 9% ($p = 0,06$), а общую на 10% ($p = 0,02$).

АСК достоверно снижала риск ишемического инсульта на 14% в исследованиях по первичной профилактике. В то же время в исследова-

ниях по вторичной профилактике применение АСК позволило значимо уменьшить не только количество ишемических инсультов на 22%, но и общее число инсультов на 19%. Большинство инсультов (84%) в исследованиях по вторичной профилактике отмечались у больных с инсультами или ТИА в анамнезе. Геморрагических инсультов было несколько больше на терапии АСК в исследованиях как по первичной, так и по вторичной профилактике, однако общее их количество было невелико: 116 vs 89 ($p = 0,05$) и 36 vs 19 ($p = 0,07$) соответственно.

В данном метаанализе впервые была проведена оценка риска развития сосудистых осложнений и больших кровотечений среди уча-

стников исследований по первичной профилактике. Наличие каждого из следующих факторов: возраста (на декаду), мужского пола, СД, курения, повышения среднего АД (на 20 мм рт. ст.) — ассоциировалось с увеличением не только риска развития коронарных событий, но и риска геморрагических осложнений (табл. 2).

В 2012 г. были опубликованы результаты другого крупного метаанализа [12], посвященного первичной профилактике сердечно-сосудистых событий АСК, включившего, помимо шести уже упомянутых крупных контролируемых исследований по первичной профилактике [6–11], данные еще трех более поздних исследований (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) [13–15] — всего более 100 000 пациентов. Как и в предыдущем метаанализе, наблюдалось достоверное уменьшение числа сердечно-сосудистых событий на терапии АСК (-10%), которое было достигнуто, прежде всего, за счет снижения нефатального ИМ (-20%). Не было отмечено значимого влияния на частоту фатальных ИМ, инсультов, общую и сердечно-сосудистую смертность. На фоне приема АСК было отмечено увеличение как общего числа (отношение рисков — ОР = 1,7), так и количества «нетривиальных» (больших, жизнеопасных, требующих госпитализации, проведения гемотрансфузии, фатальных, церебральных) кровотечений (ОР = 1,3). При анализе подгрупп наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых событий на терапии АСК было отмечено в «старшей» возрастной группе, в то время как риск «нетривиальных» кровотечений был несколько выше у более молодых пациентов и при более высоком уровне систолического АД.

American Heart Association/American Stroke Association рекомендует прием АСК с целью

первичной профилактики сердечно-сосудистых событий (неспецифично для инсульта) пациентам достаточно высокого риска (при 10-летнем риске >10%), в том случае если ожидаемая польза превышает риск, ассоциированный с данной терапией [16].

Следует отметить, что представленные исследования по первичной профилактике значительно отличались друг от друга по критериям включения, демографическим характеристикам, количеству участников, риску развития сосудистых событий в группе контроля, используемым дозам АСК и прочим показателям, что, вероятно, объясняет некоторые расхождения их результатов и нивелирование части данных при суммации во время метаанализов. Учитывая эти отличия, проводилась отдельная оценка эффективности назначения АСК при первичной профилактике у различных групп высокого риска.

У больных СД риск развития сердечно-сосудистых событий в 2–4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции. Смертность в возрастной группе старше 65 лет в 68% случаев связана с ИБС, а в 15% — с инсультом [17]. Однако, как показали результаты метаанализа исследований по первичной профилактике [5], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, эффект АСК на основные сосудистые события не отличался в зависимости от наличия или отсутствия СД. В 2010 г. были опубликованы результаты отдельного метаанализа [18], включившего пациентов с СД из шести известных исследований по первичной профилактике [6–11], а также из трех специально организованных наблюдений (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) [13, 14, 19]. Назначение АСК приводило к сни-

ТАБЛИЦА 2. Отношение рисков развития сосудистых и геморрагических осложнений с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследованиях по первичной профилактике [5]

	Основные коронарные события	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	Большие экстракраниальные кровотечения
Возраст (на декаду)	1,84	2,46	1,59	2,15
Мужской пол	2,43	1,44	1,11	1,99
Сахарный диабет	2,66	2,06	1,74	1,55
Курение	2,05	2,00	2,18	1,56
Среднее АД (на 20 мм рт. ст.)	1,73	2,00	2,18	1,32
Общий холестерин (на 1 ммоль/л)	1,18	1,02	0,9	0,99
Индекс массы тела (на 5 кг/м ²)	1,09	1,06	0,85	1,24

жению риска развития фатального и нефатального ИМ в среднем на 9%, а инсульта на 15%, что, однако, не было статистически значимо. Возможным объяснением полученных данных является то, что пациенты с СД представляют собой особую когорту больных, а не просто одну из групп высокого риска развития сосудистых осложнений. При СД наблюдается выраженное нарушение функции эндотелия и активация процессов тромбообразования осуществляется посредством множества сложных механизмов, не связанных с основным фармакологическим действием АСК — ингибированием образования тромбосана А2. По-видимому, с этим может быть связана ограниченная эффективность АСК у данных больных.

Кроме того, как показали результаты метаанализа [5], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, риск больших кровотечений, в основном ЖКК, у больных СД на 55% выше, при том что в исследования по первичной профилактике не включались пациенты с язвенным анамнезом (табл. 2).

Американская диабетическая ассоциация рекомендует прием АСК в дозе 75–162 мг/сут в целях первичной профилактики больным СД 1- и 2-го типов, чей 10-летний риск >10%, что включает большинство женщин и мужчин ≥50 лет при наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска (курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, АГ, гиперлипидемия, альбуминурия), при отсутствии повышенного риска кровотечений. Прием АСК возможен у пациентов среднего риска (10-летний риск 5–10%) — возраст <50 лет и наличие одного дополнительного фактора риска и не рекомендован при низком риске сосудистых событий (10-летний риск <5%) [20]. American Heart Association/American Stroke Association не рекомендует прием АСК с целью первичной профилактики инсульта больным СД при отсутствии у них других сердечно-сосудистых факторов риска [16].

Больные с периферическим атеросклерозом (симптоматическим или бессимптомным) представляют собой группу повышенного риска развития сосудистых осложнений. Смерт-

ность от ИМ и инсульта на протяжении 10 лет наблюдения у таких пациентов в 6 раз выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции [21]. В исследовании Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study оценивалось влияние АСК и антиоксидантов на фатальные и нефатальные сосудистые события у 1 276 больных СД 1- и 2-го типов и бессимптомным периферическим атеросклерозом (плече-лодыжечный индекс $\leq 0,99$) на протяжении 6,7 лет наблюдения [14]. Не было отмечено достоверного влияния АСК на первичную конечную точку (смерть от ИМ или инсульта, нефатальные ИМ и инсульт, ампутация вследствие критической ишемии нижней конечности): ОР = 0,98, смерть от ИМ или инсульта — ОР 1,23, нефатальный ИМ — ОР 0,98, нефатальный инсульт ОР = 0,71. Риск ЖКК также значимо не увеличивался. Аналогичное исследование (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) было проведено у лиц с бессимптомным периферическим атеросклерозом, но без СД [15]. В нем участвовало 3 350 пациентов с плече-лодыжечным индексом $\leq 0,95$, не имевших клинических проявлений какого-либо сердечно-сосудистого заболевания, продолжительность наблюдения составила 8,2 года. Оценивалась первичная конечная точка: количество фатальных и нефатальных коронарных событий, а также случаев инсульта и потребности в реваскуляризации. Вторичная конечная точка определялась путем суммации первичной с появлением клинических признаков стенокардии, перемежающейся хромоты, ТИА. За время наблюдения было отмечено 357 первичных конечных точек: 13,7 на 1000 пациентов-лет у получавших АСК и 13,3 на 1000 пациентов-лет — плацебо, без статистической разницы. Количество вторичных конечных точек было практически одинаковым в обеих группах. Большие кровотечения, потребовавшие госпитализации, были отмечены

среди 34 (2%) и 20 (1,2%) пациентов, получавших и не получавших АСК соответственно. Возможным объяснением полученных результатов, по мнению авторов исследования, является большее значение АДФ-индуцированного пути активации тромбоцитов, а не тромбоксан А₂-зависимого у лиц с периферическим атеросклерозом, о чем косвенно свидетельствуют результаты исследования CAPRIE, показавшего наибольшее преимущество клопидогрела перед АСК именно у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК) [22].

American Heart Association/American Stroke Association не рекомендует прием АСК с целью первичной профилактики инсульта больным СД и бессимптомным периферическим атеросклерозом (плече-лодыжечный индекс $\leq 0,99$) [16].

Первичная профилактика сердечно-сосудистых событий в одинаковой степени актуальна как для мужчин, так и для женщин. Сердечно-сосудистая смертность остается ведущей среди других причин смерти у женщин в развитых странах [37]. Согласно данным эпидемиологических исследований, соотношение перенесенных инсультов к ИМ у женщин выше, чем у мужчин [38]. Однако в крупных исследованиях по первичной профилактике в основном принимали участие мужчины [6–10] и только небольшое количество женщин, и долгое время эффективность АСК в целях первичной профилактики была изучена только у мужчин, в то время как для женщин доказательств пользы от применения АСК получено не было. Women's Health Study было единственным крупным рандомизированным исследованием, результаты которого позволили оценить возможности первичной профилактики сосудистых событий у женщин [11]. В исследовании приняло участие почти 40 000 практически здоровых женщин в возрасте ≥ 45

лет, которым назначались АСК в дозе 100 мг через день или плацебо на протяжении 10 лет наблюдения. У принимавших АСК отмечалось снижение частоты первичной конечной точки (нефатальные ИМ и инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) на 9%, $p = 0,13$. При этом важно отметить, что назначение АСК приводило к снижению риска развития первого инсульта на 17% ($p = 0,04$), в основном за счет ишемического — 24% ($p = 0,009$), а ТИА на 22% ($p = 0,01$). Достоверное снижение риска инсульта было отмечено в различных подгруппах: с АГ, гиперлипидемией, СД, с 10-летним риском сосудистых событий $\geq 10\%$. Не было выявлено значимого увеличения числа геморрагических инсультов. Количество ЖКК, потребовавших гемотрансфузии, было достоверно больше у принимавших АСК — ОР 1,4. Применение АСК было особенно эффективным у женщин ≥ 65 лет и приводило к статистически значимому снижению риска основных сердечно-сосудистых событий на 26%, ишемического инсульта на 30%, ИМ на 34%. Интересно отметить, что подгруппу ≥ 65 лет составляли только около 10% от принявших участие в исследовании женщин ($n = 4\,097$), но на ее долю приходилось не менее трети всех сосудистых событий.

American Heart Association/American Stroke Association рекомендует прием АСК в дозе 81 мг ежедневно или 100 мг через день с целью первичной профилактики инсульта женщинам, включая больных СД, имеющим достаточно высокий риск сосудистых событий, чтобы ожидаемая польза по их предотвращению превышала риск, ассоциированный с данной терапией [16].

Одной из основных задач исследования Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) была оценка эффективности и безопасности применения АСК в условиях подобранной гипотензивной терапии [9]. В исследование было вклю-

чено 18 790 больных с АГ со значениями диастолического АД от 100 до 115 мм рт. ст. (ДАД) в возрасте от 50 до 80 лет, которым проводилась терапия фелодипином и при необходимости другими гипотензивными препаратами. Кроме того, все пациенты были рандомизированы к приему АСК 75 мг/сут или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,8 лет. Назначение АСК уменьшало риск развития ИМ на 36%, а общее число сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 15%. Самая низкая частота сердечно-сосудистых событий отмечалась при достижении среднего ДАД — 82,6 мм рт. ст., а самый низкий риск сердечно-сосудистой смертности при уровне ДАД — 86,5 мм рт. ст. В исследовании HOT также были определены подгруппы с наибольшим эффектом от терапии АСК. Так, у больных СД частота сердечно-сосудистых событий на терапии АСК снизилась на 51% при достижении ДАД ≤ 80 мм рт. ст. в сравнении с группой с целевыми показателем ДАД ≤ 90 . Среди пациентов с хронической почечной недостаточностью — ХПН (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²) снижение риска инсульта составило 79%, сердечно-сосудистой смертности — 64%, а общей смертности — 49% [23]. Больных ХПН (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) было крайне мало, и оценить эффект АСК у них не удалось. В исследовании HOT не было отмечено значимого увеличения числа геморрагических инсультов на терапии АСК, однако количество нефатальных больших, а также малых кровотечений было в 1,8 раза больше [9]. Следует отметить, что во всех подгруппах больных, как с более высоким исходным риском сердечно-сосудистых осложнений, так и с низким, количество геморрагических осложнений было одинаковым и составляло от 1,0 до 1,4 кровотечений на 1 000 пациентов-лет.

Европейское общество кардиологов и Европейское общество по артериальной гипертензии рекомендовали прием малых доз АСК

больным АГ с анамнезом сердечно-сосудистых событий. При первичной профилактике АСК целесообразно назначать у больных АГ с нарушением функции почек или с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Назначение АСК возможно только в условиях хорошо подобранной гипотензивной терапии [24]. American Heart Association/American Stroke Association рекомендует прием АСК с целью первичной профилактики инсульта больным ХПН (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²). Эти рекомендации не применимы для пациентов (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) [16].

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Ежегодный риск повторного инсульта у больных, перенесших инсульт или ТИА в анамнезе, составляет в среднем 3–4% [25]. По результатам метаанализа, проведенного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов в 2002 г., назначение антиагрегантов (в основном АСК) при вторичной профилактике у различных пациентов высокого риска снижает суммарный риск развития сосудистых событий на 25%, нефатального ИМ на 34%, нефатального инсульта на 25%, сосудистой смерти на 15% [26]. В настоящее время для вторичной профилактики инсульта применяются АСК, клопидогрел, комбинации дипиридамола с АСК и клопидогрела с АСК.

Эффективность АСК при вторичной профилактике инсульта подтверждена в многочисленных контролируемых исследованиях. Как видно из представленных данных в таблице 3, назначение АСК 1000 больным с инсультом или ТИА в анамнезе на протяжении 2 лет позволяет предотвратить развитие пяти случаев смерти, 25 нефатальных повторных инсультов, 6 нефатальных ИМ при риске возникновения 7 нефатальных больших экстракраниаль-

ных кровотечений [5]. Соотношение ожидаемой пользы и возможного риска ясно свидетельствует о предпочтении приема АСК с целью вторичной профилактики инсульта. Доказательства одинаковой эффективности отмечены для широкого диапазона доз АСК от 50 до 1500 мг/сут. Однако, учитывая ограниченное число исследований, где применялась доза АСК < 75 мг, а также повышение риска геморрагических осложнений при дозах АСК > 100 мг, рекомендуемой для вторичной профилактики инсульта является доза АСК 75–100 мг/сут. [27].

АСК сравнивалась с **клопидогрелом** в исследовании CAPRIE у более чем 19 000 пациентов высокого риска. Ежегодный риск ИМ, инсульта, сосудистой смерти составлял 5,32% vs 5,83% (p = 0,043) среди принимавших клопидогрел в сравнении с АСК. Однако при анализе подгрупп было установлено, что наибольшее снижение риска сосудистых событий среди получавших клопидогрел было выявлено у больных с АПАНК — 23,8%, тогда как в подгруппе перенесших инсульт достоверной разницы в сравнении с АСК отмечено не было — 7,3% (p = 0,26) [22].

Комбинация дипиридамола с АСК у больных, перенесших инсульт или ТИА, изучалась в 4 крупных рандомизированных исследованиях [28–31]. Было отмечено, что данная комбинация по крайней мере не менее эффективна, чем монотерапия АСК, но хуже переносится больными. Кроме того, данная комбинация не изучалась у больных ИБС.

В исследование ESPS-2 [29] было включено 6 602 больных, перенесших инсульт или ТИА, которые были рандомизированы к приему 4 вариантов терапии: АСК 25 мг x 2 р/сут, дипиридамола 400 мг/сут, комбинации дипиридамола 400 мг и АСК 25 мг x 2 р/сут. Следует отметить, что в данном и в последующих исследованиях дипиридамола использовался в форме с

ТАБЛИЦА 3. Эффект терапии АСК в исследованиях по вторичной профилактике у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА в анамнезе [5]

События	Количество участников/ исследований	Отношение рисков	Ожидаемый абсолютный эффект на протяжении двух лет наблюдения	
			Риск без АСК	Изменение риска с АСК
Общая смертность	9 469/11	0,91	55 на 1 000	-5 на 1 000
Нефатальный повторный инсульт (ишемический и геморрагический)	10 126/11	0,81	130 на 1 000	-25 на 1 000
Нефатальный ИМ	10 126/11	0,69	18 на 1 000	-6 на 1 000
Нефатальные большие экстракраниальные кровотечения	10 126/11	2,69	4 на 1 000	+ 7 на 1 000

медленным высвобождением, отличающейся более высокой биодоступностью. В сравнении с плацебо риск повторного инсульта при монотерапии АСК был ниже на 18% ($p = 0,013$), при монотерапии дипиридамолом — на 16% ($p = 0,04$) и на 37% ($p < 0,001$) при комбинированной терапии. Назначение дипиридамола с АСК в сравнении с монотерапией АСК приводило к дальнейшему снижению риска инсульта еще на 23%, $p = 0,006$. К недостаткам данного исследования относится достаточно низкая доза АСК.

Исследование PROfESS [31] сравнивало комбинацию дипиридамола и АСК с клопидогрелом у более чем 20 000 пациентов, перенесших инсульт или ТИА; период наблюдения продолжался 2,5 года. Частота повторных инсультов была практически одинаковой и составляла 8,8% в группе клопидогрела и 9,0% у получавших комбинированную терапию. Также не было отмечено достоверной разницы по влиянию на общую смертность и нефатальный ИМ. Больших кровотечений, особенно ЖКК, было больше в группе комбинированной

терапии: 4,1% vs 3,8% — клопидогрел, $p = 0,06$. Также побочных явлений, потребовавших прекращения приема, было больше в группе комбинированной терапии в сравнении с клопидогрелом: 16,4 vs 10,6% соответственно.

Эффективность и безопасность комбинации клопидогрела с АСК в сравнении с клопидогрелом изучалась в исследовании MATCH у 7 599 больных, перенесших инсульт или ТИА и имевших по крайней мере один дополнительный сосудистый фактор риска [32]. После 18 месяцев наблюдения не было отмечено существенной разницы по влиянию на общую смертность, количество повторных инсультов (фатальных и нефатальных), ИМ, однако комбинированная терапия ассоциировалась с существенным увеличением числа больших нефатальных экстракраниальных кровотечений в 2,55 раза.

В исследовании CHARISMA [33], включившем 15 603 пациента, сравнивалась комбинация клопидогрела и АСК с монотерапией АСК у лиц с наличием сердечно-сосудистых заболеваний или имеющих факторы риска их возникнове-

ния. После 28 месяцев наблюдения первичная конечная точка (ИМ, инсульт, сосудистая смерть) была отмечена у 6,8% принимавших комбинированную терапию в сравнении с 7,3% у получавших АСК, $p = 0,22$. Среди перенесших инсульт или ТИА также не было отмечено успехов комбинированной терапии, лишь увеличение риска кровотечений. В исследовании SPS3 сравнивалась комбинация клопидогрела с АСК 325 мг с монотерапией АСК 325 мг у 3 026 пациентов, перенесших лакунарный инсульт, подтвержденный данными МРТ. Количество повторных инсультов (ишемических или геморрагических) составляло 2,7% в год в группе АСК и 2,5% в группе комбинированной терапии. При этом общая смертность, а также риск больших кровотечений, особенно ЖКК, был достоверно выше у принимавших комбинированную терапию.

Комбинация клопидогрела с АСК сравнивалась с монотерапией АСК у больных с «малым» неинвалидизирующим ишемическим инсультом или ТИА в остром периоде заболевания. В исследовании CHANCE [34] включались лица ≥ 40 лет с симптомами заболевания, возникшими в пределах 24 часов. Все пациенты в 1-й день получали АСК в дозах от 75 до 300 мг (по усмотрению лечащих врачей). Рандомизированные в группу комбинированной терапии получали АСК в дозе 75 мг/сут со 2-го по 21-й день, клопидогрел 300 мг в 1-й день, далее по 75 мг со 2-го по 90-й день. Пациенты, рандомизированные в группу АСК, получали препарат в дозе 75 мг/сут со 2-го по 90-й день. Частота первичной конечной точки (ишемический и геморрагический инсульт) составляла 8,6% в группе комбинированной терапии vs 11,7% в группе АСК ($OR = 0,68$) без существенной разницы в риске геморрагических осложнений.

Если польза от назначения **оральных антикоагулянтов** в целях профилактики эмбо-

логенного инсульта у больных мерцательной аритмией в настоящее время бесспорна, то их эффективность и безопасность при некардиоэмболическом ишемическом инсульте или ТИА вызывает сомнения. Результаты последнего крупного метаанализа 8 исследований [35], включивших 5 762 больных, принимавших антагонисты витамина К в сравнении с антитромбоцитарными препаратами, не выявили значимого снижения риска сосудистых событий при среднем уровне антикоагуляции $OR = 0,8$ или при высоком $OR = 1,2$. Кроме того, назначение антагонистов витамина К ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений в 1,93–9 раз при средне-высоком уровне антикоагуляции (МНО 2–4,5) в сравнении с антитромбоцитарной терапией. Новые пероральные антикоагулянты не изучались у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА.

American Heart Association/American Stroke Association рекомендует применение антитромбоцитарных препаратов, а не оральных антикоагулянтов в целях вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА. АСК в дозе 50–325 мг или комбинация АСК 25 мг/дипиридамола 200 мг х 2 раза в день (в форме с медленным высвобождением) рекомендуется в качестве иницилирующей терапии у больных после ишемического инсульта или ТИА в целях вторичной профилактики инсульта. Монотерапия клопидогрелом может быть признана разумной альтернативой монотерапии АСК или его комбинации с дипиридамолом при вторичной профилактике инсульта. (Эта рекомендация применима и у пациентов с непереносимостью АСК.) Выбор антитромбоцитарной терапии при вторичной профилактике инсульта должен быть индивидуализирован на основании имеющихся у пациента факторов риска, знания переносимости и эф-

фективности используемых препаратов (с учетом их стоимости), а также других клинических характеристик. Комбинация клопидогрела с АСК может быть назначена в качестве иницилирующей терапии в течение 24 часов у больных с «малым» ишемическим инсультом или ТИА и продолжена на протяжении 21 дня. Длительное применение комбинации клопидогрела с АСК увеличивает риск геморрагических осложнений в сравнении с монотерапией каждым из этих препаратов и не рекомендована для долговременной вторичной профилактики у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсульт является одним из наиболее опасных клинических проявлений атеротромбоза, часто приводящих к смерти или стойкой утрате трудоспособности. Практика применения антитромбоцитарных препаратов, и прежде всего АСК, привела к определенным положительным результатам в первичной и вторичной профилактике данного заболевания. Наиболее сложным и труднопреодолимым препятствием к проведению активной антитромбоцитарной терапии при ишемическом инсульте остается повышенный риск развития геморрагических осложнений, особенно внутричерепных кровоизлияний. АСК, а также ее комбинация с дипиридамолом рекомендуются в качестве иницилирующей терапии у больных после ишемического инсульта или ТИА в целях вторичной профилактики. Появились предположения о целесообразности комбинации АСК с клопидогрелом в остром и подостром периодах при малых неинвалидизирующих формах ишемического инсульта и ТИА, однако доказательств пользы такой терапии при длительном применении нет.

АСК — единственный из антитромбоцитарных препаратов, который в настоящее время используется в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При ее назначении лицам без клинических проявлений атеросклероза необходимо соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии. В ряде случаев у пациентов низкого-среднего риска достаточно коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска. Однако при высоком риске сосудистых осложнений (при 10-летнем риске >10%) назначение АСК считается вполне оправданным. Появились новые рекомендации о целесообразности применения АСК с целью первичной профилактики инсульта у больных ХПН (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²). В рамках рекомендаций по первичной профилактике обсуждается антинеопластический эффект АСК, проявляющийся после ≥ 5-летнего срока терапии.

Необходимость проведения длительной антитромбоцитарной терапии диктует вопросы относительно ее безопасности. Существует несколько подходов, позволяющих существенно уменьшить частоту развития побочных действий и обеспечить длительный прием АСК. Прежде всего, это назначение препарата в минимальной дозе, в том числе и при использовании его в комбинациях с другими антиагрегантами. В настоящее время достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска сосудистых осложнений признана доза АСК 75—100 мг/сут. Другой важной задачей обеспечения долговременности терапии АСК является применение ее более безопасных форм. Хорошо известно, что наиболее частой причиной прекращения приема АСК является аспирин-индуцированная гастропатия, возникающая вследствие раздражающего влияния препарата на слизистую оболочку желудка при его непосредственном контакте, что может проявляться различными ощущениями дис-

комфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т. п. Применение таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержимое которых высвобождается в тонкой кишке, не повреждая, таким образом, слизистую оболочку желудка, позволяет значительно улучшить субъективную переносимость препарата. Отмечаемое при этом замедление антитромбоцитарного эффекта не имеет су-

щественного значения при длительном приеме АСК. Препарат Тромбо АСС (Lannacher, Австрия), выпускаемый в удобной форме: таблетки по 50 и 100 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, уже давно применяется в России и хорошо зарекомендовал себе при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.



ИСТОЧНИКИ

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-369.
2. Kathleen Strong K, Mathers C, Ruth Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 182-187.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129: 28-292.
4. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010, 376: 112-123.
5. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1849-60.
6. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321: 129-35.
7. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.*, 1988, 296: 313-6.
8. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*, 1998, 351: 233-41.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1988, 351: 1766-62.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*, 2001, 357: 89-95.
11. Ridker P, Cook N, Min Lee L et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352.
12. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of aspirin on vascular and non-vascular outcomes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172(3): 209-16.
13. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300(18): 2134-41.
14. Belch J, MacCuish A, Campbell et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Br. Med. J.*, 2008, 337: a1840.
15. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 303(9): 841-8.
16. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 3754-3832.

17. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007, Atlanta, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
18. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in people with diabetes. *Circulation*, 2010, 121: 2694-2701.
19. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*, 1992, 268: 1292-1300.
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2016. *Diabetes Care*, 2016, 39(s1): 56-57.
21. Criqui MH, Langer RD, Frontek A et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326: 381-6.
22. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-39.
23. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 56: 956-65.
24. Mancia G, Robert Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2013, 34: 2159-2219.
25. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T et al. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 2006, 66: 641-646.
26. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.*, 2002, 324: 71-86.
27. Lansberg MG, O Donnell MJ, Khatri P et al. Antithrombotic and Thrombolytic therapy for ischemic stroke. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence — based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): 601-636.
28. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study: principal endpoints. *Lancet*, 1987, 2: 1351-1354.
29. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.*, 1996, 143: 1-13.
30. 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.
31. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D et al. for the PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359: 1238-1251.
32. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM et al. MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 331-337.
33. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354: 1706-1717.
34. 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.
35. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 9: CD001342.
36. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR. Guidelines for the Prevention of Stroke in patients with stroke and transient ischaemic attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 2160-2236.
37. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. AHA Guidelines. *Circulation*, 2004, 109: 672-93.
38. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007, Atlanta, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.

АПИКСАБАН В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОВСЕДНЕВНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

О.О. ШАХМАТОВА, к.м.н., **Е.П. ПАНЧЕНКО**, д.м.н., профессор
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Апиксабан является единственным НОАК, применение которого ассоциируется со снижением частоты как инсультов, так и больших кровотечений. Соответственно, апиксабан является препаратом выбора у пациентов с неклапанной ФП, в т. ч. у пожилых пациентов, больных с высоким риском геморрагических осложнений, а также у пациентов с нарушенной почечной функцией. В реальной клинической практике показатели эффективности и безопасности применения апиксабана не уступают таковым, полученным в исследовании ARISTOTLE. Апиксабан безопасен при использовании во время кардиоверсии и катетерной абляции. Результаты доклинического исследования дают основание для дальнейшего изучения возможности применения апиксабана у пациентов с «клапанной» ФП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: апиксабан, эликвис, фибрилляция предсердий, кардиоверсия, катетерная абляция, рутинная практика, желудочно-кишечные кровотечения, пожилые

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая частая из аритмий, которая в отсутствие антикоагулянтной терапии может осложняться инсультом с вероятностью от 1 до 30% в год в зависимости от профиля факторов риска [1, 2]. В соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2016 г., антикоагулянтную терапию следует назначать всем пациентам с ФП и индексом $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$. При наличии хотя бы одного клинического фактора риска инсульта (значение индекса $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ для мужчин и ≥ 2 для женщин) необходимо рассмотреть возможность назначения ОАК. «Новые» пероральные антикоагулянты (*син.* «пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К», «прямые перо-

ральные антикоагулянты») рекомендованы в качестве препаратов первой линии у пациентов с неклапанной ФП. Даже если пациент уже получает антагонист витамина К (АВК), он может быть заменен на НОАК по желанию пациента, а также в случае недостаточной приверженности к лечению или неудовлетворительного времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0—3,0 [3].

Весьма оптимистично выглядят результаты крупных регистров последних лет, которые демонстрируют увеличение доли пациентов с ФП, которым назначаются антикоагулянты. Так, согласно данным регистра GARFIELD, за период с 2010 по 2016 г. доля врачей, не назначивших антикоагулянты пациенту с ФП и индексом $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, снизилась в полтора

раза. Этот шаг вперед обусловлен все более широким назначением НОАК. Так, данные этого же регистра показали, что в 2015–2016 гг. врачи стали чаще назначать НОАК (64% всех антикоагулянтов, назначенных пациентам с ФП) [4]. В последние годы чаще назначаются ингибиторы Ха-фактора, чем дабигатран [5]. Хотя лидером рынка все еще остается ривароксабан, доля аликсабана среди всех продаваемых НОАК увеличивается с каждым годом, а доля ривароксабана и дабигатрана снижается. Так, согласно данным Института информации в области здравоохранения (IMS Health), в 2016 г. в США аликсабан продается практически так же часто (42,5%), как и ривароксабан (46,5%), хотя аликсабан зарегистрирован позже и его нужно принимать дважды в день. Более того, кардиологи в США уже с 2015 г. назначают аликсабан чаще, чем другие НОАК [6]. Чем же обусловлены лидирующие позиции аликсабана?

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE

Аликсабан продемонстрировал крайне привлекательное соотношение показателей эффективности и безопасности по результатам крупного ($n = 18\,201$) многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования, в рамках которого он сравнивался с варфарином [7].

Аликсабан назначался в дозе 5 мг 2 р/день; доза препарата снижалась до 2,5 мг 2 р/сут пациентам, которые соответствовали, по крайней мере, двум из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). Клиренс креатинина менее 25 мл/мин или уровень креатинина более 221 мкмоль/л являлись критериями исключения. Варфарин (или плацебо)

назначался в соответствии с МНО, выдававшимся в зашифрованном заслепленном виде портативным прибором (целевой уровень МНО 2–3). Медиана длительности наблюдения составила 1,8 лет. Группы лечения оказались сопоставимы по основным исходным параметрам. Средний возраст пациентов составил 70 лет, 35,3% больных были женщинами, 57% получали ранее варфарин, 17% перенесли в прошлом инсульт/ТИА или эпизод системной тромбоэмболии. Среднее значение индекса CHADS₂ составило 2,1. Среднее время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, получавших варфарин, составило 62,2%. По результатам исследования было продемонстрировано снижение частоты инсульта и системных тромбоэмболий на 21%, общей смертности — на 11%, геморрагических инсультов — на 49%, а больших кровотечений — на 31% по сравнению с варфарином (все различия статистически значимы). Частота желудочно-кишечных кровотечений между группами не различалась. Хотя исследование завершилось в 2011 г., его результаты продолжают анализироваться по сей день. В *таблице* перечислены основные результаты таких дополнительных анализов.

Пожалуй, наибольшее клиническое значение имеет высокая эффективность и безопасность аликсабана у пациентов со сниженной почечной функцией и сопутствующей ИБС. Так, аликсабан эффективнее варфарина предотвращает инсульт независимо от почечной функции, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин преимущества аликсабана по снижению частоты больших кровотечений выражены в наибольшей степени [21]. За время наблюдения в рамках исследования ARISTOTLE почечная функция в среднем снизилась в одинаковой степени как у принимающих варфарин, так и у принимающих аликсабан пациентов. При этом преимущества алик-

ТАБЛИЦА. Некоторые результаты дополнительных субанализов исследования ARISTOTLE

Основной вывод	Число пациентов в соответствующей подгруппе
Преимущества апиксабана над варфарином не зависят от качества контроля МНО и сохраняются при любых значениях времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне [8].	n = 1 801 (все пациенты, включенные в исследование)
Апиксабан эффективнее и безопаснее варфарина в том случае, если он применяется для вторичной профилактики инсульта [9].	n = 3 436 (все пациенты, перенесшие ранее инсульт или ТИА)
Комбинированная терапия апиксабаном и аспирином безопаснее, чем лечение комбинацией варфарина и аспирина [10].	n = 4 434 (все пациенты, получавшие аспирин на момент включения в исследование)
Число малых кровотечений на фоне приема апиксабана в 1,5 раза меньше, чем у принимающих варфарин. Малые кровотечения у пациентов с ФП неблагоприятно влияют на прогноз, практически вдвое увеличивая смертность и число последующих больших кровотечений [11].	n = 18 140 (все пациенты, принявшие хотя бы 1 дозу исследованных препаратов)
Проведение кардиоверсии на фоне апиксабана достаточно безопасно, частота осложнений не превышает таковую на фоне варфарина [12].	743 кардиоверсии у 540 пациентов
Амиодарон повышает риск инсульта и системных тромбоэмболий практически в 1,5 раза. Апиксабан сохраняет свои преимущества перед варфарином независимо от сопутствующего приема амиодарона. Более того, частота инсульта и системной тромбоэмболии снижается на фоне апиксабана в сравнении с варфарином у принимающих амиодарон на 33%, у не принимающих — на 18% (по-видимому, за счет снижения эффективности варфарина на фоне фармакокинетического взаимодействия с амиодароном) [13].	n = 2 051 (число пациентов, принимавших амиодарон на момент включения в исследование)
Большие кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии повышают риск ишемических осложнений и смерти. Частота неблагоприятных исходов после перенесенных больших кровотечений не зависит от вида исходно принимаемого антикоагулянта (апиксабан или варфарин) [14].	n = 848 (число пациентов, перенесших большое кровотечение за время исследования)
На фоне полипрагмазии (применение 5 и более лекарственных препаратов) сохраняются преимущества апиксабана над варфарином в отношении частоты развития инсультов и общей смертности, тогда как преимущества в отношении частоты больших кровотечений становятся не такими очевидными; у принимающих 9 и более препаратов частота больших кровотечений сопоставима на фоне апиксабана и варфарина [15].	n = 13 932 (число пациентов, принимающих одновременно 5 и более лекарственных препаратов)

ТАБЛИЦА (окончание). Некоторые результаты дополнительных субанализов исследования ARISTOTLE

Основной вывод	Число пациентов в соответствующей подгруппе
Апиксабан сохраняет свои преимущества по эффективности и безопасности и у пациентов с активным онкологическим процессом [16].	n = 157
Даже в рамках двойного слепого исследования пациенты реже прекращали прием апиксабана, чем варфарина [17].	n = 4 046 (пациенты, прекратившие прием исследуемых препаратов раньше времени завершения исследования)
Анемия повышает риск больших кровотечений и общую смертность у пациентов с ФП. У пациентов с анемией сохраняются все преимущества апиксабана по сравнению с варфарином [18].	n = 2 288 (пациенты с анемией на момент включения в исследование; критерии анемии: гемоглобин менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин)
Пациенты с клинически значимым атеросклерозом периферических артерий характеризуются одинаковой частотой тромбозмболических осложнений, а также больших и малых кровотечений в обеих группах лечения (апиксабан или варфарин) [19].	n = 884
Общая смертность у пациентов с впервые установленным диагнозом ФП (в течение 30 предшествующих дней) выше на 20%. В этой когорте пациентов высокого риска апиксабан сохраняет все свои преимущества перед варфарином [20].	n = 1 889

сабана не зависели от степени снижения почечной функции [22]. По данным самого крупного российского регистра пациентов с ФП РЕКВАЗА, распространенность хронической болезни почек среди российских пациентов с ФП составляет 47% [23], поэтому наличие препарата, сохраняющего свои свойства в этой подгруппе пациентов, очень актуально.

По данным регистров и клинических исследований, ИБС встречается у 30% пациентов с ФП. В субанализе исследования ARISTOTLE [24] было показано, что у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС апиксабан эффективнее предотвращает инсульты, снижает об-

щую смертность и частоту больших кровотечений в сравнении с варфарином. Число ИМ на фоне приема двух антикоагулянтов во всей когорте пациентов достоверно не различалось (при этом отмечалась тенденция к снижению числа ИМ на фоне приема апиксабана). Кроме того, у пациентов с предшествующей ИБС, которые не получали сопутствующей терапии аспирином, также отмечалась недостоверная тенденция к меньшей частоте развития ИМ на фоне приема апиксабана (что подтверждает целесообразность монотерапии апиксабаном у пациентов с ФП и стабильной ИБС).

АПИКСАБАН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

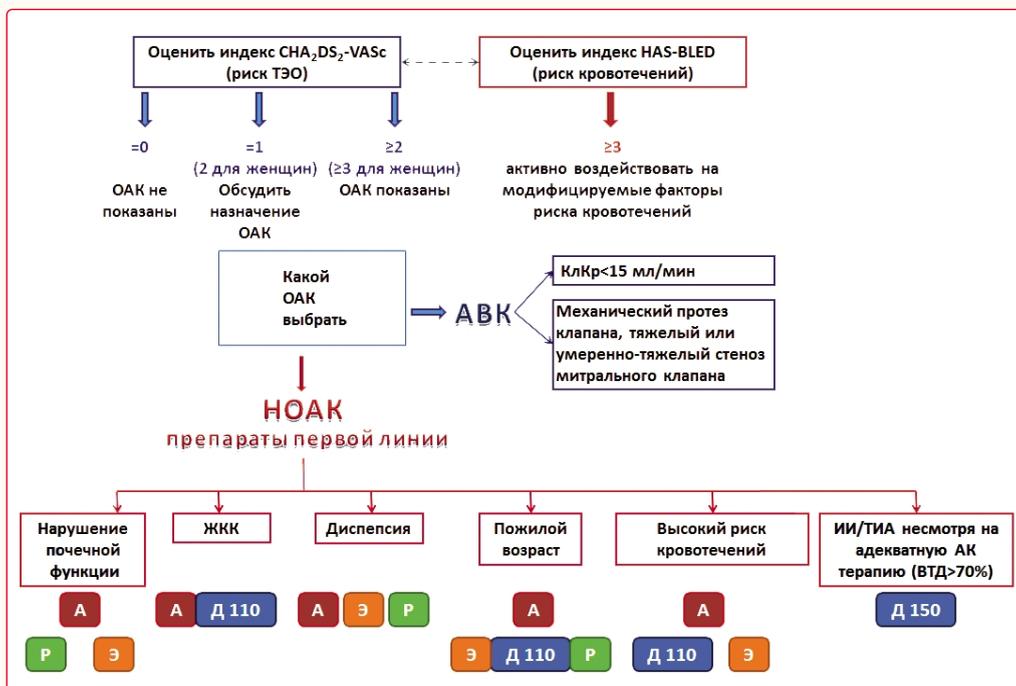
Напомним, что прямого сравнения между НОАК не проводилось, сопоставлять препараты приходится косвенно на основании результатов исследований, в которых каждый из НОАК сравнивался с варфарином. Такое не прямое сравнение позволяет сделать вывод, что аписабан характеризуется наилучшим профилем безопасности, что реализуется в достоверное снижение смертности на фоне приема этого антикоагулянта. Тем не менее дизайн исследований, характеристики пациентов и даже участвующие исследователи были разными, поэтому косвенное сравнение имеет множество ограничений. Именно по этой причине большую ценность имеют любые исследования, которые сравнивали НОАК непосредственно между собой. Речь идет о регистрах и когортных исследованиях, которые оценивали результаты применения НОАК в реальной клинической практике.

В рамках Датского национального когортного исследования сравнивалась эффективность и безопасность варфарина, аписабана, ривароксабана и дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначался антикоагулянтный препарат. В исследование на проспективной основе было включено 61 678 пациентов: 35 436 (57%) получающих варфарин, 12 701 (21%) — дабигатран, 7 192 (12%) — ривароксабан и 6 349 (10%) — аписабан. Включались только те пациенты, которые получали НОАК в полной дозе (аписабан 5 мг 2 р/сут, ривароксабан 20 мг, дабигатран 150 мг 2 р/сут). Длительность наблюдения в группах различалась, в среднем составляла 1,9 лет, в группе аписабана была минимальной и составляла в среднем 0,9 лет (вследствие более позднего появления аписабана на рынке). По исходным характеристикам группы лечения

различались между собой: в группе дабигатрана пациенты были значительно моложе и имели меньше факторов риска инсульта, в наименьшей степени страдали почечной недостаточностью. Больше всего пациентов с предшествующим инсультом, ТИА или системной эмболией было в группе аписабана. Было показано, что частота инсульта и системной тромбэмболии снижается на фоне применения ривароксабана через год и 2,5 года наблюдения: соответственно, ОШ 0,83 (95% ДИ 0,69—0,99) и 0,80 (0,69—0,94). Ни один из НОАК не снижал частоту ишемического инсульта по сравнению с варфарином. Частота всех кровотечений в сравнении с варфарином была достоверно ниже в группе аписабана (через год ОШ 0,63; 95% ДИ 0,53—0,76) и дабигатрана (0,61; 0,51—0,74), а вот в группе ривароксабана была сопоставима с варфарином. Те же тенденции прослеживались в отношении частоты больших кровотечений. Общая смертность в сравнении с варфарином была ниже у получающих аписабан (через год наблюдения ОШ 0,65; 95% ДИ 0,56—0,75) и дабигатран (ОШ 0,63; 0,48—0,82), а у получающих ривароксабан была сопоставима с группой варфарина [25].

В ретроспективное когортное исследование, выполненное G. Lip и соавт., включались пациенты из двух баз данных — MarketScan® Commercial Claims and Encounter и Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Databases (США). Всего было включено 45 361 пациент с неклапанной ФП, которым впервые назначались ОАК (15 461 пациент (34,1%) получали варфарин, 7 438 (16,4%) — аписабан, 17 801 (39,2%) — ривароксабан и 4 661 (10,3%) — дабигатран). Через год наблюдения частота больших кровотечений в сравнении с варфарином была значительно меньше в группах аписабана и дабигатрана, а в группе ривароксабана достоверно не отличалась. При

РИСУНОК 1. Схема выбора антикоагулянта для пациента с ФП (по [29, 30] с изменениями)



А — апиксабан, Р — ривароксабан, Э — эдоксабан, Д110 — дабигатран 110 мг, Д150 — дабигатран 150 мг, АВК — антагонисты витамина К, АК — антикоагулянты, ВТД — время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0—3,0; ИИ — ишемический инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбозмобилические осложнения, КлКр — клиренс креатинина, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение

сравнении НОАК между собой было показано, что ривароксабан вызывает большие кровотечения достоверно чаще, чем апиксабан (ОШ 1,82 (95% ДИ 1,36—2,43)); частота кровотечений на фоне приема ривароксабана и дабигатрана сопоставима (ОШ 1,05 (95% ДИ 0,74—1,49)). Наименьшая частота кровотечений была зарегистрирована в группе апиксабана, однако различия с подгруппой дабигатрана не достигли критериев достоверности: ОШ для дабигатрана относительно апиксабана 1,41 (95% ДИ 0,93—2,14) [26].

Датский административный регистр (n = 54 321) включал пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначались ОАК: варфарин

(n = 24 230), апиксабан в дозах 5 или 2,5 мг 2 р/день (n = 7 963), ривароксабан 20 или 15 мг (n = 6 715), дабигатран 150 или 110 мг 2 р/сут (n = 15 413). Получавшие апиксабан и ривароксабан пациенты были старше и имели более высокие значения индексов CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED в сравнении с получавшими варфарин и дабигатран. Среднее время наблюдения составило 403 дня. Наименьший риск больших кровотечений был выявлен в группе апиксабана. Прочие ОАК характеризовались достоверно более высоким риском больших кровотечений в сравнении с апиксабаном: для ривароксабана ОШ составило 1,49 (95% ДИ 1,27—1,77), для дабигатрана 1,17 (1,00—1,38), для варфари-

на 1,23 (1,05–1,43). При этом в группе ривароксабана частота больших кровотечений не зависела от пола, а вот у получающих дабигатран и варфарин частота больших кровотечений была выше за счет женщин (ОШ для дабигатрана относительно апиксабана в подгруппе женщин 1,45 (1,13–1,85), в подгруппе мужчин 1,01 (0,82–1,24), для варфарина в подгруппе женщин 1,46 (1,14–1,86), в подгруппе мужчин 1,08 (0,89–1,32)). Кроме того, в группе апиксабана и ривароксабана значительно реже в сравнении с дабигатраном и варфарином происходила отмена антикоагулянта на длительный период времени — 30 суток и более (ОШ относительно апиксабана для дабигатрана 1,45 (1,33–1,59), для варфарина 1,22 (1,12–1,33)). Доля пациентов, перешедших за время наблюдения на другой ОАК, была наименьшей для апиксабана (5%). Для ривароксабана она составила 10%, для варфарина 11%, для дабигатрана 19%. [27].

Пациенты с ФП достаточно часто госпитализируются, что значительно удорожает их лечение. Одной из причин госпитализаций являются кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии. В ретроспективном когортном исследовании Deitelzweig и соавт. изучалась частота повторных госпитализаций пациентов с ФП и кровотечениями на фоне приема различных НОАК. Для проведения исследования использовались базы данных двух крупных клиник в США — Premier Hospital (n = 74 730) и Cerner Health Facts Hospital (n = 14 201). Всего в исследование было включено 88 931 госпитализированных пациентов с ФП, которые получали апиксабан, ривароксабан или дабигатран. Пациенты, которым назначался апиксабан, были старше, имели больше сопутствующих заболеваний, характеризовались большим риском инсульта и кровотечений. После введения поправок на эти факторы оказалось, что частота повторных госпитализаций в связи с

кровотечением у принимающих апиксабан в Premier Hospital в 1,4 раза ниже, чем у получающих ривароксабан ($p < 0,01$), в Cerner Health Facts Hospital — в 1,6 раза ниже, чем у принимающих ривароксабан ($p = 0,04$). В сравнении с апиксабаном число госпитализаций с связи с кровотечением у принимающих дабигатран также было выше в обеих клиниках, однако эти различия не достигли критериев достоверности (ОР 1,2 ($p = 0,16$) в клинике Premier Hospital и 1,3 ($p = 0,30$) в клинике Cerner Health Facts Hospital) [28].

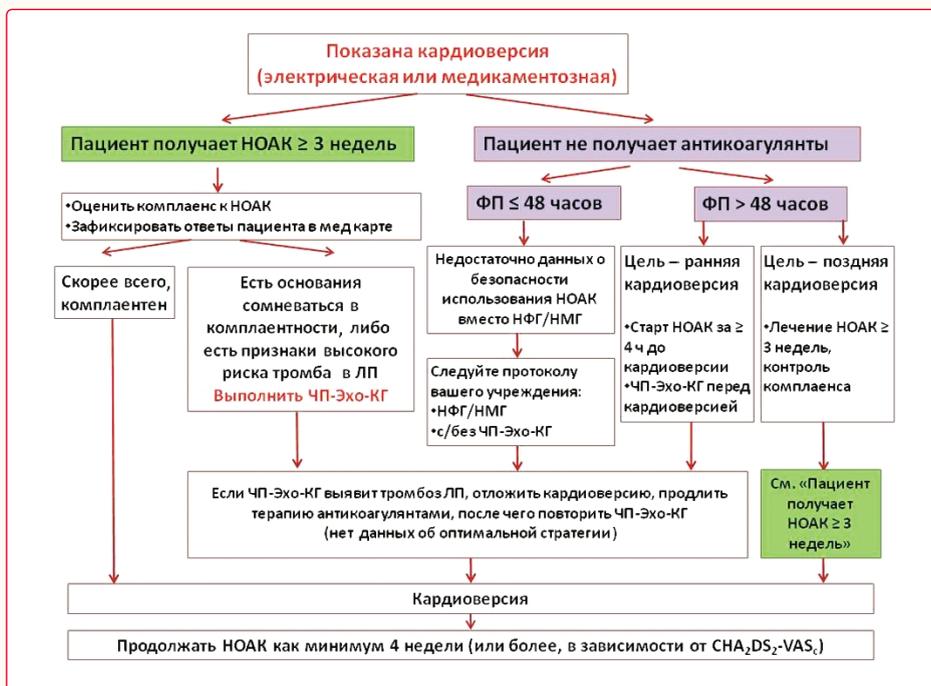
Таким образом, представляется, что на сегодняшний момент апиксабан является препаратом, характеризующимся наилучшим спектром безопасности среди НОАК.

МЕСТО АПИКСАБАНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ ЭТОЙ НИШИ В БУДУЩЕМ

На *рисунке 1* представлена простая схема назначения антикоагулянтов для пациента с ФП, позволяющая выбрать оптимальный препарат для ряда клинических ситуаций. Схема достаточно наглядно демонстрирует, что апиксабан является препаратом выбора у пациентов с неклапанной ФП, в т. ч. у пожилых пациентов, больных с перенесенным желудочно-кишечным кровотечением (или высоким риском его развития), высоким риском геморрагических осложнений, а также у пациентов с нарушенной почечной функцией.

За последние годы накопилось достаточное количество данных из клинических исследований и реальной практики, которые позволили внести изменения в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2016 г. [3] относительно возможности проведения кардиоверсии (класс рекомендаций

РИСУНОК 2. Применение НОАК при кардиоверсии (по [34] с изменениями)



IIa, уровень доказанности B) и катетерной абляции (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C) на фоне НОАК, в т. ч. апиксабана.

В настоящее время в большинстве клиник с большим опытом проведения катетерной абляции эти процедуры чаще всего проводятся на фоне приема варфарина (без его отмены) [31, 32]. Однако за последнее время было опубликовано достаточно большое количество работ, свидетельствующих о безопасности проведения абляции на фоне НОАК, в т. ч. апиксабана. Было выполнено два рандомизированных и более 10 обсервационных исследований, изучавших возможность применения апиксабана во время катетерной абляции (как с отменой препарата, так и на фоне его действия). В 2016 г. был выполнен метаанализ, суммировавший результаты этих исследований

(n = 2 100). Было показано, что частота тромбоэмболических осложнений и кровотечений после абляции одинакова у принимающих апиксабан и варфарин [33]. В настоящее время проходит два крупных рандомизированных многоцентровых исследования: AXAFA-AFNET (посвящено сравнению варфарина и апиксабана у пациентов, которым выполняется катетерная абляция) и AEIOU (исследуются различные режимы дозирования апиксабана при катетерной абляции).

Возможность применения апиксабана во время кардиоверсии основывается на субанализе исследования ARISTOTLE (табл.). В настоящее время продолжается крупное рандомизированное многоцентровое исследование EMANATE, сравнивающее апиксабан с варфарином и парентеральным введением гепари-

на в качестве антикоагулянтной поддержки кардиоверсии. На *рисунке 2* представлены практические аспекты применения НОАК (включая апиксабан) при кардиоверсии.

На *рисунке 1* также отражены ниши, которые формально пока не доступны для апиксабана — терминальная почечная недостаточность и «клапанная» фибрилляция предсердий. Во всех этих ситуациях в соответствии с действующими клиническими рекомендациями следует использовать варфарин. Однако существуют основания полагать, что со временем апиксабан, возможно, будет применяться и у таких пациентов. Так, в 2016 г. были опубликованы результаты исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности однократного приема апиксабана в дозе 5 мг у 8 пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), которым на постоянной основе выполняется гемодиализ. Исследование показало, что основные параметры фармакокинетики и фармакодинамики принципиально не отличались от таковых у здоровых волонтеров [35]. На основании результатов этого исследования FDA одобрило применение апиксабана в полной дозе 5 мг 2 р/сут у пациентов с терминальной почечной недостаточностью при условии регулярного проведения гемодиализа (дозу следует снижать до 2,5 мг 2 р/сут у пациентов 80 лет и старше либо имеющих массу тела менее 60 кг). В Европе и РФ прием апиксабана пациентами с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не рекомендован.

В настоящее время препаратом выбора для профилактики ТЭО при «клапанной» ФП является варфарин. Единственный НОАК, который сравнивался с варфарином в клиническом испытании у пациентов с механическим протезом клапана, был дабигатран. Исследование RE-ALIGN было завершено досрочно в

связи со значительным увеличением риска тромбоза клапана и эпизодов тромбоэмболии у получающих дабигатран пациентов. Клинических исследований, которые сравнивали бы варфарин и ингибиторы Ха-фактора у пациентов с «клапанной» ФП, не проводилось. Однако есть теоретические предпосылки для предположения, что эти препараты могут оказаться эффективнее дабигатрана: ингибиторы Ха-фактора действуют «выше» по коагуляционному каскаду, снижая интенсивность генерации тромбина в 1 000 раз и угнетая агрегацию тромбоцитов, индуцированную фактором Ха. В 2017 г. была опубликована работа, выполненная на животной модели (свиньи, которым был имплантирован механический протез аортального клапана), продемонстрировавшая, что объем тромботической массы на клапане по данным аутопсии у животных, которым проводилась инфузия апиксабана в течение 14 суток (61,1 мг), ниже, чем у животных, получавших стандартную терапию варфарином (247,1 мг), $p < 0,05$. В отличие от получавших варфарин животных, у получавших апиксабан не было зарегистрировано геморрагических осложнений. Авторы исследования заключили, что дальнейшие исследования применения апиксабана у пациентов с клапанной ФП достаточно перспективны [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день апиксабан является единственным НОАК, применение которого по результатам РКИ III фазы ассоциируется со снижением частоты как инсультов, так и больших кровотечений. Показатели эффективности и безопасности использования апиксабана, полученные в реальной клинической практике, соответствуют таковым в исследовании ARISTOTLE. В ближайшее время ожида-

ется регистрация специфического антидота, блокирующего действие аписабана (андексанет альфа), что должно дополнительно повысить безопасность применения аписабана. За последние годы накопилось достаточно данных о безопасности использования аписабана во время кардиоверсии и катетерной абляции. Результаты доклинического исследования дают основание для дальнейшего изучения возможности применения аписабана у пациентов с «клапанной» ФП.

сабана во время кардиоверсии и катетерной абляции. Результаты доклинического исследования дают основание для дальнейшего изучения возможности применения аписабана у пациентов с «клапанной» ФП.



ИСТОЧНИКИ

1. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108: 530–539.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1987, 147: 1561–1564.
3. P Kirchhof, S Benussi, D Kotecha, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Evaluation of prescribing with NOACs vs VKAs in nonvalvular AF. Доклад Sylvia Naas на Европейском Конгрессе Кардиологов 2016, Рим. <https://www.youtube.com/watch?v=xSrsxJd7tJM>.
5. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*, 2017 Feb 15, 103(4): 307–314. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309832. Epub 2016 Sep 19.
6. www.imshealth.com.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
8. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin at Different Levels of Predicted INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2013, 127: 2166–2176.
9. Easton JD, Lopes RD, Bahit M, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology*, 2012, 11(6): 503–511.
10. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*, 2014, 35: 224–232.
11. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Online First*, published on October 24, 2016 as 10.1136/heartjnl-2016-309901.
12. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1082–7.
13. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, et al. Amiodarone, anti-coagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014 Oct 14, 64(15): 1541–50. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.967.
14. Held C, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*, 2015 May 21, 36(20): 1264–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu463.
15. Focks JJ, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*, 2016, 353: i2868. Published online 2016 Jun 15. doi: 10.1136/bmj.i2868.
16. Melloni C, Dunning A, Granger CB et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and active cancer: insights from the ARISTOTLE trial. Paper presented at Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC), AUG 27–31, 2016, Rome, ITALY, pp. 234–234.
17. Xavier D, Hanna M, Wallentin L et al. Patients with atrial fibrillation treated with apixaban are less likely to discontinue study drug when compared with warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. Paper presented at Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC), AUG 27–31, 2016, Rome, ITALY, pp. 507–507.
18. Westenbrink B, Alings M, Granger CB, et al. Anemia Is Associated With Bleeding and Mortality, but Not Stroke, in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *American Heart Journal*, 2016. doi: 10.1016/j.ahj.2016.12.008.

19. Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial. *JAMA*, 2017, 6: e004699. originally published January 17, 2017. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004699>.
20. Guimarães PO, Wojdyla DM, Alexander JH, et al. Anticoagulation therapy and clinical outcomes in patients with recently diagnosed atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*, 2017 Jan 15, 227: 443-449. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.014.
21. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*, 2012, 33(22): 2821-2830.
22. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(4): 451-460. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1170.
23. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2014, 10(4): 366-77.24)
24. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*, 2013 Dec 10, 170(2): 215-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
25. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*, 2016, 353: i3189.
26. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*, 2016 Oct 28, 116(5): 975-986.
27. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc*, 2017 Feb 14, 6(2): e004517. doi: 10.1161/JAHA.116.004517.
28. Deitelzweig S, Bruno A, Trocio J, et al. An early evaluation of bleeding-related hospital readmissions among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. *Current Medical Research And Opinion*, 2016, 32(3).
29. Raschi E, Bianchin M, Ageno W, et al. Risk-Benefit Profile of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Established Therapeutic Indications: An Overview of Systematic Reviews and Observational Studies. *Drug Saf*, 2016, 39: 1175-1187.
30. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*, 2016, 388(10046): 806-817.
31. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehv643. (Epub 4 Feb 2016).
32. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069. (Epub 4 Feb 2016).
33. Ukaigwe A, Shrestha P, Karmacharya P, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of apixaban and uninterrupted apixaban therapy compared to vitamin K antagonists inpatients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017 Mar, 48(2): 223-233. doi: 10.1007/s10840-016-0195-5.
34. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015 Oct, 17(10): 1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.
35. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*, 2016 May, 56(5): 628-36. doi: 10.1002/jcph.628.
36. Lester PA, Coleman DM, Diaz JA, et al. ApixabanVersusWarfarinfor Mechanical Heart Valve Thromboprophylaxis in a Swine Aortic Heterotopic Valve Model. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308649>. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017, ATVBAHA.116.308649 Originally published February 23, 2017.

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



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

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

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

Реклама

www.asurgery.ru · АРХИВ ВЫПУСКОВ

 **РЕМЕДИУМ**
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3436,
remedium@remedium.ru



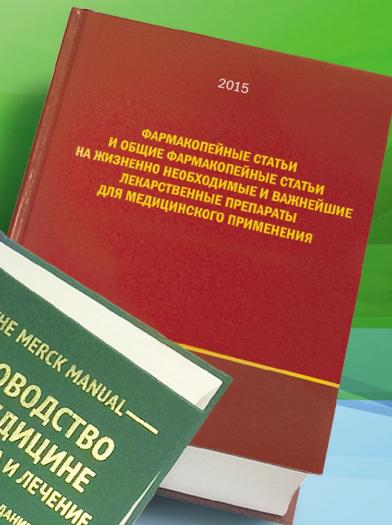
I Московский
Конгресс
Кардиологов

21-22 Сентября 2017 г.

Тематическая выставочная экспозиция

Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36)

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
В ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное
мировое руководство по
клинической медицине. Переводное
издание-справочник содержит
информацию по всем разделам
медицины, включая необходимые
для практикующего врача знания
о диагностике и подходах к лечению
заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

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

ДОСТАТОЧНО ЛИ ШКАЛЫ SYNTAX ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГАЕМЫХ ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ?

Е.С. НОВИКОВА¹, А.Л. КОМАРОВ¹, д.м.н., Е.В. ГУСЬКОВА², к.м.н., О.О. ШАХМАТОВА¹, к.м.н.,
А.Д. ДЕЕВ³, к.ф.-м.н., А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ¹, д.б.н., профессор,
А.Н. САМКО¹, д.м.н., профессор, Е.П. ПАНЧЕНКО¹, д.м.н., профессор

В статье представлена сравнительная оценка современных клинико-ангиографических шкал в стратификации риска больных со стабильной ИБС, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. Обсуждаются возможности улучшения прогностической способности шкал путем добавления двух лабораторных маркеров, отражающих степень активации каскада коагуляции и адекватность антитромбоцитарной терапии, — Д-димера и ОРТ к АДФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИБС, чрескожное коронарное вмешательство, шкала Syntax

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 изучена в многочисленных рандомизированных испытаниях и клинических регистрах, включивших в общей сложности более двух миллионов человек (Syntax [1, 2], EUROSCORE [3], NationalCathPCI database [4] и др.).

Сведения о прогнозе больных, переживших плановые процедуры ЧКВ, разноречивы. Так, по данным различных источников, суммарная частота серьезных сердечно-сосудистых ос-

ложнений (ССО), включая тромбоз стента, колеблется в значительном диапазоне: от 3—4% до более чем 10% в год [5—8]. Совершенно очевидно, что исходы ЧКВ определяются сочетанием множества показателей, характеризующих поражение коронарного русла (индекс Syntax), особенности выполнения эндоваскулярного вмешательства (тип имплантированных стентов, их размер и т. п.), а также отягощенность в отношении «классических» сосудистых факторов риска, среди которых наибольшее значение, как известно, имеют нарушение функции почек и сахарный диабет. Следует также хорошо понимать, что результаты ЧКВ в постмаркетинговых клинических регистрах, не имеющих строгих критериев отбора больных (т. н. «all-comers population»), как правило, хуже, чем в хорошо организованных клинических испытаниях, результаты которых были взяты за основу при подаче информации

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

² Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России

³ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России

в соответствующие контролируемые организации Европы и Северной Америки.

Исследования последних десятилетий способствовали разработке концепции атеротромбоза и поиску коагуляционных показателей, которые бы могли рассматриваться в качестве предикторов таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт, у различных категорий больных. Особенно актуальным данный поиск может оказаться в связи с ЧКВ, выполнение которого в обязательном порядке сопровождается тромбообразованием на поверхности атеромы, поврежденной в результате внутрисосудистого воздействия баллоном и/или стентом. Среди широкого спектра лабораторных маркеров потенциальный интерес могут представлять остаточная реактивность тромбоцитов — ОРТ (рассматриваемая многими исследователями в качестве критерия эффективности проводимой антитромбоцитарной терапии), а также Д-димер, являющийся высокочувствительным, хотя и малоспецифичным маркером активации каскада свертывания и отложения фибрина.

Таким образом, круг возможностей для стратификации риска больных, подвергаемых процедурам ЧКВ, достаточно широк: от простой количественной оценки клинических, ангиографических и, возможно, некоторых лабораторных показателей (например, ОРТ) до сложных многофакторных моделей (EUROSCORE II, Syntax II и т. д.), обладающих большей прогностической ценностью. К сожалению, универсального прогностического инструмента пока не разработано и, 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. Данное утверждение особенно акту-

ально для повседневной клинической практики, в условиях которой далеко не всегда могут быть воспроизведены особенности инвазивных вмешательств и клинические характеристики больных, послужившие основой для создания и валидации тех или иных шкал.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках одноцентрового проспективного регистра изучить взаимосвязь клинических, ангиографических и коагуляционных показателей с риском развития ССО у больных, подвергаемых плановым процедурам ЧКВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были отобраны больные в возрасте от 34 до 85 лет со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС), подвергнутые успешной плановой процедуре ЧКВ. *Критерии исключения из исследования:* 1) недавние тромботические эпизоды, в т. ч. острый коронарный синдром (ОКС) и ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака (ИИ/ТИА) менее 1 месяца назад, а также тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии — менее 6 месяцев назад; 2) тяжелая стенокардия (ФК IV); 3) недостаточность кровообращения NYHA IV; 4) заболевания, требующие постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов; 5) заболевания с высоким риском системных и венозных эмболий, требующие постоянного приема пероральных антикоагулянтов; 6) невозможность по каким-либо причинам назначения антиагрегантной терапии; 7) тяжелая сопутствующая патология, способная оказать самостоятельное влияние на прогноз, в т. ч. активный онкологический процесс, выраженные нарушения функции органов дыхания, почек, печени, декомпенсиро-

ванный сахарный диабет и высокая, рефрактерная к лечению артериальная гипертензия.

Медикаментозная терапия

При включении в исследование все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям ЕКО по стабильной ишемической болезни сердца 2013 г. и рекомендациям ЕКО по реваскуляризации миокарда 2014 г.: аспирин 75–100 мг в сутки, клопидогрел в течение 12 месяцев после ЧКВ, статины, а при наличии дополнительных показаний — бета-блокатор, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) или антагонист к рецептору ангиотензина (АРА). При недостаточном антиангинальном и/или гипотензивном эффекте к терапии добавляли нитраты, антагонисты кальция, ивабрадин, диуретики.

Длительность проспективного наблюдения за больными составляла не менее двух лет. В первые 12 месяцев приема двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) телефонное анкетирование проводилось 1 раз в 3–4 месяца. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 месяцев после выполнения ЧКВ или ранее указанных сроков при прогрессировании клинической картины ИБС. После окончания приема ДАТТ плановые визиты в клинику осуществлялись 1 раз в 12 месяцев.

Конечная точка определялась как сумма сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включавших сердечно-сосудистую смерть, ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, ИИ, ТИА, тромбоз периферических артерий. *Шкалы для оценки прогноза пациентов, подвергаемых ЧКВ*

Для стратификации риска развития ишемических осложнений был использован ряд шкал, учитывающих ангиографические, клинические показатели либо их совокупность.

1. Коронарные ангиограммы каждого пациента были проанализированы в соответствии с

алгоритмом калькулятора Syntax score (SS) путем начисления соответствующих баллов за зону стенотического поражения (стеноз коронарных артерий $\geq 50\%$) и его анатомические характеристики [1].

2. Степень риска по шкале Clinical Syntax score (CSS) для каждого больного была рассчитана путем вычисления произведения количества баллов по ангиографической шкале Syntax score и шкале ACEF [2]. Расчет баллов по шкале ACEF был выполнен по формуле [3]:

$$\text{Возраст (лет)} / \text{Фракция выброса ЛЖ (\%)} + 1 \text{ балл (если уровень креатинина до ЧКВ } \geq 110 \text{ мкмоль/л)}.$$

3. Расчет риска неблагоприятных событий для всех пациентов также был выполнен по формуле Syntax score II (SSII), учитывающей баллы за клинические характеристики (пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, клиренс креатинина, наличие хронической обструктивной болезни легких и/или атеросклеротического поражения периферических артериальных бассейнов) и балл по шкале Syntax score [4].

Лабораторные исследования

Взятие венозной крови для определения уровня Д-димера выполнялось накануне проведения ЧКВ. Определение уровня Д-димера проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора AsserachromD-Di (диагностика Stago, Франция).

Исследование остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) к аденозиндифосфату (АДФ) на фоне терапии клопидогрелом проводили при плановом визите пациента в клинику через 5–12 месяцев регулярного приема препарата. Исследование ОРТ выполнялось с использованием турбидиметрического метода на агрегометре VerifyNowP₂Y₁₂ (Accumetrics,

SanDiego CAUSA). OPT выражалась в условных единицах реактивности P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов — P_2Y_{12} reaction units (PRU).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета программы GraphPadPrism 7.0, а также в системе SAS 6.12 (Statistical Analysis System). Для получения описательных характеристик изучаемых переменных использовались соответствующие процедуры SAS (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Непрерывные переменные описаны в виде среднего значения (Mcp) и стандартного отклонения (SD). При сравнении данных определяли относительный риск (ОР) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика больных

Всего в исследование было включено 188 человек, из них большинство пациентов было мужского пола (76,1%), средний возраст составил $61,4 \pm 10,7$ года. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Артериальная гипертония была диагностирована у 91,4% пациентов, 42,6% больных страдали ожирением. Сахарный диабет был выявлен у 21,3% больных, 23,4% пациентов курили на момент включения в исследование, 68,6% имели нецелевые значения уровня липидов крови (общий холестерин $< 4,0$ ммоль/л, липопротеины низкой плотности $< 1,8$ ммоль/л). Для большинства (88,9%) пациентов показаниями к ЧКВ была стабильная стенокардия напряжения II-III ФК; 61,7% больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), у 18,1% было ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе.

Коронарографические характеристики пациентов и особенности ЧКВ

Большинству больных (78,8%) коронарография (КАГ) с последующим проведением ЧКВ была выполнена радиальным доступом. Из 46 больных, которым ЧКВ выполнялось ранее, у трети больных ($n = 13$) причиной проведения настоящего эндоваскулярного вмешательства был гемодинамически значимый рестеноз. По данным КАГ частота выявления одно-, двух- или многососудистого поражения коронарного русла была примерно одинаковой и составила, соответственно, 30,3%, 35,1% и 34,6%. Наиболее часто встречалось поражение типа В (44,7%), поражение типа С было выявлено у 34,6% больных. Более чем в половине случаев (52,4%) было выполнено ЧКВ со стентированием ствола левой коронарной или одного из сегментов передней нисходящей артерии. Имплантация двух и более стентов была выполнена у 41,5% больных (в среднем $1,6 \pm 0,9$ стента на одного больного). В подавляющем большинстве случаев использовались стенты с лекарственным покрытием второго поколения: покрытие Everolimus и Zotarolimus в 57,5% и 40,2% случаев соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

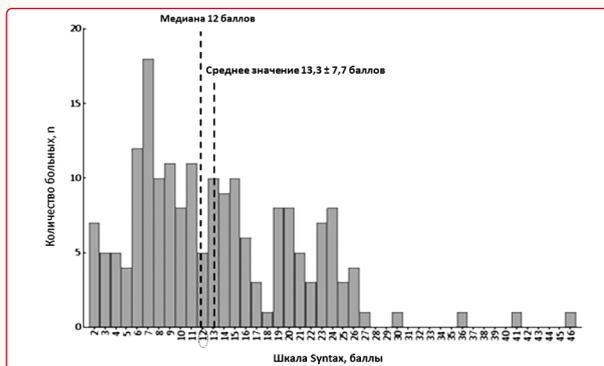
Средний период проспективного наблюдения составил $3,2 \pm 0,9$ года. За время наблюдения у 29 больных (15,4% или 4,8/100 человек/лет) были зарегистрированы ишемические осложнения в различных сосудистых бассейнах. Наиболее частым неблагоприятным событием были эпизоды ОКС без подъема сегмента ST ($n = 14$) и ОКС с подъемом сегмента ST ($n = 7$, из них 2 случая летальных). Трое больных за время наблюдения перенесли нефатальный ИИ, и еще трое — ТИА. У двух больных произошла тромбоземболия легочной артерии, одна из них с летальным исходом. У одного больного с сопутствующим атеросклеро-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Всего, n (%)	188 (100)
Возраст (M ± SD)	61,4 ± 10,7
Мужчины/женщины, n	143/45
<i>Социальные факторы</i>	
Одинокое проживание, n (%)	18 (9,6)
Высшее образование, n (%)	85 (45,2)
Инвалидность, n (%)	37 (19,7)
<i>Классические факторы риска ССЗ</i>	
Артериальная гипертония, n (%)	172 (91,4)
Сахарный диабет, n (%)	40 (21,3)
<i>Курение</i>	
— в анамнезе, n (%)	61 (32,4)
— в настоящее время, n (%)	44 (23,4)
— общее количество, n (%)	105 (55,8)
Гиперхолестеринемия, n (%)	170 (90,4)
Ожирение, n (%)	80 (42,6)
Хроническая болезнь почек (КлКр < 60 мл/мин), n (%)	20 (10,6)
<i>Ишемическая болезнь сердца</i>	
Стабильная стенокардия ФК II—III, n (%)	167 (88,9)
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	21 (11,2)
ИМ в анамнезе, n (%)	116 (61,7)
Повторные ОКС в анамнезе, n (%)	34 (18,1)
Величина фракции выброса левого желудочка (M ± SD)	57,3 ± 7,1
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	21 (11,2)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	46 (24,5)
<i>Сопутствующая сердечно-сосудистая патология, влияющая на прогноз</i>	
Атеросклеротическое поражение аортального клапана, n (%)	12 (6,4)
Аневризма грудного/брюшного отдела аорты, n (%)	7 (3,7)
Хроническая сердечная недостаточность (NYHAIII), n (%)	10 (5,3)
Блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	6 (3,2)
<i>Ишемическая болезнь мозга</i>	
ИИ/ТИА в анамнезе более 1 месяца назад, n (%)	13 (6,9)
Хирургическое вмешательство на сонных артериях в анамнезе, n (%)	5 (2,7)
<i>Атеросклероз артерий нижних конечностей</i>	
Перебегающая хромота, n (%)	18 (9,5)
Хирургическое вмешательство на артериях нижних конечностей в анамнезе, n (%)	4 (2,2)

РИСУНОК 1. Шкала Syntax

А. Распределение пациентов по значениям индекса Syntax score



Б. Частота ССО в зависимости от значения индекса Syntax

Квинтили распределения	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	р для тенденции Q1→Q5
Индекс Syntax score, баллы	2—7	8—10	11—14	15—20	21—46	
Частота ССО, %	2,9	20,5	14	22	17	0,02
	Средняя частота ССО (Q2-Q5) 18,3%					

тическим поражением периферических артерий отмечено возникновение критической ишемии нижней конечности, потребовавшей экстренной реваскуляризации в бассейне левой общей бедренной артерии.

КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ И ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ЧКВ В ОБСЛЕДОВАННОЙ КОГОРТЕ БОЛЬНЫХ

В соответствии с поставленной целью мы попытались оценить прогностическую ценность каждой исследуемой шкалы риска в отношении зарегистрированных нами ССО и выявить модель с наилучшей предсказательной способностью.

Шкала Syntax

Распределение значений индекса Syntax (Syntax score, SS) носило неправильный характер со скошенной влево медианой, величина

которой составила 12 баллов (интерквартильный размах от 7 до 19 баллов). Минимальное значение индекса по шкале составило 2 балла, максимальное — 46 баллов (рис. 1А). Среднее значение индекса составило $13,3 \pm 7,7$ балла.

Частота ССО возрастала при увеличении индекса Syntax: 2,9% в нижнем квинтиле против 18,3% в четырех верхних квинтилях распределения ($p = 0,02$) (рис. 1Б). К сожалению, предсказательная ценность шкалы Syntax, определенная в регрессионной модели Кокса, была относительно невелика: увеличение относительного риска ССО для четырех верхних в сравнении с нижним квинтилем составило

6,6 (95% ДИ 0,89—48,7; $p = 0,06$).

Клиническая шкала Syntax

Следующим этапом исследования была оценка прогностической значимости клинической шкалы Syntax, включающей помимо ангиографических три клинических фактора риска осложнений после ЧКВ (возраст, функция почек и фракция выброса левого желудочка).

Распределение значений индекса Clinical Syntax score (CSS), как и для SS, носило неправильный характер со скошенной влево медианой, величина которой была одинаковой с медианой SS и составила 12 баллов (интерквартильный размах от 7 до 17 баллов). Среднее значение для значений CSS составило 14 ± 10 баллов (минимум — 2 балла, максимум — 48 баллов).

Для данной шкалы была также обнаружена тенденция к увеличению частоты ССО у боль-

ных 2–4 квинтилей распределения CSS по сравнению с пациентами первого квинтиля, соответственно, 18% против 5%, $p = 0,05$ (рис. 2). Увеличение относительного риска ССО в модели Кокса составило 4,2 (95% ДИ 1–18, $p = 0,05$).

Шкала Syntax II

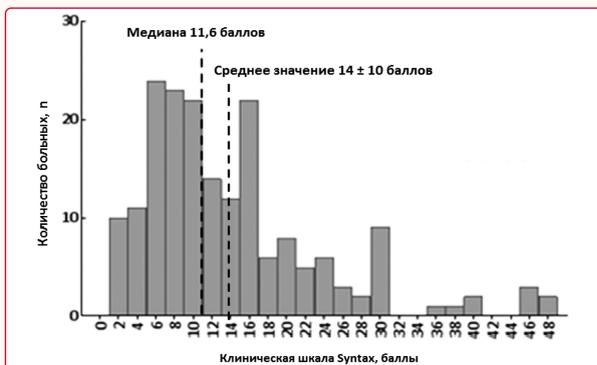
Распределение значений индекса SSII носило неправильный характер со скошенной влево медианой, величина которой составила 27 баллов (интерквартильный размах от 21 до 36 баллов). Среднее значение для SSII было 29 ± 10 баллов (минимум — 11 баллов, максимум — 55 баллов).

Как показано на рисунке 3, наиболее неблагоприятный прогноз был у больных 4–5 квинтилей распределения SSII (отрезное значение >31 балла) по сравнению с пациентами первых трех квинтилей, соответственно, 24% и 9,7%, относительный риск в модели Кокса составил 3,9 (95% ДИ 1,7–9,1, $p = 0,001$).

Сравнение кривых выживаемости для групп больных высокого и низкого риска по шкале Syntax II было выполнено с помощью критерия Log-Rank. Суммарная частота ССО у лиц с высоким индексом Syntax II, попавшим в два верхних квинтиля распределения (≥ 31), была почти в три раза выше в сравнении с остальными пациентами: 26% против 9,7%, $p = 0,009$ (рис. 4). Следует отметить, что кривые выживаемости начали расходиться через 6 месяцев от начала наблюдения, достоверные различия по частоте ССО сохранялись далее весь период наблюдения.

РИСУНОК 2. Клиническая шкала Syntax

А. Распределение пациентов по значениям индекса Clinical Syntax score



Б. Частота ССО в зависимости от значения клинического индекса Syntax

Квинтили распределения	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p для тенденции Q1→Q5
Индекс Syntax score, баллы	1,7–6,5	6,6–9,3	9,4–14	15–20	21–48	
Частота ССО, %	5	19	13	25	16	0,05
	Средняя частота ССО (Q2-Q5) 18%					

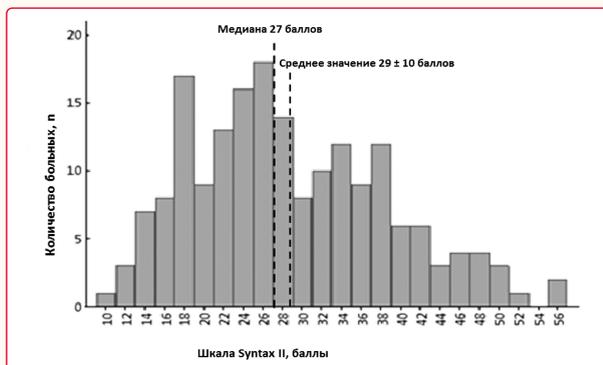
РОЛЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ – ОСТАТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ К АДФ И Д-ДИМЕРА В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ ПРОЦЕДУР ЧКВ

Д-димер

Распределение уровней Д-димера было неправильным (резко скошенным влево). Медиана значений уровня Д-димера составила 412,1 нг/мл, минимальное значение — 102,1 нг/мл, максимальное — 3 880,3 нг/мл. Частота ССО была выше в верхнем квинтиле распределения Д-димера (значения $> 783,5$ нг/мл) в сравнении с четырьмя нижними: соответственно, 20% против 12%, $p = 0,02$. Использование модели Кокса, предусматривающей соответствующую поправку на пол и возраст больных, нивелировало значимость Д-димера в отношении риска ССО, ОР составил 2,2 (95% ДИ 0,76–6,58;

РИСУНОК 3. Шкала Syntax II

А. Распределение пациентов по значениям индекса Syntax score II



Б. Частота ССО в зависимости от значения индекса Syntax II

Квинтили распределения	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	р для тенденции Q1→Q5
Индекс Syntax score II, баллы	11—19	20—25	26—30	31—38	39—55	
Частота ССО, %	8	16	5	25	22	0,03
	Среднее для Q1—Q3 9,7%			Среднее для Q4—Q5 24,0%		

р = 0,1). По всей видимости, это связано с зависимостью Д-димера от клинических и ангиографических факторов риска, отражающих «бремя» атеротромбоза: чем больше таких факторов, тем выше уровень Д-димера. В качестве иллюстрации этой закономерности в *таблице 2* представлены средние значения уровня Д-димера в каждом из квинтилей распределения индекса SSII.

Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ

Распределение величин ОПТ к АДФ у обследованных больных приближалось к нормальному. Медиана значений уровня ОПТ составила 187 PRU (минимум — 6 PRU, максимум — 306 PRU). У

большинства больных (61,7%) значение ОПТ укладывалось в принятый современными рекомендациями «терапевтический диапазон» ОПТ к АДФ после процедур ЧКВ ($85 < PRU < 208$). Значения ОПТ к АДФ в подгруппах пациентов с ССО и без таковых достоверно не различались ($181,9 \pm 20,6$ PRU и $187,8 \pm 13,2$ PRU соответственно). По данным многофакторного логистического регрессионного анализа также не было обнаружено связи ОПТ к АДФ с развитием ССО. Так же как и в случае с Д-димером, имелась тенденция увеличению ОПТ по мере нарастания клинических и ангиографических факторов риска, определенных в соответствии со шкалой SSII (*табл. 2*).

РИСУНОК 4. Кривые дожития без развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким и низким риском ССО по шкале Syntax II

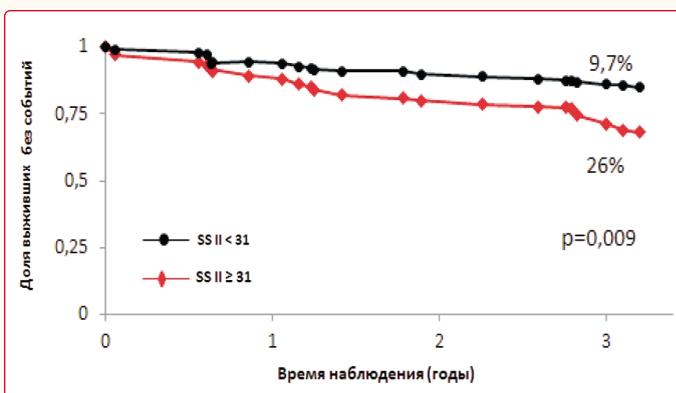


ТАБЛИЦА 2. Уровень Д-димера и остаточной реактивности тромбоцитов к АДФ в зависимости от индекса SSII

Квинтиль распределения индекса SSII	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	р для тенденции Q1→Q5
Д-димер, среднее, мг/дл	379 ± 260,4	413,5 ± 369	574,4 ± 455,8	729,1 ± 811,4	777,1 ± 544,4	0,02
ОРТ к АДФ, PRU	159 ± 64,68	165,7 ± 67,15	173,1 ± 58,11	188,4 ± 55,79	178,7 ± 79,2	0,06

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНОЙ ЦЕННОСТИ ШКАЛЫ SYNTAX II ПУТЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО УЧЕТА УРОВНЯ Д-ДИМЕРА

Для выполнения этой задачи проводился многофакторный анализ. В модель, помимо пола, возраста и значения индекса SSII, добавляли уровень Д-димера. Оказалось, что наибольшая частота ССО была зарегистрирована в подгруппе пациентов, характеризующихся одновременно высокими значениями уровня SSII (>31 балла) и Д-димера (>783 нг/мл): ОР составил 5,9 (95% ДИ 1,7–19,7, $p = 0,004$). У таких пациентов частота ССО составила 27,3% в сравнении с 10,6% в группе больных, в которой оба показателя были ниже отрезной границы (рис. 5).

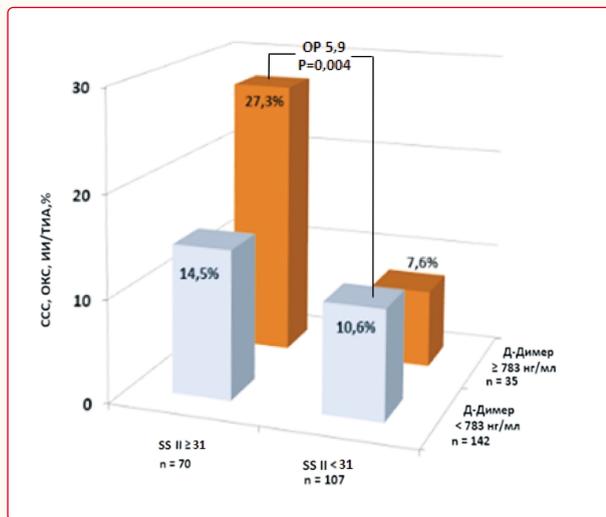
ОБСУЖДЕНИЕ

Вопреки формальному термину, группа пациентов со «стабильной» ИБС характеризуется достаточно высокой частотой неблагоприятных событий, в т. ч. после эндоваскулярных вмешательств. Так, в нашем исследовании за 3,2 года 15,4% пациентов перенесли ишемические осложнения в основных артериальных бассейнах. Безусловно, практические врачи

должны иметь инструмент, позволяющий, с одной стороны, достаточно просто, а с другой — максимально точно предсказывать вероятность неблагоприятных исходов после плановых ЧКВ. Какова же оказалась предсказательная ценность уже существующих шкал и насколько они подходят для использования в когортах пациентов, подобных нашей?

Шкала Syntax учитывает только ангиографические характеристики и предусматривает начисление соответствующих баллов за зону стенотического поражения и за его анатомические характеристики (диаметр, протяженность, кальциноз, тромбоз, вовлечение области бифуркации и т. д.) [2]. В рамках одноименного исследования Syntax [9] были доказаны преимущества коронарного шунтирования перед ЧКВ у лиц со сложным, «комплексным» коронарным поражением (индекс Syntax > 32), а в случае значения индекса Syntax ≤ 22 исходы в группах коронарного шунтирования и ЧКВ оказались сопоставимы. Таким образом, данная шкала хорошо приспособлена для выбора оптимального метода реваскуляризации у многососудистых больных. В рамках этого же исследования была выявлена взаимосвязь между значением индекса Syntax и прогнозом больных, подвергнутых ЧКВ. Так, через год после процедуры суммарная частота неблаго-

РИСУНОК 5. Частота ССО в группах больных, сформированных в зависимости от уровня Д-димера и индекса Syntax II



приятных ишемических событий в группах больных, относящихся к нижнему (≤ 22), промежуточному и верхнему (> 32) терцилям распределения индекса Syntax, составила 14,7, 16,7 и 23,4% соответственно.

В нашем исследовании имелась аналогичная тенденция к увеличению риска развития тромботических осложнений по мере нарастания индекса Syntax, однако его прогностическая ценность была невысокой ($p = 0,06$). Во многом это связано с особенностями формирования обследованной когорты пациентов. Так, пациентов с высоким индексом Syntax было мало, и к категории высокого ангиографического риска ССО ($SS > 32$ баллов) относились только трое больных (1,6%), к категории промежуточного риска ($SS 23-32$ балла) — не более пятой части пациентов. Остальные 80% больных формально попадали в группу наименьшего риска неблагоприятных исходов. Соответственно, шкала, разработан-

ная на выборке пациентов с гораздо более тяжелым поражением коронарного русла, чем в нашем исследовании, могла оказаться в данном случае малоинформативной.

Однако полученные нами результаты могут иметь и другие объяснения, например недостаточную статистическую мощность проведенного исследования. Так, крупный метаанализ 7 исследований, включивший в общей сложности 6 508 больных [10], вполне убедительно показал, что индекс Syntax является предиктором таких событий, как смерть, ин-

фаркт миокарда, тромбоз стента и повторная реваскуляризация коронарных артерий у пациентов, которым выполнялось ЧКВ. Важной особенностью этого метаанализа являлось то обстоятельство, что в него, так же как и в нашем исследовании, в основном вошли пациенты с невысоким значением индекса Syntax ($16,7 \pm 11,1$ балла в сравнении с $13,3 \pm 7,7$ балла в нашем исследовании), индекс более 32 баллов имели не более 10% пациентов. Соответственно, в обсуждаемом масштабном метаанализе шкала Syntax оказалась информативна даже у пациентов, преимущественно относящихся к категории низкого риска.

Другой причиной малой информативности шкалы Syntax в нашей когорте может являться стабильное течение ИБС, тогда как в одноименном исследовании Syntax ЧКВ выполнялось в связи с нестабильной стенокардией в 28,9% случаев [9], а в вышеописанном метаанализе Garg S. и соавт. доля пациентов с ОКС пре-

вышла 50% [10]. Выборочная информативность шкалы Syntax в отношении предсказания риска смерти у пациентов после ЧКВ и ИМ с подъемом сегмента ST (но не со стабильной ИБС) была продемонстрирована в исследовании С.М. Gijbberts и соавт. [11]. Всего в данное исследование было включено 1 000 пациентов после ЧКВ: у 400 из них эндоваскулярные вмешательства выполнялись в связи с ИМ с подъемом ST, у 600 — в связи со стабильной стенокардией. У первой категории пациентов индекс Syntax являлся независимым предиктором смерти от всех причин: по данным многофакторного анализа ОР составлял 2,5 (1,7—3,8), $p < 0,001$ на каждые 10 баллов индекса. У пациентов со стабильной ИБС индекс Syntax не оказывал влияния на смертность, а значимыми предикторами, напротив, оказались клинические факторы — сахарный диабет и возраст. Таким образом, вероятно, что у пациентов с ОКС прогноз в большей степени определяется состоянием коронарного русла, а у стабильных пациентов больший вклад в прогноз вносят дополнительные клинические факторы, которые ангиографическая шкала Syntax не учитывает.

По-видимому, для пациентов со стабильной ИБС целесообразнее использовать клинико-ангиографические шкалы, такие, например, как Syntax II. Действительно, в нашем исследовании основная масса пациентов имела низкие значения индекса Syntax (среднее значение $13,3 \pm 7,7$), что теоретически давало основание ожидать небольшую частоту ишемических осложнений. В противоположность данному предположению частота неблагоприятных событий оказалась достаточно высокой. Наиболее вероятно, что это обусловлено первостепенным влиянием на прогноз клинических факторов риска.

Согласно результатам нашего исследования, шкала Syntax II обладала наилучшей прогно-

стической ценностью у пациентов со стабильной ИБС и ЧКВ как по сравнению со шкалой Syntax, так и со шкалой Clinical Syntax, учитывая только три клинических фактора риска. Стоит отметить, что среднее значение индекса SSII в нашей когорте было достаточно высоким — 29 ± 10 баллов. У больных двух верхних квинтилей распределения индекса SSII частота неблагоприятных событий была значительно выше, чем у пациентов из трех нижних квинтилей распределения: 9,7% против 24%, относительный риск в модели Кокса составил 3,9 (95% ДИ 1,7—9,1, $p = 0,001$). Похожие результаты были получены в крупном ($n = 1 528$) исследовании Xu и соавт., посвященном валидации шкалы Syntax II у пациентов, которым выполнялось ЧКВ ствола ЛКА [12]. Среднее значение индекса SSII составило $25,6 \pm 7,8$ балла. Было показано, что уровень индекса SSII является независимым предиктором смертности после ЧКВ ствола ЛКА: ОШ на каждые 10 баллов индекса SSII составило 1,76 (95% ДИ 1,10—2,82; $p = 0,02$). При этом предсказательная ценность шкалы Syntax II была выше, чем других шкал (в т. ч. Syntax и Clinical Syntax).

Потенциально на частоту ишемических осложнений, помимо состояния коронарных артерий и наличия классических факторов риска ССО, могут влиять еще две группы факторов — степень активации каскада коагуляции и адекватность антитромбоцитарной терапии. В рутинной практике первое может быть оценено по уровню Д-димера, второе — по уровню остаточной реактивности тромбоцитов.

Высокую ОПТ к АДФ у пациентов с ИБС, получающих тиенопиридины, принято рассматривать как фактор риска развития ишемических событий. В исследовании GEPRESS (2014) [13] определение ОПТ в когорте 1053 больных ОКС позволяло получить дополнительную прогностическую информацию с

учетом клинических факторов риска и шкалы Syntax. В крупном мультицентровом регистре ADAPT-DES ($n = 8\ 583$) была отмечена связь высокой OPT > 208 PRU с тромбозом стента, однако эта зависимость была выявлена только у больных с ОКС [14]. Для стабильных больных, подвергнутых ЧКВ, связь OPT с тромботическими осложнениями в настоящее время не доказана. В нашем исследовании уровень OPT к АДФ также не оказывал независимого влияния на частоту ССО. При этом отмечалась тенденция ($p = 0,06$) к нарастанию уровня OPT в каждом следующем квинтиле распределения индекса SSII.

Высокий уровень Д-димера является неспецифическим, но высокочувствительным маркером тромбозов любой локализации. Хорошо известен также факт повышения уровня Д-димера при обострениях атеротромбоза, например, в случае ОКС. У стабильных больных с атеросклеротическим поражением различной локализации нередко обнаруживается повышенный уровень Д-димера несмотря на отсутствие у них клинических признаков острого тромбоза. Содержание Д-димера нарастает с увеличением протяженности атеросклеротического процесса и особенно велико у больных с периферическим и мультифокальным сосудистым поражением. Бессимптомное повышение уровня Д-димера может являться достаточно чувствительным предиктором возникновения осложнений атеротромбоза, что было показано ранее как нами [15], так и целым рядом авторов в хорошо организованных проспективных исследованиях, среди которых в первую очередь следует отметить исследования Aric [16], Caerphilly [17] и AtheroGene [18]. По данным этих исследований, значения Д-димера, находящиеся в верхних квинтилях распределения, ассоциировались с увеличением относительного риска ишемических событий в среднем на 30–

70%. В нашем исследовании у пациентов верхнего квинтиля распределения уровня Д-димера (значения $> 783,5$ нг/мл) частота ССО была почти в два раза выше в сравнении с остальными больными: соответственно, 20% против 12%, $p = 0,02$. Хорошо известна зависимость уровня Д-димера от возраста, пола и ряда клинических факторов, определяющих «бремя» атеротромбоза. Не удивительно, поэтому, что Д-димер не оказывал самостоятельного влияния на прогноз в модели Кокса, предусматривающей соответствующую поправку на клинические факторы риска (подробнее этот фрагмент работы освещен в работе Гуськовой Е.В.) [19].

Вместе с тем создается впечатление, что определение Д-димера может принести дополнительную пользу к принятой клинико-ангиографической оценке прогноза после ЧКВ. Так, по нашим данным, самый неблагоприятный прогноз был у больных с высоким индексом SSII (> 31 балла) и сопутствующим повышением уровня Д-димера ($> 783,5$ нг/мл). Таким образом, нам удалось дополнительно оптимизировать шкалу SSII, выделив среди стабильно тяжелых пациентов особую подгруппу – с активацией каскада коагуляции, характеризующуюся наиболее высоким риском ССО (по данным модели многофакторного анализа значение ОР составило 5,9, 95% ДИ 1,7–19,7, $p = 0,004$).

Следует, однако, отметить, что настоящая работа имела и ряд ограничений, связанных, в частности, с относительно небольшой выборкой больных и неоптимальной коррекцией классических факторов риска – курения, гиперлипидемии и т. д. Кроме того, были игнорированы ангиографические методы оценки функциональной значимости стенозов (измерение фракционного резерва кровотока). К сожалению, в обследованной когорте больных данные мето-

ды практически не использовались, несмотря на возможную пользу, которую они могли бы принести как при низком индексе Syntax (например, у больных с пограничными стенозами), так и при планируемой многососудистой ЧКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты со стабильной ИБС, подвергаемые ЧКВ, характеризуются достаточно высокой частотой неблагоприятных сосудистых событий. Оптимальным инструментом для стратификации риска у таких пациентов в рутинной практике представляется клиничко-ангиографическая шкала Syntax II. Определение уровня Д-димера, вероятно, позволит допол-

нительно оптимизировать эту шкалу и выделить пациентов с наиболее высоким риском ишемических осложнений. В свою очередь, адекватная стратификация риска у пациентов со стабильной ИБС, которым планируется ЧКВ, должна быть направлена на решение множества практических задач, в числе которых агрессивное воздействие на модифицируемые факторы риска, дополнительная мотивация для лечения и более тщательный мониторинг состояния здоровья у больных с потенциально неблагоприятным прогнозом, выбор оптимальной тактики реваскуляризации, а также, возможно, аргументированное решение вопроса о длительности двойной антитромбоцитарной терапии.



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 PW, 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): 2608-20.
- 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): 2541-619.
- 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 антитромбоцитарную 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.
- 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: 961-72.
10. 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: 645-53.
 11. Gijbberths CM, Seneviratna A, Hoefler IE, et al. Inter-Ethnic Differences in Quantified Coronary Artery Disease Severity and All-Cause Mortality among Dutch and Singaporean Percutaneous Coronary Intervention Patients. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131977. Published online 2015 Jul 6. doi: 10.1371/journal.pone.0131977.
 12. Xu B, GOnOreux Ph, Yang Y, et al. Validation and Comparison of the Long-Term Prognostic Capability of the SYNTAX Score-II Among 1,528 Consecutive patients Who Underwent Left Main Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2014, 7: 1128-37.
 13. Palmerini T, Calabrilli P, Piscione F, 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 Intv*, 2014, 7: 1117-27.
 14. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013, 382: 614-23.
 15. Komarov A, Ilyushchenko T, Dobrovolsky A et al. D-dimer, plasmin-antiplasmin complex and matrix metalloproteinase 2 as markers of cardiovascular events in patients with stable coronary disease. Abstract of the ESC Congress 2012. *European Heart Journal*, 2012, 33(Abstract Supplement): 305.
 16. Folsom AR, Aleksic N, Park E, et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(4): 611-617.
 17. Smith A, Patterson C, Yarnell J, et al. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation*, 2005, 112(20): 3080-3087.
 18. Morange PE, Bickel C, Nicaud V, et al. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(12): 2793-2799.
 19. Гуськова Е.В. Факторы, определяющие безопасность двойной антитромбоцитарной терапии после плановых чрескожных коронарных вмешательств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 11-й ФОРМАТ, 2016. 24 с.

КОНТРОЛЬ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА — ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

О.Л. БАРБАРАШ^{1, 2}, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, В.В. КАШТАЛАП^{1, 2}, д.м.н.

В обзорной статье освещены позиции современных клинических рекомендаций в отношении назначения высокоинтенсивной терапии статинами и нестатиновыми холестеринснижающими препаратами у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска после перенесенного инфаркта миокарда, а также цели терапии. Обозначены подходы к контролю параметров липидограммы после назначения высокоинтенсивной терапии статинами и к назначению ингибиторов PCSK9 (алирокумаб) после развития острого коронарного события. Для составления обзорной статьи использованы доступные материалы из открытых и зарубежных библиотечных баз данных (e-Library, Library's MEDLINE/PubMed database).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, алирокумаб

Проблема снижения высоких показателей сердечно-сосудистой смертности после перенесенного эпизода острого коронарного синдрома (ОКС) далека от разрешения [1]. Это проявляется высокой частотой развития повторных острых коронарных событий и ишемических катастроф в других сосудистых бассейнах. Активное развитие системы «сосудистых центров» позволило на территории России оптимизировать догоспитальный и стационарный этапы оказания помощи пациентам с ОКС. Внедрение современных подходов к реваскуляризации миокарда, выполнение госпитальных стандартов медика-

ментозного сопровождения в лечении ОКС существенно сократило показатели госпитальной летальности. Задачей настоящего этапа совершенствования системы оказания помощи этой категории пациентов является дальнейшая оптимизация подходов к постгоспитальной реабилитации и вторичной профилактике. В многочисленных исследованиях приводятся данные о том, что низкая приверженность как пациентов, так и врачей к соблюдению принципов вторичной профилактики является одной из главных причин неудовлетворительных результатов лечения [2].

В настоящем обзоре приводятся современные данные, демонстрирующие важность контроля липидов крови у пациентов после перенесенного острого коронарного события, основные ограничения в использовании липид-

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

² Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России

нормализующих средств и перспективы применения нового класса препаратов (ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)), используемых для коррекции липидного обмена.

Основной принцип профилактической кардиологии: чем выше у пациента сердечно-сосудистый риск, тем более агрессивное должно быть лечение. Агрессивные подходы ко вторичной профилактике после перенесенного эпизода ОКС детально освещены в последних рекомендациях Европейского кардиологического общества [3]. Главный их смысл сводится к необходимости неопределенно долго использовать жизнеспасующую терапию (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, препараты блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, липидснижающие средства) на фоне агрессивного подхода к модификации образа жизни. Поскольку дислипидемия, в том числе высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП), является ключевым фактором формирования и прогрессирования атеросклероза и острых сосудистых событий [4], коррекция дислипидемии с достижением целевых параметров липидограммы является одним из главных факторов успеха вторичной профилактики инфаркта миокарда [5].

Статины в настоящее время являются базовой группой препаратов в лечении пациентов с атеросклерозом, в том числе с проявлениями ОКС, обеспечивая не только эффективное снижение уровня ХсЛПНП, но и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6]. Пациенты с ОКС относятся к категории очень высокого риска, в связи с этим справедливо утверждение, что назначение липидкорректирующей терапии должно обеспечить у них снижение ХсЛПНП до значений менее 1,8 ммоль/л или снижение более чем на 50% этого показателя, если исходный уровень находится в диапазоне от 1,8 до 3,5 ммоль/л [7].

Достижение этих целей реально, если максимальному количеству пациентов в госпитальном периоде заболевания будет назначена высокоинтенсивная терапия статинами (класс I, уровень доказательности A). Такое лечение подразумевает использование аторвастатина в дозе от 40 до 80 мг или розувастатина в дозе от 20 до 40 мг [8]. Если эта цель в снижении ХсЛПНП недостижима на фоне приема монотерапии статинами, рекомендуется присоединение эзетимиба (класс IIa, уровень доказательности B) [9]. Лишь у пациентов с ОКС и высоким риском развития побочных эффектов при приеме статинов (пациенты пожилого и старческого возраста, с почечной и печеночной недостаточностью, с ранее выявленными побочными эффектами от приема статинов или принимающих сопутствующую терапию с риском развития лекарственных взаимодействий) может обсуждаться низкодозовая терапия статинами, что было отражено и в предыдущих европейских руководствах по ведению дислипидемий [10].

В обновленных европейских рекомендациях по дислипидемии [5] это усилено положением о том, что терапия статинами у пациентов с ОКС должна начинаться сразу после поступления в стационар независимо от исходных значений ХсЛПНП, контроль за эффективностью терапии следует проводить через 4–6 недель после ОКС. В случае недостижения целевых значений ХсЛПНП для усиления эффектов статинов следует рассматривать не только эзетимиб, но и новый класс нестатиновых препаратов — ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Таким образом, оценка уровня ХсЛПНП у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда нужна не для решения вопроса — назначать статины в максимальной терапевтической дозировке или нет, а для определения

степени агрессивности стратегии дальнейшего ведения, а также для исключения у пациента семейной гиперхолестеринемии. При этом главной задачей стационарного этапа лечения пациента с ОКС является необходимость использования высоких доз статинов, определение целевых значений для снижения ХсЛПНП, оценка необходимости использования комбинированной липидснижающей терапии при выявлении исходно высоких показателей липидного профиля и мотивирование пациента следованию этим рекомендациям на фоне агрессивного подхода к модификации образа жизни (абсолютный отказ от курения, рациональная диета, регулярная физическая активность и другие поведенческие факторы).

С позиции управления рисками, ассоциированными с нарушениями липидного обмена, чрезвычайно важен и амбулаторный этап наблюдения. Через 4—6 недель после выписки из стационара по результатам оценки липидограммы пациента с перенесенным ОКС должен быть использован алгоритм коррекции липидснижающей терапии. Лечащему врачу необходимо оценить приверженность пациента к назначенной терапии, выявить побочные эффекты лечения, определить их связь с приемом липидснижающей терапии. При отсутствии должной приверженности необходимо объяснить пациенту соотношение пользы и рисков на фоне приема статинов. При симптомах непереносимости препарата можно рекомендовать снижение дозы препарата или использование статинов с более продолжительным периодом полужизни, назначая их два-три раза в неделю. При снижении дозы статина, обусловленном их непереносимостью из-за развития побочных эффектов, целесообразно рассмотреть возможность присоединения к низкодозовой терапии статинами эзетимиба или использование ингибиторов PCSK9 [11].

Такой подробный, пошаговый алгоритм назначения гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС для практикующих специалистов был представлен в недавно опубликованном документе, подготовленном экспертами Европейского кардиологического общества. Этот консенсус, детализирующий многие позиции липидснижающей терапии у пациентов с ОКС, по мысли авторов, должен облегчить работу практического врача стационара и амбулатории при назначении терапии этой тяжелой категории пациентов [11].

Однако насколько мы эффективно используем эти рекомендации в реальной клинической практике стационарного и амбулаторного этапов ведения пациентов с ОКС? Следует признать, что рекомендации по лечению пациентов высокого риска высокодозовой терапией статинами в полной мере не используются. Итогом этого является то, что интенсивность лечения статинами и число пациентов, достигающих целей лечения, часто не соответствует рекомендациям.

В качестве примера приведем данные Ferrieres J. с соавт.: в 2012 г. в клиниках Франции интенсивность лечения статинами значительно увеличилась, но только у 34% пациентов после перенесенного ОКС достигались целевые значения ХсЛПНП [12]. В исследовании Maddox T.M. с соавт. представлены результаты национального регистра PINNACLE, оценивающего эффективность использования в клинической практике рекомендаций американских научных и врачебных сообществ (ACC/АНА) 2013 г. — из более чем 1 млн пациентов с ИБС, принимали липидснижающую терапию только 73% [13].

Американские исследователи отмечают, что наибольшую проблему составляет использование высокоинтенсивной терапии именно у пациентов после ОКС. Так, в 2007—2009 гг. только 27% таких пациентов были на такой тера-

пии [14]. В течение последующего года наблюдения их число увеличилось всего лишь до 35%. Среди пациентов с ОКС, поступивших в стационар без предшествующего использования статинов, при выписке высокоинтенсивную терапию назначили лишь 23,1%. Только 9,4% пациентам с низко- и умеренно-интенсивной терапией до поступления была назначена в госпитале высокоинтенсивная терапия. И наконец, лишь 80,7% пациентов, находящихся до госпитализации на высокоинтенсивной терапии статинами, такая же по интенсивности терапия была рекомендована при выписке из стационара.

По мнению авторов исследования, эти данные свидетельствуют о недостатке знаний врачей о положительных эффектах высоких доз статинов по сравнению с умеренными или низкими дозами. Так, факт снижения дозы статина у пациента, принимающего до развития ОКС высокоинтенсивную дозу, по-видимому, является результатом оценки уровня ХсЛПНП на момент поступления пациента в стационар. Однако, как уже говорилось ранее, уровень ХсЛПНП в госпитальном периоде не должен быть ориентиром для обоснования использования высоких доз статинов у данной категории пациентов.

Приведенные выше данные были подтверждены результатами другого исследования. Так, в работе Arnold S.V. и соавт. процент назначения статинов в стационаре оказался достаточно высоким (87%), но интенсификация и максимализация (достижение интенсивных доз) оказались низкими — 23 и 26% соответственно [15]. Предикторами назначения более высоких доз статинов в стационарных условиях оказался вид ОКС (чаще назначали пациентам с ИМ и подъемом), более высокий уровень ХсЛПНП.

По-видимому, врачи считают, что эта группа пациентов имеет более высокий сердечно-сосудистый риск и, следовательно, они нуждаются

ся в более агрессивной терапии статинами. Однако такие представления ошибочны, поскольку отсутствуют данные о различиях в эффектах статинов в зависимости от типа ОКС и исходного уровня ХсЛПНП, все пациенты с любым типом ОКС характеризуются исходно очень высоким риском и нуждаются в агрессивной терапии дислипидемии [16, 17].

И хотя у пациентов со стабильной ИБС и лиц без анамнеза атеросклероза более высокий уровень ХсЛПНП ассоциируется с большим риском сосудистых событий, чем у пациентов с меньшими значениями ХсЛПНП, такая связь не показана для больных с ОКС. Более того, у пациентов с ОКС она может носить даже обратный характер, что получило название «cholesterol paradox» [18]. Этот феномен описан в ходе выполнения корейского регистра ОКС, где было показано, что пациенты, имеющие при поступлении ХсЛПНП менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), отличаются худшим годовым прогнозом по сравнению с пациентами с более высоким уровнем ХсЛПНП. Механизмы такого феномена пока не ясны. Однако в качестве объяснения могут быть приведены факты о том, что пациенты с более низкими значениями ХсЛПНП при поступлении в стационар с признаками ОКС — более старшего возраста, более коморбидны, характеризуются большей частотой исходной сердечной недостаточности, в том числе ее терминальной стадии. К тому же пациентам с низкими значениями ХсЛПНП при ОКС практикующие врачи очень неохотно назначают статины, что также отражается на исходах заболевания.

В российской части регистрового исследования DYSIS-RUSSIA (Dyslipidemia International Study) был изучен липидный статус 1586 амбулаторных пациентов, получавших статины. Большая часть пациентов (88%) была очень высокого сердечно-сосудистого риска. Среднее значение ХсЛПНП в этой группе пациентов со-

ставило 2,7 ммоль/л, а степень достижения целевого уровня ХсЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) составила всего 12,2% [19]. Средний уровень ХсЛПНП у пациентов высокого риска составил 2,9 ммоль/л, а процент достижения целевого значения (менее 2,5 ммоль/л) всего 30,3%.

Анализ результатов регистра EUROASPIRE IV, проводившегося в 2012–2013 гг. и объединившего 24 страны Европы, также продемонстрировал проблемы липидснижающей терапии у пациентов с ИБС после эпизода ОКС и/или реваскуляризации миокарда. Показано, что 90,4% пациентов с ИБС выписываются из стационара на терапии статинами, через год этот процент уменьшается до 86%. Однако только 37,6% пациентов в момент выписки принимают высокоинтенсивную терапию, через год — 32,7%. В Испании, Латвии и Кипре минимален процент пациентов, выписываемых без статинов (3,7; 4,2; 1,6% соответственно). Однако даже в таких экономически развитых странах Европы, как Германия и Нидерланды, крайне редко пациенты выписываются из стационара на статинах (22 и 23,2%). Вариабельность этого показателя и в различных госпиталях одной страны позволяет утверждать, что определяющим фактором является не только экономический. Только в шести из 24 стран (Бельгия, Финляндия, Германия, Литва, Нидерланды, Швеция) увеличился процент пациентов, принимающих статины от момента выписки из стационара до последующего наблюдения в амбулаторных условиях. В таких странах, как Хорватия, Испания, Польша, Россия, Украина, наоборот, в период амбулаторного наблюдения происходило увеличение доли пациентов без статинов. Использование высокоинтенсивной терапии также крайне различается. Наиболее часто высокоинтенсивная терапия статинами при выписке из стационара рекомендуется в Испании (90,1%) и Латвии (81,7%). В период амбулаторного наблюдения на такой терапии наиболее часто находят-

ся пациенты Испании (80,2%), Ирландии (75,1%). Россия в этом регистре занимает промежуточное место — на высокоинтенсивной терапии из стационаров выписываются 40,3%, при этом терапию статинами используют 92,5% пациентов. На амбулаторном этапе наблюдения процент пациентов без статинов увеличивается в 3,5 раза (до 27,7%). Высокую дозу статинов получали лишь 47,7% пациентов.

Главные результаты этого регистра — минимальна доля пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, достигших целевого значения уровня ХсЛПНП (менее 1,8 ммоль/л), — всего 19,3%. В России этот показатель составил 15,9%. Наилучшие показатели продемонстрировала Испания — 41% [20].

Следует отметить, что представленные результаты многоцентровых исследований, как правило, объединяют крупные передовые госпитали, академические центры различных стран, что несколько искажает реальную картину в лучшую сторону.

Таким образом, несмотря на доказанные преимущества липидснижающей терапии статинами, многие пациенты после эпизода ОКС лечатся неадекватно. Так, каждый десятый пациент в Европе и США выписывается из стационара без статинов и только треть пациентов при выписке получают рекомендацию принимать высокоинтенсивную дозу статинов. Через 6–36 месяцев после острого коронарного события число пациентов, не принимающих статины, повышается [20].

Итогом этого является факт, что более $\frac{3}{4}$ пациентов, получающих статины, несмотря на проводимое лечение, имеют резидуальный (остаточный) риск, поскольку не достигают целевого уровня ХсЛПНП. Учитывая известную связь степени снижения сердечно-сосудистых событий со снижением ХсЛПНП, следует признать, что есть значительный потенциал для снижения заболеваемости и смертности при

ИБС за счет более эффективного управления уровнем ХсЛПНП [21].

Основная причина не достижения целевых значений ХсЛПНП — низкая приверженность к терапии. Действительно, только 50% пациентов после перенесенного ИМ оказываются привержены к рекомендованной терапии. Вариант неприверженности к терапии возможен и при полной компенсации назначаемой терапии по страховкам, и при инициации терапии во время госпитализации [22]. Факторы, ассоциированные с низкой приверженностью, — коморбидность, повторные госпитализации, женский пол, принадлежность к этническим меньшинствам, отсутствие наблюдения у кардиолога после выписки из стационара, низкий социальный уровень, далекое расстояние до медицинского центра наблюдения. Обращает на себя внимание тот факт, что женщинам, особенно молодым, с ОКС с подъемом ST в стационарах реже назначают высокодозовую терапию статинами, чем мужчинам с таким же диагнозом. Эта тенденция сокращается в последние годы, однако до сих пор она существует [23].

Одной из главных причин низкой приверженности (помимо отсутствия мотивированности пациента и достаточных знаний у практикующего врача) является страх перед возможным развитием побочных эффектов на фоне применения высоких доз этих препаратов. Многие пациенты, несмотря на рекомендации врача, опасаясь побочных эффектов, самостоятельно прекращают прием или снижают дозу статина [24—26]. Так, Cohen J.D. с соавт. показали [27], что 62% пациентов прекратили прием препарата, назвав в качестве причины развитие побочных эффектов, причем треть из них приняли решение самостоятельно, без совета с врачом.

Данные же рандомизированных клинических исследований (РКИ) утверждают о довольно невысокой частоте развития побочных эффек-

тов на фоне терапии статинами (1—10%) [28], достаточно часто приводя данные о сопоставимости этих эффектов в группе активного лечения и плацебо. Однако эта цифра значительно больше по результатам наблюдательных проектов — от 10 до 25%, особенно связанных с мышечными симптомами (миалгии без лабораторных изменений) [29, 30].

Наиболее очевидная причина таких различий — принцип отбора пациентов для РКИ. Так, невключение пациентов с ранее известными симптомами непереносимости статинов, а также категории пациентов с высоким риском ее развития (пожилых, с применением ряда сопутствующих препаратов, не приверженных к лечению) несколько занижают реальную частоту развития побочных явлений на фоне терапии статинами. Следует признать, что в РКИ пациенты в целом идеальнее и здоровее, чем в реальной клинической практике!

Проблеме толерантности к статинам посвящено множество обзоров и экспертных документов [31—33]. Эксперты призывают тщательно и объективно оценивать симптомы, причинно-следственно связанные с приемом статина [34]. При этом не стоит переоценивать частоту развития побочных симптомов при использовании статинов, например, таких как миалгия. Миалгия — самая частая причина прекращения терапии статинами, при этом она с одинаковой частотой регистрируется в РКИ в группе статинов и плацебо [35]. Известно, что тщательная оценка симптомов миалгии до начала терапии статинами, анализ симптомов миалгии на фоне снижения дозы или замены статина позволяет вернуться к терапии статинами у 92,2% пациентов с наличием этого побочного явления [35].

Таким образом, у большинства пациентов мышечные симптомы, ассоциированные с приемом статинов, не имеют «фармакологического» происхождения, а, скорее, связаны с исходными

мышечными симптомами у этих больных [36], а учитывая ожидание пациентами возможных поражений мышц, эта проблема ими несколько агравировается [37]. Все эти проблемы практикующий врач должен обязательно учитывать при назначении статинов, особенно в высоких дозах!

Вместе с тем ведение пациента с истинно статиновой причиной мышечных симптомов сложное. Требуется убеждение пациента в том, что от статинов больше пользы, чем побочных явлений. У некоторых пациентов возможно снизить дозу препарата [35] или повысить интервалы между их приемами [38]. Однако определенной доле пациентов развитие побочных эффектов требует отмены статинов и обсуждение вопроса замены липиднормализующего препарата.

Еще одна причина, являющаяся стимулом для поиска альтернативных методов коррекции липидных нарушений, — крайне высокая вариабельность ответа на лечение статинами [4]. Примером может быть проведенный анализ результатов исследования JUPITER. В рамках этого исследования показано, что процент снижения на терапии статинами уровня ХсЛПНП прямо пропорционален снижению сердечно-сосудистого риска. Так, динамика уровня ХсЛПНП на фоне терапии 20 мг розувастатином была различной. У половины пациентов (46,3%) на фоне терапии регистрировалось снижение ХсЛПНП на 50% и более, у 42,8% — от 0 до 50%, а у 10,8% пациентов не было отмечено снижения, а регистрировалось, наоборот, повышение уровня ХсЛПНП. Процент снижения уровня ХсЛПНП на фоне лечения статином оказался прямо связан с риском развития первого сердечно-сосудистого события: он был равен 11,2% в группе плацебо, 9,2% — у пациентов без снижения ХсЛПНП, 6,7% — при снижении менее чем на 50% и 4,8% — при снижении ХсЛПНП на 50% и более [39].

В настоящее время мало фактов, демонстрирующих вариабельность ответа на прием ста-

тинов, однако все чаще звучат данные о том, что при использовании высокодозовой терапии статинами эффекты лечения определяются не только самой дозировкой препарата, но и поведенческими, средовыми и генетическими факторами [40].

Таким образом, терапия статинами — базис лечения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Однако сохранение резидуального риска у пациентов, достигших целевых значений ХсЛПНП на фоне лечения высокоинтенсивной терапией статинами, а также невозможность использования высоких доз статинов у определенной категории пациентов актуализирует поиск новых терапевтических мишеней и лекарственных средств. Так, в исследовании Perrone V. и соавт. было выявлено, что даже у пациентов, принимающих терапию статинами, согласно действующим рекомендациям, и достигающих целей лечения, частота развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта сохраняется недопустимо высокой [41].

Сохранение резидуального риска у пациентов, достигших целевых значений ХсЛПНП, позволяет утверждать о целесообразности обсуждения более агрессивного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска, что может быть реализовано использованием более мощных статинов или присоединением к статинам нестатиновых липидснижающих препаратов.

Исследование IMPROVE IT — первое крупное рандомизированное исследование, которое показало пользу нестатиновой терапии для снижения сердечно-сосудистых событий при добавлении к статинам [9]. Доказано, что снижение ХсЛПНП до 54 мг/дл (1,4 ммоль/л) на фоне терапии статинами в сочетании с эзетимибом у пациентов после ОКС сопровождалось дальнейшим уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Это исследование позволило в 2016 г. в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и

в рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемией указать, что статины остаются основным средством снижения сердечно-сосудистого риска, но главное — снижения ХсЛПНП [3, 5]. Однако следует отметить, что клиническая польза от добавления эзетимиба к статину была весьма умеренной (относительный риск — 0,93, а абсолютный риск снижения — 2%).

Революцией в липидснижающей терапии можно назвать появление новых препаратов для нормализации параметров липидограммы и снижения сердечно-сосудистого риска — ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), дозозависимо понижающих концентрацию холестерина и аполипопротеина В-100 в плазме крови за счет увеличения на гепатоцитах плотности рецепторов липопротеидов низкой плотности. В результате увеличивается захват из плазмы крови ХсЛПНП и значительно снижается индивидуальный уровень атерогенности. Новые препараты — продукт современных биотехнологий, моноклональные антитела к PCSK9.

Насколько может быть оправданно дальнейшее снижение концентрации ХсЛПНП? Имеет ли это дополнительное снижение преимущество в отношении уменьшения риска сердечно-сосудистых событий и, наконец, безопасно ли такое снижение? В качестве подтверждения целесообразности такой агрессивной терапии можно привести данные метаанализа 10 исследований, оценивающих эффективность присоединения к максимально переносимой дозе статинов ингибитора PCSK9 алирокумаба (ODYSSEY) у 4 974 пациентов с установленной сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с атеросклерозом, или пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне семейной гиперхолестеринемии [42].

Этот анализ включал 4 974 пациента на фоне терапии статинами (3 182 пациента получали дополнительно алирокумаб 75/150 мг каждые

две недели в течение 24—104 недель, 1 174 — плацебо и 618 — эзетимиб). Треть пациентов (33,1%) достигли среднего уровня ХсЛПНП менее 50 мг/дл (1,3 ммоль/л), при этом большинство пациентов из этой группы принимали алирокумаб. На каждый 1 ммоль/л уменьшения ХсЛПНП риск снижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия) составил 24%.

Ограничением данного метаанализа является небольшое количество сосудистых событий (всего 104), короткая продолжительность наблюдения и сам принцип проведения *post-hoc* анализа. Однако принципиально была показана возможность применения нового препарата поверх статинов и достижение большего снижения сердечно-сосудистого риска.

В другом исследовании ODYSSEY LONG TERM с применением алирокумаба/плацебо на фоне приема статинов [43] была выделена группа пациентов, достигшая к 24-й неделе лечения алирокумабом 61%-ного снижения исходного уровня ХсЛПНП до 48,3 мг/дл (1,25 ммоль/л). Показана эффективность такой терапии в отношении снижения частоты развития сердечно-сосудистых событий к 78-й неделе лечения и отсутствие значимого повышения риска побочных эффектов терапии (миалгия, нейрокогнитивные и офтальмологические нежелательные явления). Следует отметить, что применение алирокумаба на фоне приема статинов не приводит у пациентов к повышению частоты зарегистрированных новых случаев сахарного диабета [44].

Известно, что статины имеют многочисленные доказанные плейотропные эффекты в отношении стабилизации атеросклеротических бляшек и снижения активности сосудистого воспаления. По поводу плейотропных эффектов нестатиновых препаратов (эзетимиб, кумабы) данных в настоящее время пока нет. Paul Ridker, обсуждая результаты исследований с

применением ингибиторам PCSK9, предполагается, что эффекты этих препаратов максимальны тогда, когда они применяются на фоне максимальных дозировок статинов при отсутствии адекватного снижения ХсЛПНП (20–30%). А вот у пациентов со снижением ХсЛПНП на 70–80% польза от присоединения ингибиторов PCSK9 значительно менее выражена [39].

Таким образом, рациональное назначение липидснижающей терапии у пациентов с ОКС — непростая задача. Основными ориентирами для практикующего врача должны быть позиции клинических руководств, постулирующие необ-

ходимость снижения значений атерогенной фракции холестерина – липопротеидов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л. Главным инструментом для такого снижения являются статины, используемые в высоких дозировках. Однако сохранение «резидуального риска» на фоне применения высокоинтенсивной терапии статинами, а также невозможность у определенной категории пациентов использовать высокие дозы статинов в связи с развитием побочных эффектов требует усиления терапии за счет эзетемиба и нового класса липидснижающих препаратов — ингибиторов PCSK9 [45].



ИСТОЧНИКИ

- Garganeva AA, Okrugin SA, Efimova EA, Borel KN. Register of acute myocardial infarction» as information population system of evaluation of epidemiological situation and medical care of patients with acute myocardial infarction. *Serdce*, 2013, 1(12): 37-41 (in Russian). Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. *Serdce*, 2013, 1(12): 37-41.
- Ehrlich AD, Barbarash OL, Kashtalap VV, Gratsiansky NA on behalf of all participants of the RECORD-3 registry. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 Registry data). *Complex issues of cardiovascular diseases*, 2016, 2: 75-82. Russian (Эрлих АД, Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2016, 2: 75-82.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) *European Heart Journal*, 2016, 37: 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 485-494.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, Aug 27. pii: ehw272. DOI 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2016, 37: 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute

- coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397.
10. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Funck-Brentano C, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglul I, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, 32: 1769-1818.
 11. Schiele F, Farnier M, Krempf M, Bruckert E, FerriPires J on behalf of the French Group. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 2016: 1-12.
 12. Ferrieres J, Rouyer MV, Lautsch D, et al. Improvement in achievement of lipid targets in France: Comparison of data from coronary patients in the DYSIS and DYSIS II studies. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 793-794.
 13. Maddox TM, Borden WB, Tang F. Implications of the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines for adults in contemporary cardiovascular practice: insights from the NCDR PINNACLE registry. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 2183-192.
 14. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015, 65: 270-277.
 15. Arnold SV, Kosiborod M, Tang F, Zhao Z, Maddox TM, McCollam PL, Birt J, Spertus JA. Patterns of statin initiation, intensification, and maximization among patients hospitalized with an acute myocardial infarction. *Circulation*, 2014, 129(12): 1303-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003589. Epub 2014 Feb 4.
 16. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670-1681.
 17. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999, 282: 2340-2346.
 18. Cho KH, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, Seong IW, Chae JK, Kim CJ, Cho MC, Seung KB, Park SJ, Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Low-density lipoprotein cholesterol level in patients with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention (the cholesterol paradox). *Am J Cardiol*, 2010, 106: 1061-1068.
 19. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, Galyavich AS, Gurevich VS, Duplyakov DV, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Konstantinov VO, Martsevich SYu, Panov AV, Sergienko IV, Skibitskiy VV, Smolenskaya OG, Susekov AV, Tyurin VP, Shalaev SV, Maneshina OA, Brigida OV (on behalf of the DYSIS Study Group). Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012, 11(4): 70-78. [in Russian]. Оганов РГ, Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галывич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Константинов В.О., Марцевич С.Ю., Панов А.В., Сергиенко И.В., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Сусеков А.В., Тюрин В.П., Шалаев С.В., Манешина О.А., Бригида О.В. (от имени исследователей DYSIS*). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(4): 70-78.
 20. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgozoglul I, Wood D, De Bacquer D, On behalf of the EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries e Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*, 2016, 246: 243-250.
 21. Pogossova NV, Oganov RG, Boytsov SA, Aushева AK, Sokolova OJ, Kursakov AA, Pozdnyakov YM, Salbieva AO, Lelchuk IN, TA, Gusarova TA, Gomyranova NV, Skazin NA, Yeliseeva NA, Akhmedova EB, Bedeynikova KK, Kovrigina MN. Monitoring the secondary prevention of ischemic heart disease in Europe and Russia: results of the Russian part of the International multicenter study EUROASPIRE IV. *Kardiologiya*. 2015, 55(12): 99-107 [in Russian]. Порогова Н.В., Оганов РГ, Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А., Поздняков Ю.М., Салбиева А.О., Лельчук И.Н., Гусарова Т.А., Гомыранова Н.В., Сказин Н.А., Елисеева Н.А., Ахмедова Э.Б., Бедейникова К.К., Ковригина М.Н. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. *Кардиология*, 2015, 55(12): 99-107.
 22. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*, 2008, 23: 115-121.

23. Lee JH, Bae MH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Jeong MH, Kim YJ, Kim KS, Hur SH, Seong IW, Cho MC, Kim CJ, Chae SC, Korea acute myocardial infarction registry investigators. Contemporary trends of optimal evidencebased medical therapy at discharge for patients surviving acute myocardial infarction from the Korea acute myocardial infarction registry. *Clin. Cardiol*, 2015, 38(6): 350-356.
24. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. Prevalence and types of persistent dyslipidemia in patients treated with statins. *Croat. Med. J.*, 2013, 54: 339-345.
25. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis*, 2010, 213: 598-603.
26. Sonicki Z, Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors in Croatia: the PERCRO survey. *Prev. Med.*, 2010, 51: 494-496.
27. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J. Clin. Lipidol.*, 2012, 6 (3): 208-215.
28. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Břhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jřnosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2248-2261.
29. Wei MY, Ito MK, Cohen JD. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*, 2013, 7: 472-483.
30. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. Asystematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*, 2014, 168: 6-15.
31. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu ZM. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolaemia. *Expert Opin Biol Ther*, 2017 Mar 9. doi: 10.1080/14712598.2017.1305354.
32. du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther*, 2017 Feb 14. pii: S0163-7258(17)30043-8. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029.
33. Koslik HJ, Meskimen AH, Golomb BA. Physicians' Experiences as Patients with Statin Side Effects: A Case Series. *Drug Saf Case Rep*, 2017 Dec, 4(1): 3. doi: 10.1007/s40800-017-0045-0.
34. Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016, 23(8): 891-896.
35. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2013, 158: 526-34.
36. Grundy S, Brown WV. From the editor: An interview with Dr. Scott Grundy. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: 1-8.
37. Hauser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: Their relevance in everyday clinical practice. *Disch Arztebl Int*, 2012, 109: 459-465.
38. Mampuya WM, Frid D, Rocco M. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*, 2013, 166: 597-603.
39. Ridker PM, Mora S, Rose L, on Behalf of the JUPITER Trial Study Group. Per cent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *European Heart Journal*, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw046.
40. Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, Nordio F, Hyde CL, Cannon CP, Sacks FM, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*, 2015. doi 10.1016/S0140-6736(14)61730-x.
41. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2016 Oct 25, 8: 649-655.
42. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*, 2016 Dec 13, 134(24): 1931-1943. Epub 2016 Oct 24.
43. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015 Apr 16, 372(16): 1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15.
44. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, Leiter LA, Mřller-Wieland D, Henry RR, Cariou B, Baccara-Dinet MT, Pordy R, Merlet L, Eckel RH. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2981-2989. Epub 2016 Jul 26.
45. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia (TA393). Technology appraisal guidance Published: 22 June 2016 nice.org.uk/guidance/ta393. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ МАЛЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н., **Е.П. ПАНЧЕНКО**, д.м.н., профессор
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Для больных с фибрилляцией предсердий длительная терапия пероральными антикоагулянтами снижает риск ишемического инсульта и системных эмболий, при этом повышая риск геморрагических осложнений. Для оценки безопасности терапии, наряду с большими, важен учет малых и клинически значимых кровотечений. Развитие малых кровотечений, особенно носящих рецидивирующий характер, зачастую является необоснованной причиной отказа от антикоагулянтной терапии. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует отсутствие больших кровотечений у больной с рецидивирующими малыми геморрагическими осложнениями на фоне 15-летней антикоагулянтной терапии (в том числе 9-летнего лечения дабигатраном).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: варфарин, дабигатран, геморрагические осложнения

Впервые больная Р. обратилась в 4 к/о РК НПК МЗ РФ в 2002 г. в возрасте 68 лет в связи с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий (ФП).

Из анамнеза известно, что в течение десяти лет пациентка страдала мягкой артериальной гипертонией с максимальными подъемами АД до 160/90 мм рт. ст., в течение последних пяти лет отмечала приступы частого неритмичного сердцебиения, при этом до 2000 г. в связи с аритмией к врачам не обращалась, постоянной терапии не получала. В 2000 г. на ЭКГ впервые был зарегистрирован пароксизм ФП, четкую продолжительность которого сама пациентка в то время указать затруднялась.

Больная была госпитализирована в терапевтическое отделение стационара по месту жительства, где на фоне спонтанного восстановления синусового ритма отмечалось развитие острой очаговой неврологической симптоматики — правосторонний гемипарез, преходящее нарушение речи. Больная была переведена в неврологическое отделение этого же стационара с диагнозом острого ишемического инсульта, где спустя двое суток на фоне повторного пароксизма ФП также со спонтанным восстановлением синусового ритма развился повторный тяжелый ишемический инсульт, протекавший с явлениями мозговой комы и развитием в дальнейшем стойкой мо-

торной афазии. После выписки из стационара получала терапию ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, винпоцетином, пирацетамом. Возобновление аритмии с конца 2001 г. послужило причиной госпитализации в 2002 г. в Институт клинической кардиологии РК НПК.

При обследовании в Институте клинической кардиологии у больной по данным компьютерной томографии был выявлено нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в хронической стадии в левом полушарии головного мозга (рис. 1). По данным ЭхоКГ размеры левого желудочка не были расширены, нарушений локальной и глобальной сократимости миокарда выявлено не было, отмечалось незначительное расширение левого и правого предсердий с развитием относительной недостаточности митрального клапана II степени и трикуспидального клапана II степени. Учитывая отсутствие опыта антиаритмической терапии, больной была выбрана тактика удержания синусового ритма. Однако многочисленные попытки назначения различных антиаритмических препаратов (аллапинин, соталол, их комбинация, дизопирамид) были неэффективны. После трехмесячного периода, когда ФП носила непрерывно-рецидивирующий характер, протекающий с тахисистолией желудочков, установилась постоянная форма ФП. Назначение бета-блокаторов и дигоксина способствовало достижению нормосистолической формы ФП, на фоне этого пациентка чувствовала себя удовлетворительно, практически не испытывая ограничений при обычной физической нагрузке.

Надо отметить, что на протяжении всего периода наблюдения степень повышения АД соответствовала мягкой артериальной гипертензии. По данным медицинской документации во время развития инсультов АД было 130/80 мм рт. ст. После установления постоянной формы ФП уровень АД у больной не превышал

120–130/70–80 мм рт. ст. В течение последних пяти лет у пациентки отмечались периоды дестабилизации артериальной гипертензии, что потребовало коррекции гипотензивной терапии.

Инсульт у больных ФП в большинстве случаев имеет кардиоэмболическое происхождение, источником эмболизации при этом является тромбоз ушка, реже — полости левого предсердия [1–4]. Риск инсульта при пароксизмальной и постоянной формах ФП сопоставим [5–6]. Экспериментальными и клиническими данными еще в конце прошлого века было подтверждено, что для формирования тромба в ушке левого предсердия достаточно пароксизма аритмии длительностью 48 ч [7–8]. Именно поэтому данный временной интервал и является определяющим для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии (АКТ) перед проведением плановой кардиоверсии. Инсульт у нашей больной носил характер нормализационной тромбоэмболии в результате спонтанного восстановления синусового ритма. Переходу мерцательной аритмии в синусовый ритм сопутствует преходящая механическая дисфункция левого предсердия и его ушка [9], которая в англоязычной литературе получила название «stunning», или оглушение. Восстановление механической функции левого предсердия происходит позже регистрации на ЭКГ синусового ритма. Тромб, сформировавшийся или в период ФП, или в период «оглушения» предсердия, может изгоняться из него при восстановлении механической функции левого предсердия, являясь причиной так называемых нормализационных тромбоэмболий. При этом риск инсульта и системных эмболий не зависит от способа восстановления синусового ритма — электрическая, фармакологическая кардиоверсия или спонтанное восстановление синусового ритма. Важно отметить, что самостоятельное пре-

кращение аритмии часто создает ложное впечатление незначительности нарушения ритма как у пациентов, так и у врачей, о чем свидетельствуют данные клинических наблюдений, когда инсульт является первыми документированным проявлением ФП [10–12].

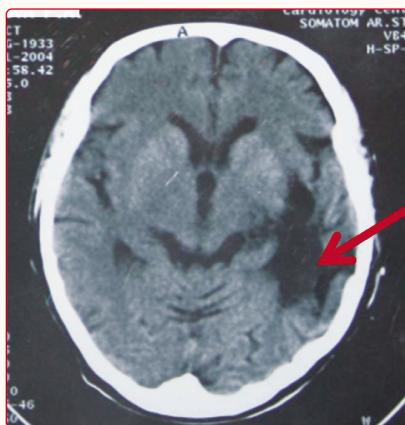
Ориентируясь на рекомендации того времени [13], у больной были абсолютные показания для антикоагулянтной терапии, принимая во внимание перенесенные ишемические ин-

тромбоэмболических осложнений, больной были назначены антагонисты витамина К. Перед началом терапии антикоагулянтами было проведено обследование, направленное на выявление потенциальных источников кровотечения, не выявившее противопоказаний к АКТ. Была подобрана терапия варфарином в дозе 6,25 мг/сут под контролем МНО с достижением целевого диапазона 2,0–3,0.

Начиная с шестого месяца терапии варфарином у больной стали регистрироваться повторные субконъюнктивальные кровоизлияния. Подобные малые геморрагические осложнения наблюдались чаще всего на фоне повышенных значений МНО > 4,0 и требовали периодической отмены варфарина. Субконъюнктивальные кровоизлияния рецидивировали, что потребовало уменьшения целевого диапазона МНО до 2,0–2,5 (доза варфарина при этом составила 5 мг/сут). Учитывая повторные малые кровотечения на фоне колебаний значений МНО, пациентке было проведено генотипирование чувствительности к варфарину, выявившее наличие гетерозиготного полиморфизма в молекуле-мишени *VKORC1*, что, по-видимому, и обуславливало периодически развивающуюся нестабильность антикоагуляции, клиническими проявлениями которой являлись малые геморрагии.

Надо отметить, что субконъюнктивальные кровоизлияния не несут опасности зрению, несмотря на очевидные внешние проявления кровотечения. Наличие малых, пусть даже рецидивирующих геморрагических осложнений (ГО), не может являться основанием для прекращения АКТ у больных высокого риска инсульта, и чрезвычайно важно врачу правильно настроить больного на приверженность лечению. В то время антагонисты витамина К являлись единственным доступным антикоагулянтом, не имевшим альтернативы для длительной пероральной терапии, и основным меро-

РИСУНОК 1. Компьютерная томография головного мозга



Стрелкой указан очаг нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в хронической стадии

сульты и наличие других факторов риска тромбоемболий (пожилой возраст, артериальная гипертония). Описывая данный клинический случай, в настоящее время правомочно будет оценить риск у нашей больной по шкале CHA₂DS₂VASc. Количество баллов, равное 5, позволяет отнести нашу пациентку к категории высокого риска инсульта с расчетной ежегодной частотой 6,7% в год. Учитывая абсолютную необходимость во вторичной профилактике

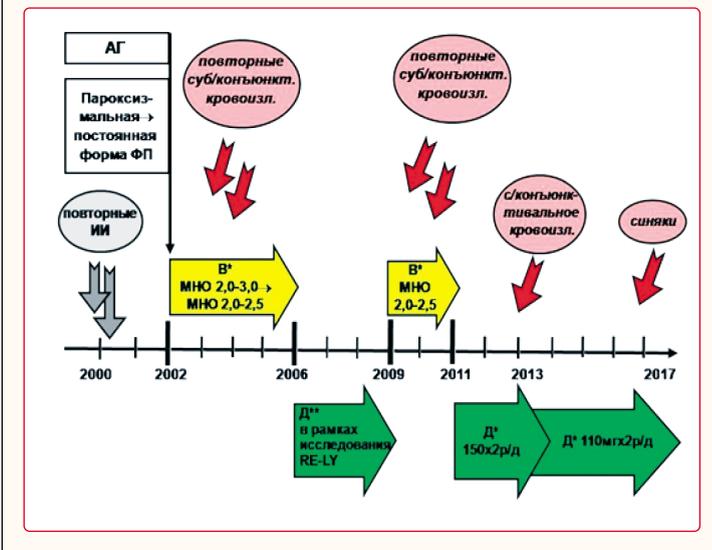
приятием, повышающим безопасность лечения, стало снижение целевого диапазона МНО до 2,0–2,5.

Несмотря на сохраняющиеся элементы моторной афазии, у пациентки не было нарушений когнитивных функций. Будучи приверженной терапии на всем протяжении наблюдения, она ведет дневник, где указывает принимаемые лекарства и куда врачом вносятся изменения в схему приема препаратов, а также объективные показатели самочувствия (АД, пульс, даты геморрагий). Однако развитие субконъюнктивальных кровоизлияний требовало временной отмены варфарина, что способствовало снижению процента нахождения значений МНО внутри целевого диапазона. Рассчитанный на период с 2002 по 2006 г. показатель TTR, отражающий долю измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, был у больной равен 67%. Достижение целевых значений МНО при назначении варфарина является принципиальным условием эффективности терапии. В последнее время повысились требования к адекватности антикоагуляции, создаваемой варфарином. Показатель TTR должен составлять не менее 70%, а больным с лабильным МНО рекомендуется лечение с помощью «новых пероральных антикоагулянтов» (НОАК).

В 2006 г. пациентка приняла участие в исследовании RE-LY, в рамках которого получала терапию дабигатраном вплоть до 2009 г. За время наблюдения геморрагических осложнений у больной отмечено не было. После завершения исследования RE-LY пациентка была переведе-

РИСУНОК 2. Схематичное изображение истории болезни пациентки Р. в период с 2002 по 2017 г.

Больная Р., 84 года, данные наблюдения с 2002 по 2017 г.



на опять на терапию варфарином, который она получала вплоть до 2011 г., когда регистрация в РФ дабигатрана позволила возобновить его прием. В период возобновления терапии варфарином субконъюнктивальные кровоизлияния у пациентки рецидивировали (рис. 2).

При назначении любого нового перорального антикоагулянта рекомендуется исходная оценка функции почек с расчетом величины клиренса креатинина для выбора безопасной дозы препарата. Величина скорости клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта — Голта) составила 53 мл/мин/1,73 м², в связи с чем доза дабигатрана составила 150 мг x 2 р/сут.

Несмотря на отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля за действием НОАК, принципы патронажного наблюдения за пациентами, принимающими любые пероральные антикоагулянты, одинаковые. В их основе лежит возможность у пациента кон-

такта с врачом, регулярный врачебный осмотр и контроль за состоянием потенциальных источников кровотечений. Больная, принимая дабигатран, ежемесячно созванивалась с врачом, 1 раз в 6 месяцев был предусмотрен визит в клинику, включавший в себя врачебный осмотр, общий и биохимический анализ крови, коррекцию сопутствующей терапии и определение дальнейшего плана наблюдения. Для пациентов, принимающих НОАК, основным показателем, требующим внимания, является уровень клиренса креатинина, который должен определяться ежегодно, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью — 2—3 раза в год. Также авторы считают обязательным контроль общего анализа крови 2 раза в год для всех пациентов, получающих пероральные антикоагулянты.

В 2013 г. на фоне приема дабигатрана 150 мг х 2 р/д у больной возникло повторное субконъюнктивальное кровоизлияние. Коагуляционные тесты при лечении НОАК не могут использоваться для оценки эффективности и безопасности антикоагулянтного действия. Увеличенное значение АЧТВ в случае приема дабигатрана указывает лишь на его присутствие в крови, а говорить о повышенном риске кровотечений возможно при более чем 2-кратном повышении АЧТВ через 2 ч после приема препарата. Взятые анализы крови (общий анализ крови, коагулограмма) в течение 2 дней от развития малого геморрагического осложнения не выявили патологию (табл. 1). Однако при расчете клиренса креатина по формуле Кокрофта — Голта его значение оказалось 46 мл/мин/1,73 м², в свя-

ТАБЛИЦА 1. Динамика некоторых лабораторных показателей в период с 2002 по 2017 г.

	06.12.2002	30.04.2005	01.09.2008	16.01.2011	01.02.2013	15.01.2017
Эритроциты, х10 ¹² /л	4,0	4,3	4,2	4,0	4,5	4,0
Гемоглобин, г/дл	12,7	13,2	12,8	12,6	12,9	12,8
Гематокрит, %	36,6	35,9	36,2	35,8	36,0	36,5
Тромбоциты, х10 ⁹ /л	210	228	218	203	199	215
Креатинин, мкмоль/л	81,6	83,1	79,1	76,3	83,1	82,5
СКФ по формуле Кокрофта — Голта, мл/мин/1,73 м ²	56	54	54	53	46	44
АСТ, Ед/л	16	18	16	31	28	31
АЛТ, Ед/л	14	15	17	35	25	24
Билирубин общий, мкмоль/л	8,4	8,6	9,6	12,1	7,6	13,4
АЧТВ, сек	38,0	36,0	НД*	НД*	51,0	48,0
МНО	3,6	1,9	НД*	2,1	1,26	1,18
Терапия	Варфарин 6,25 мг/д	Варфарин 5 мг/д	Дабигатран в рамках исследования RE-LY	Варфарин 5 мг/д	Дабигатран 150 мг х 2 р/д	Дабигатран 110 мг х 2 р/д

* НД — нет данных.

ТАБЛИЦА 2. Классификация геморрагических осложнений на фоне терапии пероральными антикоагулянтами в исследовании GARFIELD

Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного: — снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или — потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови — имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное) — фатальное
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых» ГО

РИСУНОК 3. Мелкие подкожные гематомы у пациентки 84 лет, принимающей дабигатран 110 мг x 2 р/д



Однако в течение последнего года у больной стали периодически возникать мелкие подкожные гематомы не более 3 см в диаметре, как спонтанные, так и связанные с бытовой травматизацией (что связано с неустойчивостью в походке и периодически возникающим головокружением). Терапия дабигатраном не прерывалась, геморрагии проходили самостоятельно (рис. 3).

Оборотной стороной любой антитромботической терапии является риск ге-

моррагических осложнений, и врачу приходится регулярно оценивать соотношение риска инсульта и кровотечений у больного, принимающего пероральные антикоагулянты. Однако высокий риск ГО не может быть основанием для отказа от антикоагулянтной те-

рапии. Обратной стороной любой антитромботической терапии является риск ге-

рапии. Более того, анализ совокупного клинического преимущества (баланс между ишемическим инсультом и внутримозговым кровоизлиянием), проведенный Olesen и Fridberg [14–15], указывает на то, что ожидаемая польза от назначения АКТ у больного с высоким риском инсульта и кровоизлияний превышает небольшой абсолютный прирост частоты крупных кровоизлияний. Поэтому страх ожидания кровоизлияний, а также указание на анамнез малых геморагий не могут являться основанием для отказа от АКТ. Важно попытаться устранить модифицируемые факторы риска кровоизлияний, такие как артериальная гипертензия, прием алкоголя, ограничить абсолютной необходимостью сопутствующее назначение антиагрегантов.

По данным рандомизированных исследований и результатов наблюдений в реальной клинической практике, частота больших кровоизлияний на фоне терапии варфарином составляет 1,3–6% в год [15–17]. Любая антикоагулянтная терапия не может считаться абсолютно безопасной. И если в отношении риска геморрагического инсульта терапия дабигатраном имеет значительное преимущество перед варфарином, то риск больших нецеребральных кровоизлияний сопоставим при терапии дабигатраном 150 мг и варфарином и составляет, по данным исследования Re-LY, 3,4 и 3,61% в год соответственно [18]. Однако при всей своей драматичности большие кровоизлияния не составляют большинство из случающихся ГО, а врачу чаще всего приходится сталкиваться именно с малыми кровоизлияниями. В крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD [19] было предложено выделять большие кровоизлияния, клинически значимые и малые. Подобное деление представляется чрезвычайно важным с практической точки зрения. Явное кровоизлияние, не достигшее критериев «боль-

шого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся нарушением привычной активности пациента, соответствует критериям клинически значимого. Примером подобных ГО могут служить малые кровоизлияния из желудочно-кишечного тракта, микрогематурия, появление кровохарканья, выделение крови из половых путей. Клиническая значимость подобных ГО обусловлена проведением специального обследования для исключения заболевания — потенциального источника кровоизлияний, в первую очередь злокачественного новообразования. Но самыми распространенными являются истинно малые кровоизлияния, не требующие дополнительного обследования и лечения, — они составляют до трети всех геморрагических осложнений. Десневая кровоточивость, мелкие подкожные гематомы, незначительные носовые кровоизлияния могут носить характер привычных, досаждают больному, однако они не связаны с последующим развитием клинически значимых и больших кровоизлияний [20–21].

История лечения нашей пациентки является иллюстрацией безопасности антикоагулянтной терапии при правильно выбранной стратегии лечения. За 15 лет наблюдения за больной, дважды переносившей ишемические инсульты до назначения АКТ, не было тромбозомболических осложнений. Повторные субконъюнктивальные кровоизлияния, происходящие на фоне нестабильных значений МНО, следует расценивать как клинически значимые. В первую очередь именно потому, что они потребовали изменения схемы лечения — снижения целевых значений МНО, а в дальнейшем замены варфарина на дабигатран. Врачу важно понимать самому и обсуждать с пациентом, что смена антикоагулянтов не всегда может избавить от привычных «на-

зойливых» кровотечений. Целью замены антагониста витамина К на пероральный ингибитор тромбина у нашей пациентки в первую очередь являлось устранение нестабильности антикоагуляции — первопричины развития кровотечений. Однако ни возраст, ни почечная функция не являются модифицируемыми факторами риска ГО, и, вероятно, именно они способствовали возникновению у больной старше 80 лет мелких подкожных геморрагий, которые относятся к истинно малым кровотечениям. Вопрос о смене дабигатрана на один из пероральных ингибиторов Ха-фактора, по мнению авторов, не является актуальным в связи с высокой вероятностью повторения малых кровотечений у пациентки 84 лет.

В заключение хотелось бы отметить, что врачи часто необоснованно опасаются малых геморрагических осложнений, считая их предвестниками большого кровотечения. Данное клиническое наблюдение демонстрирует отсутствие взаимосвязи между развитием у больной малых и больших кровотечений. Патронажное наблюдение в условиях специализированной клиники, включающее в себя динамическое наблюдение, регулярный контроль лабораторных показателей и потенциальных источников кровотечений, позволяет говорить о безопасности длительной антикоагулянтной терапии у больных, имеющих рецидивирующие малые геморрагические осложнения.



ИСТОЧНИКИ

1. Onundarson PT, Thorgeirsson G, Jonmundsson E et al. Chronic atrial fibrillation — Epidemiologic features and 14 year follow-up: A case control study. *Eur Heart J*, 1987, 3: 521-27.
2. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G “Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*, 1987, 1: 526-529.
3. Tanaka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: Preliminary report on risk factors for cerebral infarction. *Stroke*, 1985, 16: 773-780.
4. Mondillo S, Sabatini L, Agricola E et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2000 Sep 15, 75(2-3): 227-32.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347: 1825-33.
6. Hohnloser SH, Kuck K-H, Lillenthal J for the PIAF Investigators Rhythm or rate control in atrial fibrillation — Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *The Lancet*, 2000, 356: 1789-1794.
7. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G. Embolism in left-atrial thrombi (ELAT Study): are spontaneous echo contrast, thrombi in the left atrium appendage and size of the left atrial appendage predictors of possible embolisms? *Wien Med Wochenschr*, 1997, 147(2): 46-51.
8. Klein AL, Grimm RA, Black IW, et al. Cardioversion guided by Transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med*, 1997 Feb 1, 126(3): 200-9.
9. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relation between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *JACC*, 1994, 23: 961-9.
10. Feinberg WM, Seeger JF. Epidemiological features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 150: 2340-44.
11. Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Schaefer A, Hennerici MG. Risk prediction of subsequent early stroke in patients with transient ischemic attacks. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(2): 106-9. doi: 10.1159/000352060.

12. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci*, 2005 Jul 15, 234(1-2): 99-103.
13. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, 2001.
14. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(8): 1460-7.
15. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1500-10.
16. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 173-80.
17. Mhairi Copland, Walker ID, Campbell R. Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*, 2001, 161, 61(17): 2125-8.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Salim Yusuf et al and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa090556123.
19. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *АНУ*, 2012, 163(1): 13-19.
20. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и соавт. Показатели гемостаза и прогноз тромботических и геморрагических осложнений у больных ИБС после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиологический вестник*, 2015, 10(3): 54-63.
21. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. и соавт. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*, 2017, подана в печать.

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Н.А. НОВИКОВА, д.м.н., профессор, А.С. ШИЛОВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Фибрилляция предсердий имеет место у 5—8% пациентов, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧКВ) со стентированием. Известно, что двойная антиагрегантная терапия (комбинация ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов и ацетилсалициловой кислоты) достоверно лучше снижает риск развития тромбоза стента по сравнению с антагонистами витамина К, однако антикоагулянты в свою очередь достоверно эффективнее снижают риск ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). При выборе концепции назначения тройной антитромботической терапии на длительный срок риск геморрагических осложнений резко возрастает, тогда как выбор менее интенсивной тактики ведет к увеличению риска ишемических осложнений, в первую очередь ишемического инсульта и тромбоза стента. Действующие рекомендации сводятся к назначению всех трех компонентов антитромботической терапии. Однако настоящий подход приводит к достоверному увеличению частоты геморрагических осложнений. Задачей недавних рандомизированных исследований является сравнение и оценка эффективности и безопасности различных режимов применения антитромботических препаратов в комбинации с ривароксабаном у больных с ФП, перенесших ЧКВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ривароксабан, тройная антитромботическая терапия, фибрилляция предсердий, чрескожное вмешательство на коронарных артериях, геморрагические осложнения

Вопрос эффективности и безопасности назначения тройной антитромботической терапии, пожалуй, является одним из наиболее актуальных в современной кардиологии. Фибрилляция предсердий имеет место у 5—8% пациентов, перенесших ЧКВ со стентированием. Известно, что двойная антиагрегантная терапия (комбинация ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов и ацетилсалициловой

кислоты) достоверно лучше снижает риск развития тромбоза стента по сравнению с антагонистами витамина К, однако антикоагулянты в свою очередь достоверно эффективнее снижают риск ишемического инсульта у пациентов с ФП. При выборе лечебной тактики для пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий, необходимо соблюдение баланса между риском развития тромбоза стента, ише-

мического инсульта и геморрагических осложнений [1].

Таким образом, выбор адекватной терапевтической тактики у пациентов с высоким риском ишемических и тромбэмболических осложнений сродни навигации между Сциллой и Харибдой. При выборе концепции назначения тройной антитромботической терапии на длительный срок риск геморрагических осложнений резко возрастает, тогда как выбор менее интенсивной тактики ведет к увеличению риска ишемических осложнений, в первую очередь ишемического инсульта и тромбоза стента. Действующие рекомендации сводятся к назначению всех трех компонентов антитромботической терапии. Однако настоящий подход приводит к достоверному увеличению частоты геморрагических осложнений: 2,2% в течение первого месяца и 4–12% в течение первого года [2], что делает вопрос профилактики кровотечений крайне актуальным. Наиболее часто при приеме тройной антитромботической терапии развиваются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Проведенные исследования доказывают эффективность назначения блокаторов протонной помпы в отношении профилактики ЖКК у пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию. Назначение блокаторов протонной помпы рекомендовано для пациентов, получающих тройную антитромботическую терапию, особенно при наличии анамнеза ЖКК и язвенной болезни [3, 4].

Оптимальным способом снижения риска геморрагических осложнений является подбор минимальных эффективных доз антитромботических препаратов. Например, в ряде исследований было показано, что более низкая доза ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг) обеспечивает профилактику ишемических событий не хуже более высоких доз и в то же время ассоциирована с более низким риском кровотечений. Наиболее изучен аспирин в диапазоне доз 75–

100 мг/сут как в составе двойной, так и в составе тройной антитромботической терапии. При выборе второго антиагреганта важно помнить, что третье поколение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (prasugrel и ticagrelor) обладают большим антиагрегантным эффектом, вследствие чего ассоциированы с более высоким риском геморрагических осложнений [3, 4].

Таким образом, на сегодняшний день в составе тройной антитромботической терапии рекомендовано применение только клопидогрела [1, 4]. При назначении варфарина в составе тройной терапии рекомендовано соблюдение более строгих границ МНО: в нескольких небольших проспективных исследованиях было показано достоверное снижение процента массивных кровотечений при достижении целевого МНО 2,0–2,5 по сравнению с МНО 2,0–3,0 [4].

Наиболее сложным вопросом остается выбор антикоагулянта, его дозировка и продолжительность приема. В исследованиях, посвященных острому коронарному синдрому (ОКС), добавление оральное антикоагулянта к двойной дезагрегантной терапии в полной дозе ожидаемо приводит к значительному увеличению доли массивных кровотечений, включая внутримозговые кровоизлияния (ВЧК) [15]. В 2014 г. был опубликован консенсус Европейской ассоциации кардиологов по лечению пациентов с ОКС и ФП. Учитывая достоверно более низкий риск геморрагических кровотечений при назначении новых оральных антикоагулянтов (НОАК) пациентам с ФП по сравнению с варфарином, НОАК были рекомендованы в качестве компонента тройной антитромботической терапии [5], несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы у больных с ОКС и ФП. Решение вопроса о выборе комбинации антитромботических препаратов основывается на соотношении риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED и риска тромбэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASC (табл.).

ТАБЛИЦА. Рекомендации по назначению антитромботической терапии у стентированных пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (2014)

Риск кровотечений (шкала HAS-Bled, баллы)	Риск инсульта (CHA ₂ DS ₂ -VASC)	Форма ИБС	Рекомендации
Низкий/средний риск (0—2 балла)	Умеренный риск (1 балл для мужчин)	Стабильная стенокардия	Тройная терапия: не менее 4 недель, но не более 6 месяцев с дальнейшим переходом на двойную терапию (ОАК + АЦК 75—100 мг или клопидогрел 75 мг) до 12 месяцев ОАК: пожизненно
	Высокий риск (>2 баллов)	Стабильная стенокардия	Тройная терапия: не менее 4 недель, но не более 6 месяцев с дальнейшим переходом на двойную терапию (ОАК + АЦК или клопидогрел) до 12 месяцев
	Умеренный риск (1 балл для мужчин)	Острый коронарный синдром	Тройная терапия: 6 месяцев, далее до 12 месяцев ОАК + антиагрегант (клопидогрел 75 мг/сут или аспирин 75—100 мг/сут) ОАК: пожизненно
	Высокий риск (>2 баллов)	Острый коронарный синдром	Тройная терапия: 6 месяцев, далее до 12 месяцев ОАК + антиагрегант (клопидогрел или аспирин) ОАК: пожизненно
Высокий риск (более 3 баллов)	Умеренный риск (1 балл для мужчин)	Стабильная стенокардия	12 месяцев: двойная терапия (ОАК + клопидогрел 75 мг/сут) ОАК: пожизненно
	Высокий риск (>2 баллов)	Стабильная стенокардия	4 недели: тройная терапия до 12 месяцев: двойная терапия: ОАК + клопидогрел 75 мг/сут ОАК: пожизненно
	Умеренный риск (1 балл для мужчин)	Острый коронарный синдром	4 недели: тройная терапия До 12 месяцев: двойная терапия (ОАК + клопидогрел 75 мг/сут) ОАК: пожизненно
	Высокий риск (> 2 баллов)	Острый коронарный синдром	4 недели: тройная терапия До 12 месяцев: двойная терапия (ОАК + клопидогрел 75 мг/сут) ОАК: пожизненно

Важным вопросом при определении продолжительности приема всех компонентов антитромботической терапии является тип имплантированного коронарного стента. Предыдущие клинические рекомендации предлагали использование преимущественно голометаллических стентов у пациентов, нуждающихся в назначении тройной антитромботической терапии. Однако новые поколения стентов с лекарственным покрытием существенно менее подвержены тромбозам стента, по сравнению с первыми поколениями. Результаты недавних метаанализов демонстрируют, что стенты с лекарственным покрытием нового поколения (Xiience, Resolute, Promus) обладают сходным или даже более низким риском развития тромбоза стента по сравнению с голометаллическими стентами. В настоящее время рекомендован более короткий срок приема тройной антитромботической терапии: 3 месяца для стентированных пациентов со стабильной ИБС и 6 месяцев для пациентов после ОКС [2]. По данным исследования WOEST [6], для пациентов высокого риска кровотечений можно рассматривать назначение двойной терапии: комбинацию клопидогрела и варфарина сразу после проведения ЧКВ [7, 8]. Комбинация варфарина и одного антиагреганта (АСК или клопидогрел) рекомендована также для пациентов с ФП и ОКС, которым не было проведено ЧКВ со стентированием [5].

Новые оральные антикоагулянты могут оказаться предпочтительнее антагонистов витамина К (варфарин). Исследования ривароксабана, перорального ингибитора Ха-фактора, среди пациентов с клапанной ФП, продемонстрировали преимущества в снижении риска ишемического инсульта и системных эмболических осложнений по сравнению с антагонистами витамина К при сопоставимой частоте массивных кровотечений и достоверно более низкой частоте внутричерепных кровотечений и фатальных кровотечений [7].

Результаты исследования ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) указывают, что эффективность ривароксабана, принимаемого 1 раз/сут в фиксированной дозе (20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин), не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и артериальной тромбоэмболии при сопоставимой частоте крупных кровотечений и значимом снижении риска смертельных кровотечений [7].

По данным регистрационного исследования ATLAS ACS-TIMI 51 [8, 9], использование ривароксабана в дозе 2,5/5 мг x 2 раза в день в качестве компонента тройной антитромботической терапии у пациентов после ОКС с подъемом кардиоспецифических биомаркеров и синусовым ритмом было эффективно в профилактике ишемических событий (*рис. 1*), однако терапия ривароксабаном ассоциировалась с существенным увеличением риска геморрагических осложнений (при этом не было увеличения частоты фатальных и фатальных внутричерепных кровотечений). Благоприятное соотношение риска и пользы терапии ривароксабаном для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов после инфаркта позволило зарегистрировать данное показание как в Европе, так и в России.

Однако, с одной стороны, результаты ATLAS были получены на популяции пациентов с ОКС без фибрилляции предсердий. С другой стороны, результаты ATLAS продемонстрировали, что существует взаимосвязь между суточной дозой ривароксабана и риском кровотечений: добавление ривароксабана к двойной антиагрегантной терапии даже в суточной дозе 10 мг (5 мг x 2 раза в день) у пациентов с ОКС ожидаемо приводило к росту числа кровотечений, включая фатальные, по сравнению с дозой 2,5 мг x 2 р/сут [8, 9].

Таким образом, в случае развития ОКС на фоне фибрилляции предсердий можно предположить, что, с одной стороны, не всем пациентам, нуждающимся в проведении двойной дезагрегантной терапии, необходимо назначение полной дозы антикоагулянта по поводу ФП. А с другой стороны, остается открытым вопрос о необходимости тройной антитромботической терапии.

Все вышеобозначенные вопросы привели к необходимости исследования безопасности и эффективности альтернативных комбинаций антитромботических препаратов у пациентов с ФП и ОКС. В связи с этим были инициированы исследования по изучению возможности двойной и тройной антитромботической терапии с применением нового орального антикоагулянта ривароксабана — PIONEER AF PCI и GEMINI ACS.

Недавно завершившееся рандомизированное открытое мультицентровое исследование PIONEER AF-PCI посвящено сравнению безопасности применения трех лечебных тактик у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами неклапанной ФП, перенесших ЧКВ со стентированием, где изучались следующие схемы терапии:

- комбинация 15 мг ривароксабана и ингибитора P2Y₁₂ — режим, подобный изучавшемуся в исследовании WOEST* (What Is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) [10];
- комбинация дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) и двойной антиагрегантной терапии – режим, исследовавшийся в ATLAS ACS 2-TIMI 51;
- стандартная тройная антитромботическая терапия (комбинация варфарина и двойной дезагрегантной терапии).

В исследовании WOEST, включавшем в себя 573 пациента, нуждавшихся в проведении стентирования и назначении антикоагулянтов, оценивалась эффективность и безопасность трех схем антитромботической терапии: комбинация клопидогрела и варфарина под контролем

МНО, комбинация аспирина и варфарина и тройная антитромботическая терапия (аспирин, клопидогрел, варфарин).

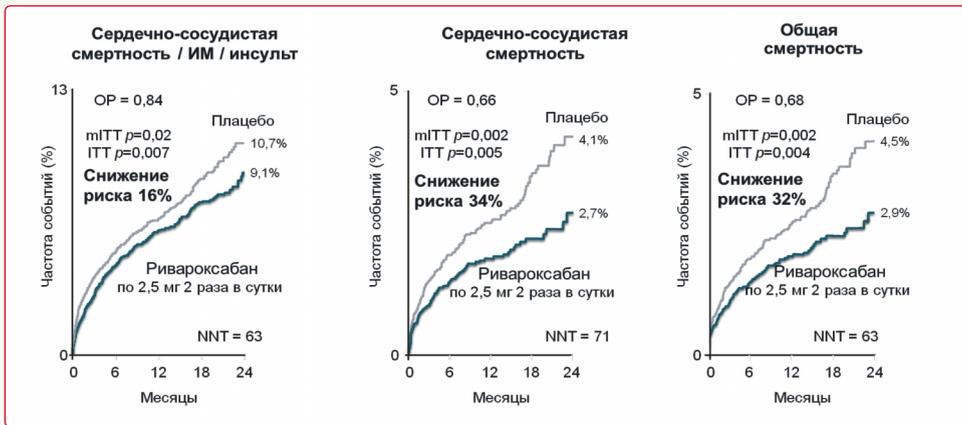
В группе пациентов, получавших комбинацию варфарина и клопидогрела, частота геморрагических осложнений в течение года после ЧКВ была существенно ниже по сравнению с группой тройной антитромботической терапии. Однако исследования PIONEER и WOEST отличаются: все пациенты, включенные в исследование PIONEER, страдали фибрилляцией предсердий, тогда как в исследовании WOEST доля больных с ФП, получавших тройную антитромботическую терапию, составила лишь 69% (162) [10].

В результате в исследовании PIONEER было включено 2 124 пациента, рандомизированных в 3 группы в соотношении 1:1:1 [11]. В качестве первичной конечной точки по оценке безопасности рассчитана суммарная частота значимых геморрагических осложнений (сумма массивных и средних кровотечений согласно критериям ТМ1 или кровотечения, потребовавшие медицинской помощи). Частота клинически значимых кровотечений в группах, получавших ривароксабан, была достоверно ниже по сравнению с группой стандартной терапии (16,8% в группе 1, 18,0% в группе 2 против 26,7% в группе 3; ОШ для группы 1 vs группы 3, 0,59; 95% ДИ; 0,47 до 0,76; $p > 0,05$) (рис. 2).

К критериям исключения из исследования относились: инсульт или ТИА в анамнезе, клинически значимое ЖКК в течение последних 12 месяцев, снижение СКФ менее 30 мл/мин, анемия неизвестного генеза со снижением уровня Нв ниже 100 г/л или любое другое заболевание, достоверно увеличивающее риск геморрагических осложнений.

В исследовании PIONEER только 22% пациентов получали тройную антитромботическую терапию на протяжении 12 месяцев, тогда как в исследовании WOEST — 66%. Более короткая продолжительность тройной терапии в иссле-

РИСУНОК 1. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: результаты по эффективности терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут



довании PIONEER привела к менее показательному снижению риска геморрагических осложнений в сравнении с группами, получавшими ривароксабан, однако настоящий подход лучше отражает реальную клиническую практику.

Частота сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента) достоверно не различалась в трех группах — эффективность обеих доз ривароксабана была сопоставима с эффективностью стандартной терапии. При этом обращает на себя внимание широкий разброс доверительного интервала между тремя группами, что обусловлено тем, что мощность исследования изначально не планировалась для оценки эффективности терапевтических схем, т.к. это потребовало бы значительного увеличения числа включенных пациентов (частота достижения вторичных конечных точек была мала, что не позволяет делать окончательные выводы о преимуществах и недостатках лечебных тактик и дозировок). Тем не менее стоит отметить, что кроме увеличения риска кровотечений при совместном использовании антикоагулянта и антиагреганта можно ожидать и относительного «суммирования» антитромбо-

тического эффекта в профилактике тромбоэмболического инсульта. Это предположение основано на том, что как минимум АСК продемонстрировала эффективность в профилактике инсультов, хоть и значительно меньшую в сравнении с антикоагулянтами [14].

Таким образом, полученные данные исследования PIONEER позволяют предположить, что применение меньших доз ривароксабана ведет к значимому снижению числа геморрагических осложнений, однако эффективность применения ривароксабана 15 мг (однократно) и ривароксабана 2,5 мг (х 2 р/день) в отношении снижения риска ишемических осложнений требует дальнейшего изучения [12].

На сегодняшний день доступны результаты еще одного исследования GEMINI ACS — двойного слепого исследования II фазы, которое включило 3 037 пациентов после острого коронарного синдрома из 21 страны. Исследование показало, что ривароксабан в дозировке 2,5 мг 2 р/день в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором приводит к сопоставимой частоте клинически значимых кровотечений по сравнению с двойной антиагрегантной терапией (аце-

тилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел или АСК + тикагрелор соответственно). Хотя показатели первичной конечной точки эффективности были одинаковыми во всех группах лечения, мощность исследования GEMINI ACS 1 была недостаточной для оценки воздействия терапии на частоту ишемических событий. Таким образом, для подтверждения результатов по эффективности необходимо проведение крупномасштабного исследования III фазы.

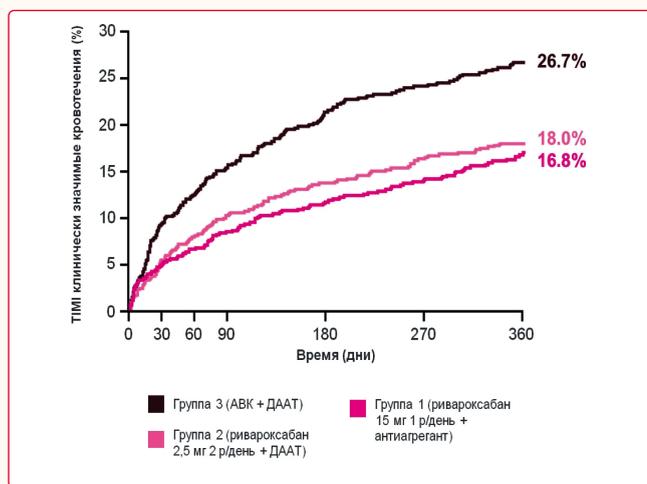
В качестве примера назначения антитромботических препаратов у пациентов с ФП и ОКС рассмотрим часто возникающую клиническую ситуацию. В отделение интенсивной терапии и реанимации поступил пациент 75 лет с острым инфарктом миокарда передней локализации с подъемом сегмента ST и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в анамнезе. Из анамнеза известно, что пациент страдает артериальной гипертензией с повышением АД до максимальных цифр 180/100 мм рт. ст. и сахарным диабетом 2-го типа. Перед проведением ЧКВ с целью достижения максимальной антиаг-

регации пациенту назначен тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг и АЦК в дозе 300 мг. Пациенту в экстренном порядке проведено стентирование передней нисходящей артерии стентом с лекарственным покрытием, операция прошла без осложнений. При дальнейшем обследовании выявлено снижение СКФ до 54 мл/мин. У пациента имеет место высокий риск ишемического инсульта (5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) и средний риск геморрагических осложнений (2 балла по шкале HAS-BLED). Пациенту показано назначение тройной антитромботической терапии. Учитывая, что не рекомендуется назначение комбинации тикагрелора и НОАК, в качестве антикоагулянта пациенту назначен эноксапарин в лечебной дозе 1 мг/кг 2 р/день на 7 дней, после чего пациент переведен на прием клопидогрела 75 мг/сут после назначения нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АЦК в дозе 75 мг/сут и ривароксабаном в дозе 15 мг/сут в связи с наличием умеренного снижения почечной функции. Продолжительность приема тройной антитромботической терапии в этой си-

туации — 6 месяцев с дальнейшим переходом на комбинацию клопидогрела и ривароксабана до 12 месяцев. Антикоагулянтная терапия рекомендована пожизненно.

Возможность применения сниженной дозы НОАК обусловлена Европейскими рекомендациями, согласно которым у пациента с ФП и ОКС может рассматриваться НОАК как компонент тройной терапии в наименьшей эффективной дозе для профилактики инсульта у пациентов с ФП. Для ривароксабана данная доза составляет 15 мг/день.

РИСУНОК 2. Частота клинически значимых кровотечений по TIMI в группах терапии



Однако данная рекомендация является консенсусом, мнением экспертов и не подкрепляется результатами клинических исследований. При этом в рандомизированном клиническом исследовании PIONEER изучены схемы применения ривароксабана, которые несколько отличаются от предложенных экспертами. Так, например, в описанной выше клинической ситуации, согласно результатам PIONEER, можно было бы задуматься о назначении ривароксабана 15 мг однократно в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут, однако схемы, изученные в иссле-

довании PIONEER, в настоящее время не зарегистрированы инструкцией по применению и не вошли в текст современных рекомендаций.

Таким образом, несмотря на то что активная антитромботическая терапия, безусловно, увеличивает риск геморрагических осложнений, величина выигрыша от профилактики ишемических и эмболических осложнений очень велика. Подбор более безопасных и эффективных режимов назначения антикоагулянтов является предметом исследования и обсуждения.



ИСТОЧНИКИ

- Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Periprocedural and medium term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis*, 2007, 18: 193-9.
- Husted S, De Caterina R, Andreott Huber Storey WeitzJI Esc Working Group On Thrombosis Task Force On Anticoagulants In Heart Disease OBNon-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. *Thromb Haemost*, 2014, 111: 781-782.
- Wang TY, Robinson LA, Ou FS, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J*, 2008, 155: 361-8.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-12.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, 12: 1360-420.
- Popma CJ, Sheng S, Korjian S, et al. Lack of concordance between local investigators, angiographic core laboratory, and clinical event committee in the assessment of stent thrombosis: results from the TRACER angiographic substudy. *Circ Cardiovasc Interv*; 2016, 9(5): e003114.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-91.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009, 374: 29-38.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9-19.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, 381: 1107-15.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*, 2015, 169(4): 472-8.e5.
- Popma CJ, Sheng S, Korjian S, et al. Lack of concordance between local investigators, angiographic core laboratory, and clinical event committee in the assessment of stent thrombosis: results from the TRACER angiographic substudy. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(5): e003114.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Investigators. Final results. *Circulation*, 1991, 84(2): 527-539.

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

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

www.med-sovet.pro

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

А.В. ФОНЯКИН, д.м.н., профессор, **Л.А. ГЕРАСКИНА**, д.м.н., профессор
Научный центр неврологии, Москва

В статье показаны современные представления о роли антитромбоцитарной терапии во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт либо транзиторную ишемическую атаку (ТИА). На основе данных доказательной медицины представлена аналитическая характеристика всех тромбоцитарных антиагрегантов, прошедших клинические испытания в мире. Продемонстрированы преимущества и несовершенства каждого средства как в монотерапии, так и при комбинированном использовании. Отражены новые представления о рациональности применения комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в первые 24 часа и продолжительность не более 90 дней у больных с малым ишемическим инсультом либо ТИА. Анализируется эффективность и безопасность новых тромбоцитарных антиагрегантов. Изложены основные принципы выбора антитромбоцитарных средств у пациентов после ишемического некардиоэмболического инсульта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антитромбоцитарная терапия, ишемический некардиоэмболический инсульт, вторичная профилактика

Антитромботическая терапия является ключевой составляющей для больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), при этом выбор препарата осуществляют с учетом этиологического разнообразия основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования [1]. При патологии сердца, являющейся причиной кардиоэмболического инсульта, в основном происходит образование фибриново-эритроцитарных сгустков в полостях и на клапанах сердца [2].

При поражении крупных экстра- и интракраниальных артерий (около 25–30% всех ишемических инсультов) имеет место атерот-

ромботический процесс на фоне активации тромбоцитарного звена гемостаза с образованием тромба на атеросклеротической бляшке. Поражение мелких артерий с формированием, как правило, лакунарных инфарктов головного мозга (25–30% всех случаев ишемического инсульта) также ассоциируется с активацией тромботических процессов. Последние два подтипа являются наиболее частыми при некардиоэмболическом инсульте [3].

С целью профилактики повторного инсульта у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, был изучен широкий спектр антитромботических препаратов, в т. ч. в различных сочетаниях, однако в реальной клини-

ческой практике не все испытанные режимы терапии нашли применение [4].

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

В нескольких рандомизированных исследованиях сравнивали результаты лечения антагонистом витамина К (АВК) варфарином с контролем международного нормализованного отношения (МНО) и ацетилсалициловой кислотой (АСК) для профилактики инсульта среди пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [5–7]. Большинство из этих исследований включали пациентов с гетерогенными причинами инсульта, такими как атеросклероз экстра/интракраниальных артерий (атеротромботический подтип), патология мелких артерий (лакунарный подтип), криптогенный инсульт. Ни в одном из исследований не было продемонстрировано преимуществ АВК с разной интенсивностью антикоагуляции (низкой, умеренной, высокой) над антиагрегантной терапией для предотвращения повторного инсульта. В то же время в группе пациентов, получавших АВК, отмечено увеличение риска больших геморрагических осложнений [7, 8]. Более того, одно из испытаний было прервано из соображений безопасности в связи с увеличением риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии [9]. Последний метаанализ 8 рандомизированных исследований, охвативший в общей сложности 5 762 больных с некардиоэмболическим инсультом, получавших АВК либо антиагреганты, также продемонстрировал отсутствие дополнительного преимущества варфарина при умеренной либо интенсивной антикоагуляции (МНО 2–4,5) [10]. При этом прием АВК ассоциировался с более высоким риском больших кровотечений. При низкой по интенсивности антикоагуляции (МНО < 2) риски повторного

инсульта и кровотечений были сопоставимы с антиагрегантами, однако из-за сложностей постоянного контроля МНО прием варфарина рекомендован не был [1].

Сравнительные рандомизированные исследования эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов (прямых ингибиторов тромбина и Ха-активированного фактора крови) и тромбоцитарных антиагрегантов для предотвращения повторных острых нарушений мозгового кровообращения среди пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА на сегодняшний день отсутствуют. Таким образом, препаратами выбора для профилактики некардиоэмболического инсульта, за исключением специально обговоренных ситуаций, являются тромбоцитарные антиагреганты.

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты метаанализа данных рандомизированных исследований, сравнивших терапию различными тромбоцитарными антиагрегантами с плацебо у 18 270 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, показали, что антиагрегантная терапия приводит к снижению относительного риска (ОР) инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти на 22% [11].

Ацетилсалициловая кислота. К наиболее изученным антитромбоцитарным средствам относится АСК. Прием АСК снижает риск повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозировки (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения) [12]. Полагают, что нецелесообразно в качестве длительной базисной терапии использовать дозировки АСК свыше 150 мг, так

как это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиться. Рациональная терапия АСК ассоциируется с нарастанием ОР внутримозговых кровоизлияний, однако настолько небольшим по сравнению со снижением риска повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения, что суммарная клиническая польза от приема АСК весьма существенна [13].

Дипиридамол представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антитромбоцитарными свойствами. Абсорбция дипиридамола варьирует, и в целом его системная биодоступность низкая, поэтому была создана лекарственная форма дипиридамола медленного высвобождения (МВ) с улучшенной биодоступностью для двукратного приема в сутки. Дипиридамол за более чем 30-летнюю историю изучения во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта не продемонстрировал преимущества перед АСК как при использовании форм с быстрым, так и МВ [14]. Однако при непереносимости АСК дипиридамол МВ 200 мг 2 раза в день может рассматриваться как равноценная замена.

Тиенопиридины (клопидогрел и тиклопидин) селективно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов путем блокирования их аденозиновых рецепторов. Тиклопидин необратимо модифицирует P2Y₁₂-рецептор, что, в свою очередь, приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Клопидогрел является ацетилированным производным тиклопидина, имеет лучший профиль безопасности и практически заменил тиклопидин в большинстве клинических ситуаций. Начало действия у клопидогрела наступает быстрее, чем у тиклопи-

дина. Так, при использовании нагрузочной дозы в 300 мг ингибирование агрегации тромбоцитов начинается через 2 часа и достигает пика через 48 часов.

Тиклопидин оценивался в 3 рандомизированных испытаниях среди пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА. По сравнению с плацебо тиклопидин в дозе 250 мг дважды в день приводил к снижению ОР повторного инсульта [15]. По сравнению с АСК применение тиклопидина у пациентов с недавно перенесенным малым инсультом ассоциировалось со снижением ОР инсульта на протяжении 3-летнего наблюдения на 21%, а также с дополнительным снижением риска наступления конечных событий (инсульт, ИМ, смерть, обусловленная сосудистой патологией) на 9% [16]. И наконец, в третьем исследовании, включившем больных, недавно перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт и получавших тиклопидин или АСК, на протяжении 2 лет наблюдения не было выявлено различий по риску наступления комбинации событий (инсульт, ИМ, сосудистая смерть) [17]. Частота геморрагических осложнений оказалась сопоставимой с таковой при приеме АСК. Однако в группе тиклопидина отмечались частые побочные эффекты: диарея (приблизительно в 12%), другие желудочно-кишечные симптомы и сыпь, что в настоящее время ограничивает широкое применение препарата.

Клопидогрел изучался в ряде клинических исследований, посвященных вторичной профилактике ССЗ. В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE 19 000 пациентов с инсультом, ИМ или периферическим атеросклерозом были рандомизированы в две группы для приема АСК 325 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут [18]. Частота развития перечисленных сосудистых осложнений составила 5,3% среди пациентов, получавших клопидогрел, в сравнении с 5,8%

среди пациентов, получавших АСК ($p = 0,043$). Однако по данным субанализа у больных с инсультом в анамнезе влияние клопидогрела было не столь убедительным: частота комбинированной конечной точки составила 7,2% по сравнению с 7,7% в группе АСК ($p = 0,26$). В подгруппах больных с сахарным диабетом, инсультом либо инфарктом миокарда в анамнезе, периферическим атеросклерозом лечение клопидогрелом, по сравнению с АСК, сопровождалось дополнительным снижением ОР сердечно-сосудистых осложнений и необходимостью выполнения операций на сердце (рис. 1). Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковых при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались чаще при приеме АСК.

В собственном исследовании проведено изучение показателей гемореологии и гемостаза, а также состояния эндотелиальной функции у больных с ишемическими заболеваниями головного мозга на фоне лечения клопидогрелом [19]. Основным сосудистым процессом, приведшим к развитию ишемического поражения мозга с ведущим атеротромботическим механизмом, у большинства больных являлся атеросклероз или его сочетание с артериальной гипертензией. Главным критерием включения больных в исследование, проводившееся открытым способом, было наличие у них повышенных значений агрегации тромбоцитов. Клопидогрел назначался ежедневно утром в дозе 75 мг на протяжении 28 дней. Помимо этого, большинство больных принимали антигипертензивные препараты, не обладающие антитромботическим эффектом. Исходно на 14-й день лечения и по его окончании исследовались ключевые реологические, свертывающие и противосвертывающие характеристики крови. Также исследовалось функциональное состояние сосудистой стенки с помощью манжеточ-

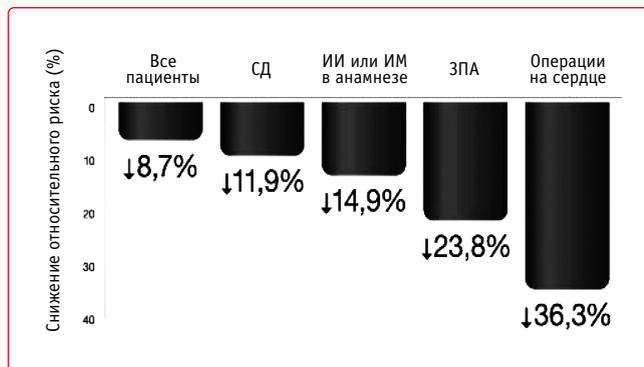
ной пробы. Эта функциональная проба основана на создании кратковременной (3–5 мин) локальной ишемии сосудов руки, что приводит к стимуляции образования и выделения эндогенного простациклина, тканевого активатора плазминогена и подобных им веществ из сосудистой эндотелия. О функциональном состоянии эндотелия также судили по величине прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, также основанной на 3–5-минутной компрессии плеча. В результате обнаружено, что на фоне проведенного лечения клопидогрелом улучшался ряд показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови, причем время свертывания крови удлинялось статистически значимо. По данным повторных манжеточных проб отмечено статистически значимое повышение антиагрегационного резерва сосудистой стенки и увеличение числа больных с нормальным приростом диаметра плечевой артерии после кратковременной ишемии сосудистой стенки. Все включенные в исследование больные лечение клопидогрелом переносили хорошо. Миелотоксических и геморрагических осложнений не отмечено ни у одного пациента.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

Другим перспективным направлением антитромбоцитарной терапии является комбинированное использование препаратов с доказанной эффективностью в профилактике повторного инсульта.

Клопидогрел и АСК Одним из первых исследований возможностей комбинированной терапии у больных после некардиоэмболического инсульта или ТИА было исследование MATCH. В нем оценивали эффективность комбинации АСК с клопидогрелом по сравнению с монотерапией клопидогрелом у 7 599 пациен-

РИСУНОК 1. Дополнительное снижение ОР суммарной конечной точки при лечении клопидогрелом по сравнению с АСК в подгруппах пациентов с высоким риском [18]



Примечание. СД — сахарный диабет, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ЗПА — заболевание периферических артерий.

тов, перенесших в предшествующие 3 месяца некардиоэмболический инсульт или ТИА [20]. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами по частоте ИМ, ишемического инсульта, смерти от сосудистых причин. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6 против 1,3% в группе монотерапии. Таким образом, отсутствие пользы от длительного приема АСК в сочетании с клопидогрелом, наряду с увеличением риска геморрагических осложнений, ограничивает применение комбинации клопидогрела и АСК в рутинной практике. Исключение составляет инсульт, развившийся на фоне острого коронарного синдрома (ОКС) и недавнего сосудистого (коронарного или каротидного) стентирования.

В исследовании CHARISMA, включившем 15 603 пациента с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, комбинированная терапия клопидогрелом и АСК также не обнаружила преимуществ перед монотерапией АСК

[21]. В ходе двухлетнего наблюдения частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 6,8% для комбинированной терапии и 7,3% для монотерапии АСК. Вместе с тем в подгруппе больных с предшествующим ишемическим инсультом, ИМ и периферическим атеросклерозом комбинированное лечение сопровождалось уменьшением ОР повторного инсульта на 22% с небольшим увеличением умеренных кровотечений: 2,1 против 1,3% случаев [22].

Испытание SPS3 своими результатами в очередной

раз подтвердило отсутствие дополнительной пользы и повышение рисков кровотечений при долгосрочной комбинированной терапии клопидогрелом и АСК у больных даже с недавним (в пределах первых 3 недель) лакунарным инфарктом [23]. Двойная терапия, длившаяся в среднем 3,4 года, по сравнению с монотерапией АСК не сопровождалась уменьшением рисков повторных цереброваскулярных осложнений, однако ассоциировалась с более высоким риском больших, в основном гастроинтестинальных кровотечений.

Однако попытки найти обоснование для двойной антитромбоцитарной терапии в профилактике повторного некардиоэмболического инсульта по аналогии с терапией при ОКС нашли воплощение в продолжении подобных исследований. Была выдвинута гипотеза, что комбинированная терапия может быть полезна в случае ее раннего начала и ограниченной продолжительности. В одном из первых испытаний, спланированных по данному дизайну, сравнивалась терапия комбинацией АСК и

клопидогрела против монотерапии АСК у больных ТИА или малым инсультом, начатая в первые 24 часа и длившаяся в течение 90 дней [24]. К сожалению, исследование было прекращено досрочно из-за медленного и недостаточного набора больных, а также тенденции к более низкому ОР повторного инсульта на комбинированной терапии при незначительном (на 1%) увеличении риска внутримозговых кровоизлияний.

Вместе с тем обнаружение признаков возможной эффективности раннего назначения комбинированной терапии послужило основой следующих исследований. Эффекты ранней и краткосрочной двойной терапии АСК и клопидогрелом у пациентов с острым неинвалидизирующим ишемическим инсультом/ТИА, развившимся на фоне экстра- и интракраниальных стенозов, были оценены в рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании, выполненном в Китае [25]. В группе больных, получавших клопидогрел 50 или 75 мг в сочетании АСК 100 мг, по сравнению с монотерапией АСК 100 мг 1 раз в день было отмечено существенно меньшее число повторных инсультов: 9,1 против 27,9% пациентов. При этом в группах комбинированной терапии зарегистрированы 3 случая геморрагических осложнений: 1 подкожное кровоизлияние в группе клопидогрела 50 мг и 2 назальных кровотечения в группе клопидогрела 75 мг. Среди больных, получавших монотерапию АСК, кровотечений отмечено не было [25].

Подтверждение рациональности раннего и ограниченного по времени назначения комбинации клопидогрела и АСК против АСК при тяжелом инсульте отражено в результатах последующего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включившего больных старше 40 лет в пределах 24 часов от момента развития неинвалидизирующего инсульта [26]. Клопидогрел в пер-

вый день назначался в дозировке 300 мг с последующим приемом 75 мг. Дозировка АСК составила от 75 до 300 мг (по усмотрению лечащего врача). Исследование продолжалось 90 дней, однако двойная терапия осуществлялась 21 день, далее проводилась монотерапия клопидогрелом или АСК. Комбинированная конечная точка, включающая ишемический и геморрагический инсульт, зарегистрирована у 8,6% больных, находившихся на комбинированной терапии, против 11,7% пациентов, получавших монотерапию АСК, что было статистически значимо. При этом в группе двойной терапии не отмечено нарастания риска больших кровотечений и всех случаев смерти [26].

По-прежнему место и роль двойной антитромбоцитарной терапии в профилактике инсульта являются предметом пристального внимания [27, 28]. По данным одного из наиболее крупных метаанализов показано, что краткосрочная — до 90 дней — комбинированная терапия достоверно уменьшает риск повторного ишемического инсульта на 41% и больших сосудистых событий на 30%, без нарастания риска внутримозговых кровоизлияний. В то же время пролонгация двойной терапии снижает ОР повторного ишемического инсульта всего на 12% и больших сосудистых событий — на 10% на фоне нарастания риска больших и интракраниальных кровотечений [29]. Мнение экспертов по этому вопросу было отражено в рекомендациях по вторичной профилактике инсульта: комбинация АСК и клопидогрела для снижения риска повторного инсульта может быть полезна больным с малым ишемическим инсультом или ТИА, инициированная в первые 24 часа и продолжительностью не более 90 дней.

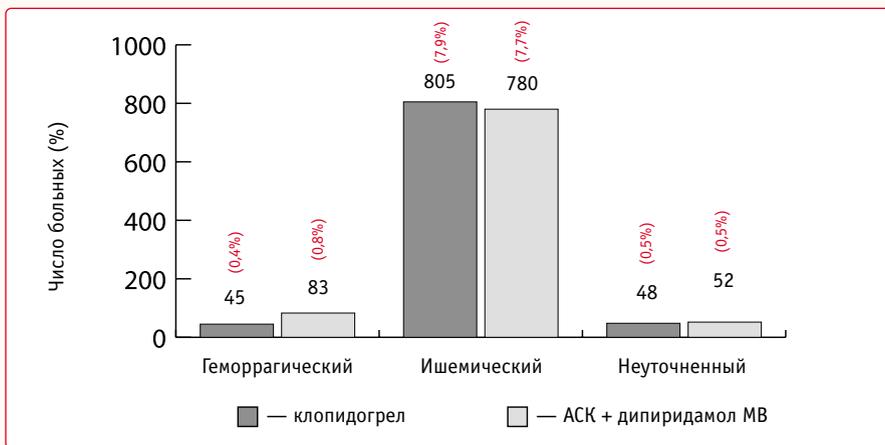
Дипиридамола МВ и АСК. Ни в одном из проведенных исследований лечение дипиридамолом быстрого высвобождения (от 150 до 300 мг в сутки) в сочетании с АСК (от 150 до 1 300 мг в сутки) не показало преимущества перед мо-

нотерапией АСК, но сопровождалось худшей переносимостью. Напротив, в испытаниях ESPS2 и ESPRIT эффективность комбинированной терапии дигпиридамолом МВ (400 мг/сут) в сочетании с АСК (50 мг/сут) была достоверно выше, чем монотерапии АСК (50 мг/сут) [30, 31]. В исследовании ESPS2 комбинированное лечение при сравнении с плацебо сопровождалось снижением ОР повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК (75 мг/сут) — на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Более того, по данным метаанализа этих исследований, ОР комбинированной конечной точки, включая инсульт, ИМ и смерть от сосудистых событий, также был достоверно ниже в группах комбинированной терапии, несмотря на существующие опасения, что у «коронарных» пациентов с развитой коллатеральной сетью дигпиридамолом может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием.

Комбинация АСК с дигпиридамолом МВ против клопидогрела. В исследовании PROFESS

проводилось сравнение эффективности комбинации АСК и дигпиридамола МВ против монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [32]. В ходе 2,4-летнего наблюдения повторный инсульт развивался в изучаемых группах с одинаковой частотой (около 9% пациентов). То же самое можно сказать и в отношении комбинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах. Тем не менее большие геморрагические осложнения имели тенденцию к более частому развитию в группе двойной терапии (4,1 против 3,6%), а риск внутримозговых кровоизлияний и гастроинтестинальных кровотечений нарастал статистически значимо в группе дигпиридамола МВ + АСК (рис. 2). Побочные эффекты, приводившие к прерыванию терапии, также чаще зарегистрированы в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией (16,4 против 10,6% больных).

РИСУНОК 2. Частота различных вариантов инсульта при лечении клопидогрелом и АСК + дигпиридамолом МВ [32]



НОВЫЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

На сегодняшний день список тромбоцитарных антиагрегантов, нашедших свое применение в отечественной ангионеврологии, исчерпывается вышеперечисленными средствами. Однако в мировой практике перечень препаратов значительно шире. В настоящий момент известно еще несколько антитромбоцитарных препаратов, проходивших испытания в рамках вторичной профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол и сарпогрелат [1].

Трифлузал. По итогам пяти плацебо-контролируемых и сравнительных испытаний был осуществлен метаанализ, не обнаруживший достоверного различия между трифлузалом и АСК по эффективности во вторичной профилактике серьезных сосудистых осложнений у пациентов после инсульта, ТИА или острого ИМ [33]. Наряду с этим, лечение АСК продемонстрировало более высокий риск геморрагических осложнений, хотя неблагоприятные гастроинтестинальные явления (диспепсия) чаще регистрировались при лечении трифлузалом. Будущие исследования призваны изучить эффективность и безопасность трифлузала в других группах пациентов с высоким сосудистым риском и оценить возможную дополнительную пользу комбинированной антиагрегантной терапии во вторичной профилактике серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Цилостазол. В настоящее время рассматриваются перспективы применения цилостазола для предупреждения повторного инсульта [34]. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом пилотном исследовании цилостазол выступил в качестве альтернативы АСК. Частота повторных инсультов в обеих группах была сопоставима, однако при лечении АСК чаще развивались церебральные кро-

воизлияния [35]. Необходимо отметить, что цилостазол не изучался на неазиатской популяции, в которой эффекты от лечения могут быть другими.

Сарпогрелат. В первом рандомизированном двойном слепом испытании S-ACCESS была оценена эффективность и безопасность сарпогрелата по сравнению с АСК после ишемического инсульта [36]. Регистрировалась частота повторного инсульта, ОКС и смерти, включая сосудистые и несосудистые причины. Фиксировались различные побочные эффекты и осложнения, включая геморрагический инсульт. Полуторалетнее наблюдение продемонстрировало сопоставимую эффективность АСК и сарпогрелата в предотвращении повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Несерьезные геморрагические осложнения (подкожные гематомы, носовые кровотечения) чаще отмечались при приеме АСК, но частота геморрагических инсультов в обеих группах была одинаковой. Был сделан вывод, что АСК остается средством выбора для предотвращения повторных серьезных сосудистых осложнений, но необходимо продолжение исследований по оценке клинического значения сарпогрелата в профилактике инсульта [36].

Тикагрелор. Сравнительной оценке эффективности и безопасности назначения тикагрелора 90 мг 2 раза в день и АСК 100 мг в день в первые 24 часа от момента развития неинвалидизирующего инсульта/ТИА с продолжением терапии в течение 90 дней было посвящено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SOCRATES [37]. Тикагрелор не обнаружил преимуществ перед АСК в отношении риска инсульта, ИМ или смерти в течение 90 дней. Частота любых кровотечений была сопоставима. Однако в последующем субанализе у больных с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом (атеротромботи-

ческий инсульт) тикагрелор показал себя более эффективным средством, дополнительно снижающим ОР повторного инсульта/ТИА, ИМ и смертельных исходов при одинаковых рисках кровотечений [38]. Таким образом, своевременное распознавание патогенетических механизмов инсульта может явиться важным звеном в персонализации ранней антитромбоцитарной терапии и послужить поводом для продолжения целенаправленного изучения тикагрелора во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта.

ВЫБОР РЕЖИМА АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

На сегодняшний день АСК является основой профилактики инсульта у пациентов с ишемическим некардиоэмболическим инсультом либо ТИА. В качестве альтернативы возможно назначение клопидогрела, тиклопидина или дипиридамола МВ. Тиклопидин опережает АСК в профилактике повторного инсульта, но нежелательные эффекты в виде тромбоцитопенической пурпуры и желудочно-кишечных расстройств ограничивают его использование в рутинной практике. Клопидогрел хорошо переносится, имеет преимущество перед АСК при мультифокальном атеросклерозе, сахарном диабете, является незаменимым при непереносимости АСК (аллергия, гастроинтести-

нальные расстройства). Исследования, сравнивающие клопидогрел с плацебо, отсутствуют. Комбинация АСК с дипиридамолом МВ по сравнению с АСК более эффективна после ишемического некардиоэмболического инсульта, а в сравнении с клопидогрелом сопоставима по эффективности, но ассоциируется с увеличением числа побочных явлений, включая внутримозговые и гастроинтестинальные кровотечения.

Комбинация клопидогрела и АСК имеет преимущества перед монотерапией АСК при нестабильных проявлениях атеротромбоза, то есть у пациентов с высокой вероятностью повторных атеротромботических осложнений, превышающей риск кровотечений. Так, сочетание применения клопидогрела с АСК предпочтительно в первые 24 часа и продолжительностью не более 90 дней у больных с малым ишемическим инсультом либо ТИА, а также при ОКС или непосредственно после выполнения коронарной/каротидной ангиопластики со стентированием, но в стабильных ситуациях не рекомендуется из-за отсутствия существенной дополнительной клинической эффективности и повышения риска геморрагических осложнений. В настоящее время в фокусе внимания находятся новые тромбоцитарные антиагреганты (трифлузал, цилостазол, сарлогрелат и тикагрелор), имеющие хорошие перспективы для внедрения в реальную клиническую практику.



ИСТОЧНИКИ

1. 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, 45: 2160-2236.

2. Сулина З.А., Фоянкин А.В., Кузнецов А.Л. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2004, 2: 13-16.

3. Гераскина Л.А., Фоянкин А.В., Суслина З.А. Артериальная гипертония и гетерогенность ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение*, 2003, 9: 138.
4. Суслина З.А., Фоянкин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Под редакцией З.А. Суслиной и А.В. Фоянкина М., 2011.
5. Olsson JE, Brechter C, Backlund H et al. Anticoagulant vs anti-platelet therapy as prophylactic against cerebral infarction in transient ischemic attacks. *Stroke*, 1980, 11: 4–9.
6. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol*, 1997, 42: 857–865.
7. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H et al, for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1305–1316.
8. The ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 115–124.
9. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol*, 1997, 42: 857–865.
10. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ et al. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 9: CD001342.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71–86.
12. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of Patients. *BMJ*, 1994, 308: 81–106.
13. He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1998, 280: 1930–1935.
14. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 1996, 143: 1–13.
15. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidin Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1989, 1: 1215–1220.
16. Hass WK, Easton JD, Adams HP et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidin Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*, 1989, 321: 501–507.
17. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M et al, for the African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 289: 2947–2957.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329–1339.
19. Танащян М.М., Умарова Р.М., Гераскина Л.А., Фоянкин А.В. Темантикорректорная эффективность Плавикса у больных с церебральной ишемией. *Нервные болезни*, 2005, 3: 2–7.
20. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 331–337.
21. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W et al. CHARISMA investigators: 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. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*, 2012, 367: 817–825.
24. Kennedy J, Ryckborst KJ, Eliasziw M et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 961–969.
25. Zuo F-T, Liu H, Wu H-J. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovas-

- cular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese Patients A randomized and controlled trial. *Medicine*, 2017, 96: 1-6 (e5497).
26. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11-9.
 27. Xie W, Zheng F, Zhong B, Song X. Long-Term Antiplatelet Mono- and Dual Therapies After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4: 2-15. e002259.
 28. Koziol K, Van der Merwe V, Yakiwchuk E, Kosar L. Dual antiplatelet therapy for secondary stroke prevention Use of clopidogrel and acetylsalicylic acid after noncardioembolic ischemic stroke. *Canadian Family Physician*, 2016, 62: 640-645.
 29. Ge F, Lin H, Liu Y, Li M et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack - how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2016, 23: 1051-1057.
 30. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal end-points. *Lancet*, 1987, 2: 1351-1354.
 31. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1665-1673.
 32. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Steering Committee of PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23: 368-380.
 33. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J et al. Trifluzal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Stroke*, 2006, 37, 2193-2195.
 34. Huang Y, Cheng Y, Wu J et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized double blind pilot study. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 494-499.
 35. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S et al, CSPS 2 Group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 959-968.
 36. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS). *Stroke*, 2008, 39: 1827-1833.
 37. 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.
 38. Amarenco P, Albers GW, Denison H et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 301-310.

АПТАМЕРЫ — НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ ДЛЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

А.В. МАЗУРОВ¹, д.м.н., профессор, В.А. СПИРИДОНОВА²

Аптамеры представляют собой новый класс олигонуклеотидных соединений, способных специфически взаимодействовать с различными молекулярными мишенями и ингибировать их активность. Аптамеры получают путем отбора из библиотеки случайно синтезированных олигонуклеотидов (длина от 20 до 60 нуклеотидов) по их способности к связыванию с молекулой-мишенью. В дальнейшем такие первичные аптамеры могут быть химически модифицированы с целью оптимизации их структуры и повышения стабильности. Аптамеры принято считать химическими (олигонуклеотидными) аналогами моноклональных антител, т. к. они обладают близкими к антителам показателями специфичности и сродства (аффинности) по отношению к своим мишеням. Аптамеры ак-

тивно используются для создания фармакологических препаратов. Как фармакологические субстанции они обладают рядом преимуществ перед антителами и другими белковыми молекулами. Аптамеры практически неиммуногенны, они синтезируются химическим путем без использования биологических продуцентов, и для них могут быть легко созданы антидоты на основе комплементарных последовательностей. В обзоре рассматриваются работы, направленные на создание новых антикоагулянтных препаратов аптамерной природы. Наиболее подробные исследования, как доклинические, так и клинические (в рамках различных фаз клинических испытаний), были выполнены при изучении аптамеров против фактора Виллебранда, фактора IX и тромбина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антитромботические препараты, антикоагулянты, аптамеры, фактор Виллебранда, фактор IX, тромбин

Работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИР №115061870025).

Аптамеры представляют собой одноцепочечные, короткие ДНК или РНК олигонуклеотиды (обычно не более 50–60 нуклеотидных остатков), которые благодаря возможности образовывать сложные пространственные конформации обладают способностью к специфическому взаимодействию с различными молекулами. Некоторые аптаме-

ры могут также ингибировать функциональную активность своих молекулярных мишеней. Название «аптамер» происходит от латинского слова «aptus» — подходить, соответствовать [1–3].

Первичные аптамеры получают с помощью метода SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment, системная эволюция лигандов с помощью экспоненциального обогащения) путем их отбора из библиотеки случайно синтезированных олигонуклеотидов по способности к связыванию с молекулой-мишенью. Библиотеки со случайной (рандо-

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

² НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

мизированной) последовательностью ДНК или РНК синтезируются в автоматических синтезаторах с использованием на каждом шаге синтеза вместо индивидуальных нуклеотидов их смесей. Случайный (рандомизированный) участок, как правило, составляет 20–60 нуклеотидов. С обеих сторон он обрамлен известными последовательностями, которые нужны для амплификации олигонуклеотидов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Каждая такая библиотека может включать до 10^{13} – 10^{15} индивидуальных последовательностей. Ключевым этапом является анализ связывание олигонуклеотидов из библиотеки с иммобилизованной молекулой-мишенью. На этом этапе из множества последовательностей отбирают только те, которые специфически взаимодействуют с мишенью. Затем отобранные молекулы амплифицируют с помощью ПЦР. Цикл селекции повторяют несколько раз, получая в итоге аптамеры с наиболее высоким сродством к мишени. Впоследствии структуры первичных аптамеров могут быть оптимизированы с помощью методов компьютерного моделирования. Такие процедуры позволяют сконструировать наиболее короткие аптамеры с наиболее высокой способностью к связыванию с молекулой-мишенью. Кроме этого, аптамеры могут быть химически модифицированы, например, с целью увеличения их стабильности (см. ниже) [1–3].

Аптамеры по показателям специфичности и сродства к молекулам-мишеням близки к моноклональным антителам. В связи с этим иногда их называют химическими, (олигонуклеотидными) аналогами антител. Как и моноклональные антитела, аптамеры используют в исследовательских целях для детекции и блокирования функции биологически активных молекул, а также в фармакологии — в качестве субстанций для лекарственных препаратов. Как фармакологические субстанции аптамеры

обладают рядом преимуществ по сравнению с антителами и другими белковыми молекулами. Во-первых, в отличие от антител и других белков, они практически неиммуногенны и не вызывают аллергических реакций. Кроме того, они синтезируются химическим путем без использования клеточных или бактериальных продуцентов, что существенно облегчает процесс их очистки. К преимуществам лекарственных аптамеров также можно отнести возможность создания быстродействующих антидотов на основе последовательностей, комплементарных используемому аптамеру. Такие антидоты могут быть использованы в клинике при развитии нежелательных побочных эффектов в результате действия аптамерных препаратов. Так как аптамеры быстро выводятся из кровотока, для создания фармакологических препаратов их обычно модифицируют с целью увеличения стабильности и времени жизни в крови и других биологических жидкостях. Это достигается с помощью введения в их состав модифицированных и устойчивых к действию нуклеаз нуклеотидных остатков, а также защитных химических группировок, которые обычно присоединяют по концам первичной последовательности. Кроме того, для замедления выведения аптамеров через почки можно увеличить их молекулярную массу, что обычно достигается прикреплением к одному из концов олигонуклеотида (обычно 5') высокомолекулярного (10–40 кДа) полиэтиленгликоля (ПЭГ, PEG). Такие аптамеры иногда называют пегилированными [1–3].

Первым лекарством, созданным на основе аптамеров, был препарат пегатаниб (pegaptanib) – пегилированный аптамер, блокирующий фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и разрешенный в 2004 г. к применению в офтальмологии для лечения влажной макулодистрофии сетчатки. В настоящее время на различных стади-

ях клинических испытаний находятся десятки аптамерных препаратов, предлагаемых для лечения онкологических, сердечно-сосудистых, воспалительных и других заболеваний. Для применения в качестве антикоагулянтов разрабатываются аптамеры против фактора Виллебранда, фактора IX и тромбина [1–4].

Аптамер против фактора Виллебранда

Фактор Виллебранда (фВБ) — это мультимерный гликопротеин (ГП), состоящий из мономерных 250-кДа субъединиц (от двух до нескольких десятков) и имеющий молекулярную массу от 500 до 20000 кДа. Этот белок циркулирует в плазме крови в комплексе с фактором VIII. Кроме плазмы, фВБ содержится в тромбоцитах, эндотелиальных клетках и субэндотелиальном матриксе сосудистой стенки. Синтезируется фВБ эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Основным источником плазменного фВБ являются эндотелиальные клетки, постоянно секретирующие этот белок. Провоспалительная и протромботическая активация эндотелия повышает уровень секреции фВБ. Локализованный в сосудистой стенке фВБ также продуцируется эндотелиальными клетками. Тромбоциты, которые содержат фВБ, синтезированный мегакариоцитами, могут секретировать его при активации различными протромбогенными агонистами. Главные функции фВБ: 1) обеспечение первичной адгезии (прикрепления) тромбоцитов к поврежденным участкам сосудистой стенки путем взаимодействия с тромбоцитарным рецептором — ГП Ib, 2) защита фактора VIII от действия протез. При существенном сужении просвета артериальных сосудов (в результате стенозирования и/или спазма), т. е. в условиях кровотока, характеризующихся высокими скоростями сдвига (различия в скоростях движения слоев жидкости относительно друг друга), фВБ, взаимодействуя с ГП Ib и ГП Ib-IIIa, может самостоятельно стимулировать не только

адгезию, но и активацию и последующую агрегацию тромбоцитов [5].

Аптамер ARC1779 направлен против A1 домена в фВБ — участка белка, обеспечивающего его связывание с ГП Ib. Блокада этого домена предотвращает взаимодействие фВБ с тромбоцитами и, соответственно, фВБ-зависимые адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов. ARC1779 был создан путем модификации первичного аптамера ARC1172, также направленного против A1 домена фВБ. ARC1779 представляет собой ДНК/РНК олигонуклеотид, состоящий из 40 нуклеотидных остатков, многие из которых модифицированы для повышения резистентности аптамера к действию нуклеаз. К 3'-концу олигонуклеотида для его защиты прикреплен инвертированный дезокситимидин, а к 5'-концу — 20-кДа ПЭГ, как для защиты, так и для увеличения молекулярной массы аптамера (олигонуклеотид имеет мол. массу ~ 13 кДа) и замедления его выведения из кровотока [6–8].

Доклинические исследования ARC1779 в моделях *in vitro* и *ex vivo* доказали его способность эффективно ингибировать фВБ-зависимую адгезию тромбоцитов к коллагену и субэндотелиальному матриксу сосудов, а также фВБ-зависимую агрегацию в условиях высоких скоростей сдвига. При этом ARC1779 не влиял на агрегацию тромбоцитов, индуцированную такими агонистами, как АДФ и арахидоновая кислота. В модели тромбоза на обезьянах ARC1779 предотвращал образование окклюзивных тромбов после повреждения каротидных артерий [6–8].

Первая фаза клинических испытаний ARC1779 проводилась в группе здоровых добровольцев с целью оценки безопасности его внутривенного введения и первичного исследования фармакокинетики и фармакодинамики. Введение ARC1779 в дозах до 1 мг/кг (расчет доз для ARC1779 проводился по массе олигонуклеотида без учета массы ПЭГ) хорошо переносилось

испытуемыми. Несмотря на дозозависимое удлинение времени кровотечения при стандартизованном повреждении кожи, ни у одного из добровольцев не наблюдалось геморрагических осложнений. В то же время в дозах 0,3–1,0 мг/кг, позволяющих достичь концентрации аптамера в плазме крови от 3 мкг/мл и выше, у испытуемых наблюдалась практически полная блокада активности циркулирующего фВБ. Ингибирование активности фВБ сопровождалось резким и насыщаемым (при высоких дозировках) удлинением времени остановки тока крови («closure time») через специальный картридж, покрытый коллагеном и АДФ, в приборе PFA (Platelet Function Analyzer, анализатор функции тромбоцитов), что свидетельствовало о подавлении фВБ-зависимых реакций тромбоцитов. Благодаря защитным модификациям аптамера и присоединению 20-кДа ПЭГ, время полужизни ($t_{1/2}$) ARC1779 составило около 2 часов после болюсного введения (немодифицированные аптамеры обычно выводятся из кровотока в течение 10–15 мин) [9].

Дальнейшие клинические испытания ARC1779 в рамках фазы II проводились по двум основным направлениям. Во-первых, в небольших группах больных с редкими заболеваниями, обусловленными патологически высокой активностью фВБ, к которым относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и болезнь Виллебранда 2b-типа. Повышенная активность фВБ при ТТП обусловлена появлением в кровотоке сверхкрупных мультимеров этого белка в связи со снижением содержания протеазы ADAMTS-13, в нормальных условиях разрушающей такие мультимеры [10], а при болезни Виллебранда 2b-типа — мутациями в A1 домене белка, повышающими его сродство к GPIIb [11]. В обоих случаях это приводит к образованию внутрисосудистых тромбоцитарных агрегатов/тромбов, образующих-

ся вследствие спонтанного взаимодействия тромбоцитов с патологически активным фВБ, и снижению числа циркулирующих тромбоцитов (тромбоцитопении). Введение ARC1779 таким больным показало его безопасность, в том числе с точки зрения геморрагических осложнений, и эффективность ингибирования аптамером активности патологически измененного фВБ у этих больных. В этих же исследованиях была продемонстрирована способность ARC1779 повышать количество тромбоцитов как при ТТП (у 5 из 7 включенных в исследование пациентов), так и при болезни Виллебранда 2b-типа (у всех трех обследованных больных) [12, 13].

Второе направление клинических испытаний ARC1779 было связано с изучением антитромботических свойств ARC1779 в небольшой группе больных (по 18 больных в группе ARC1779 и контрольной группе), которым проводили каротидную эндартерэктомию. Практически все больные (как в группе ARC1779, так и в контрольной группе) принимали аспирин и/или дипиридамол. Было показано, что ингибирование активности фВБ на фоне введения аптамера снижало количество микроэмболизаций сосудов головного мозга после проведения процедуры. Несмотря на хороший общий профиль безопасности, у нескольких больных на фоне введения ARC1779 отмечалось повышение кровоточивости — мелкие кровотечения у 6 и крупное кровотечение у 1 из 18 испытуемых [14].

Все клинические исследования ARC1779 были проведены и опубликованы до конца 2012 г. Причины остановки дальнейших исследований остаются неясными. В частности, были прерваны испытания аптамера при проведении каротидной эндартерэктомии и так и не были начаты запланированные испытания у больных с инфарктом миокарда при проведении чрескожных коронарных вмешательств

(ЧКВ). Так как в уже проведенных исследованиях была убедительно показана возможность ингибирования активности фВБ с помощью аптамера ARC1779, а с точки зрения безопасности его введение не вызывало серьезных вопросов, можно предположить, что остановка работ по этому препарату была, скорее всего, обусловлена фармакоэкономическими соображениями. Таким образом, на сегодняшний день антитромботические эффекты блокирования взаимодействия фВБ с тромбоцитами (как аптамерами, так и другими ингибиторами) остаются по-прежнему не изученными в рамках широких клинических исследований (фазы IIb и III).

Аптамер против фактора IX

Фактор IX, как и другие протеазы свертывающего каскада, присутствует в крови в виде неактивного профермента (зимогена). Активация фактора IX осуществляется активированным фактором XI (внутренний или контактный путь активации свертывания) или активированным фактором VII в комплексе с тканевым фактором (ТФ) (внешний путь активации свертывания или путь ТФ). Главная функция фактора IX в системе коагуляции крови — активация фактора X. Активированный фактор IX на поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов (предоставляемых в основном активированными тромбоцитами) образует с фактором X и при участии активированного фактора VIII (кофактора) и ионов кальция так называемый внутренний (intrinsic) теназный (X-азный) комплекс (внешний теназный комплекс формируется фактором X и активированным фактором VII). Образующийся при работе теназных комплексов активированный фактор X, в свою очередь, катализирует превращение протромбина в тромбин [15].

RB006 (пегнивакожден, «pegnivacogen») представляет собой модифицированный РНК олигонуклеотид, состоящий из 31 нуклеотида и защищенный с 3'-конца инвертированным дезо-

кситимидином. К 5'-концу олигонуклеотида для его защиты и увеличения общей массы молекулы присоединен 40 кДа ПЭГ (масса немодифицированного аптамера ~ 10 кДа). RB006 предлагается применять в клинической практике вместе с его антидотом — RB007 (анивамерсен, «anivamersen»), комплементарным олигонуклеотидом (15 нуклеотидных остатков), который используется для контролируемого прекращения действия RB006. RB006 и RB007 совместно называют REG1-антикоагулянтной системой [16].

В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что аптамер против фактора IX как *in vitro*, так и при введении лабораторным животным удлиняет время свертывания в тестах: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и активированное время свертывания (АВС), т. е. в тестах внутреннего пути, но не влияет на время свертывания в тесте протромбинового времени (ПВ), т. е. в тесте внешнего ТФ-зависимого пути. Также было установлено, что введение антидота (комплементарная последовательность) полностью блокирует действие антиIX-аптамера. В этих исследованиях аптамер против фактора IX с условным названием 9.3t. Этот аптамер имеет сходную с RB006 олигонуклеотидную последовательность, но содержит на 5'-конце не высокомолекулярный ПЭГ, а холестерин [17, 18].

Первая фаза клинических исследований REG1-системы (исследование Regado 1a), проводимая на здоровых добровольцах, продемонстрировала безопасность ее применения, эффективность подавления активности IX-фактора с помощью RB006 и возможность блокировки его действия с помощью RB007. Введение RB006 в виде однократного болюса в дозах до 90 мг (для RB006 дозировки рассчитывались по общей массе препарата с учетом 40 кДа ПЭГ) сопровождалось дозозависимым уд-

линием АЧТВ — до 3 раз при максимальных дозировках. В связи с присоединением крупного 40 кДа ПЭГ RB006 достаточно медленно выводился из кровотока — $t_{1/2} \sim 10$ час. Однако введение RB007 через 3 часа после введения RB006 (в двукратных весовых дозировках по сравнению с RB006) контролируемо блокировало действие последнего и приводило к восстановлению нормальных значений АЧТВ [16]. Аналогичные результаты были получены и в рамках фазы 1b, выполненной на больных со стабильной стенокардией, получавших (в отличие от добровольцев) стандартную одинарную или двойную антитромбоцитарную терапию. Введение RB006 в дозах до 75 мг/кг хорошо переносилось пациентами, и ни у одного из них не было зафиксировано крупных геморрагических осложнений. RB006 дозозависимо удлинял АЧТВ и АВС, а RB007 полностью блокировал активность основного аптамера [19].

Вторая фаза клинических испытаний системы REG1 была выполнена в группе больных с ИБС, которым проводилось ЧКВ. Введение RB006/RB007 сравнивали по показателям безопасности и эффективности с введением гепарина. В небольшую 2a-фазу было включено 26 стабильных больных, которым проводилось плановое ЧКВ. Основную группу составили 22 пациента, которые получали RB006 и RB007, а контрольную группу — 4 пациента, получавшие в качестве антикоагулянтной терапии нефракционированный гепарин. В качестве антитромбоцитарной терапии все пациенты получали аспирин и клопидогрел, а первые 2 пациента, которым вводился аптамер, в целях усиления антитромботической терапии (на фоне отсутствия гепарина) еще и антагонисты ГП IIb-IIIa. Исследования показали безопасность болюсного введения RB006 в дозе 1 мг/кг непосредственно перед выполнением ЧКВ в двух вариантах последующего ингибирования

его действия с помощью RB007 — (1) частичное ингибирование после проведения ЧКВ + полное ингибирование через 4 часа после ЧКВ и (2) полное ингибирование сразу после ЧКВ [20]. В 2b-фазу (исследование RADAR) было включено 640 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Все больные получали адекватную антитромбоцитарную терапию (аспирин, антагонисты P2Y₁₂-рецепторов АДФ и часть больных — антагонисты ГП IIb-IIIa). Всем пациентам проводилась ангиография с установкой катетера через бедренный доступ и большинству больных — первичное ЧКВ — 59% в основной группе (RB006/RB007) и 69% в контрольной группе (применение гепарина). Остальных больных лечили медикаментозно без применения первичных инвазивных процедур. RB006 вводили в дозе 1 мг/кг (ингибирование активности фактора IX $\geq 95\%$) непосредственно перед проведением ангиографии/ЧКВ ($n = 479$), а после процедуры больных разделяли на 4 подгруппы, в которых действие RB006 подавлялось на 25%, 50%, 75% и 100% введением RB007. В контрольную группу (применение гепарина) был включен 161 пациент. Было установлено, что блокада RB006 на 50% и более позволяет достичь снижения частоты кровотечений до уровня контрольной группы (применение гепарина). Частота тромботических осложнений в течение 30 дней в группе RB006/RB007 (все подгруппы) была несколько ниже, чем в группе гепарина, однако эти отличия не достигали достоверного уровня — 3,0% и 5,1% соответственно ($p = 0,1$). К важным наблюдениям этого исследования следует отнести регистрацию 3 случаев развития аллергических осложнений среди больных, получавших RB006 [21].

Третья фаза клинических испытаний REG1-системы (исследование REGULATE-PCI) проводилась в группе больных с ИБС, которым выполнялись ЧКВ. В исследование включались

больные со стабильной стенокардией (около половины), нестабильной стенокардией (около 30%), а также больные, недавно перенесшие инфаркт миокарда (больные с острым инфарктом в исследование не включались). Пациенты были рандомизированы по двум группам. Основная группа получала RB006 в дозе 1 мг/кг перед ЧКВ (ингибирование активности фактора IX > 99%) и RB007 в дозе, блокирующей действие RB006 на 80%, сразу после проведения процедуры, а контрольная группа получала в качестве антикоагулянта бивалирудин (прямой ингибитор тромбина) в стандартной дозировке. Практически все больные получали аспирин и антагонисты P2Y₁₂-рецепторов АДФ и небольшая часть больных — антагонисты Пв-IIIa по экстренным показаниям. Исследование было досрочно остановлено после включения в основную и контрольную группы приблизительно по 1600 пациентов (всего около 3200 вместо запланированных 13200) в связи с развитием опасных аллергических реакций у 10 пациентов (0,6%) в группе REG1 по сравнению с 1 пациентом (0,06%) в группе бивалирудина. Среди обследованных больных количество основных конечных точек (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация) в течение 3 дней после ЧКВ было приблизительно одинаковым в обеих группах — 7% и 6% в группе REG1 и бивалирудина соответственно. При этом общая частота зарегистрированных кровотечений (крупных и мелких) была достоверно выше в группе REG1 (6%, n = 104) по сравнению с группой бивалирудина (4%, n = 65), хотя частота крупных кровотечений в связи с их небольшим количеством достоверно не отличалась (n = 7 и n = 2 в группах REG1 и бивалирудина соответственно) [22].

Последующие исследования патогенеза аллергических реакций, потребовавших остановки исследования REGULATE-PCI (см. выше),

показали, что их развитие было обусловлено наличием у части пациентов предрасполагающих антител против ПЭГ (не реагирующих с олигонуклеотидной частью RB006). Относительно высокую частоту серьезных аллергических реакций при применении RB006 по сравнению с другими пегилированными фармацевтическими продуктами связывают с одновременным введением высокой дозы ПЭГ при использовании этого модифицированного аптамера. Учитывая, что 40-кДа ПЭГ составляет 80% от общей массы RB006 (на неиммуногенный 10-кДа олигонуклеотид приходится лишь 20% массы), введение препарата в дозе 1 мг/кг соответствует попаданию в кровоток приблизительно 64 мг ПЭГ (при весе пациента 80 кг) и достижению его концентрации в плазме около 20 мкг/мл [23, 24].

Таким образом, относительно высокая частота серьезных аллергических реакций, отсутствие преимуществ по показателям антитромботической эффективности и большая частота кровотечений по сравнению с бивалирудином очевидно указывают на бесперспективность дальнейших исследований пегилированного аптамера RB006 (пегнивакоджена) против фактора IX и его антитота RB007 (анивамерсена).

Аптамеры против тромбина

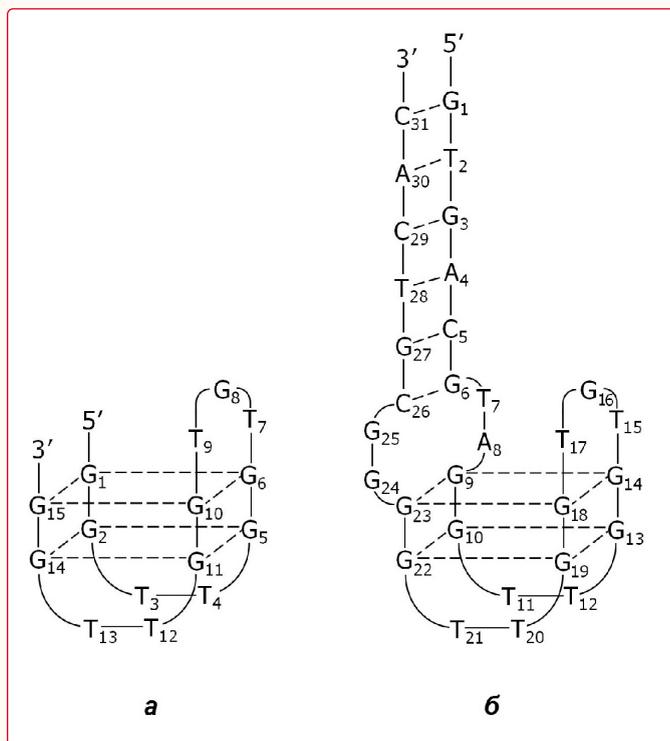
Тромбин — это главный протеолитический фермент свертывающего каскада, образующийся из своего неактивного предшественника протромбина в результате воздействия активированного фактора X. Образование тромбина происходит при работе протромбиназного комплекса, который формируется из протромбина, активированного фактора X и активированного фактора V (кофактора) на поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов и при участии ионов кальция. Тромбин катализирует две реакции, играющие ключевую роль в процессе остановки кровотечений (гемостаза) и внутрисосудистого тром-

бообразования, — превращение фибриногена в фибрин и активацию, а также агрегацию тромбоцитов, содержащих на своей поверхности PAR-рецепторы тромбина (Protease Activated Receptor – рецепторы, активируемые протеазами). Оба субстрата тромбина в этих реакциях — и фибриноген, и PAR-рецептор — связываются в его составе с экзосайтом 1, и уже затем в результате протеолитического действия активного (каталитического) центра фермента и отщепления от субстратов соответствующих пептидов происходит образование фибрина из фибриногена и активация PAR-рецепторов [25]. Антикоагулянтные препараты, относящиеся к классу прямых ингибиторов тромбина, блокируют или только активный центр (дабигатан и аргатробан), или активный центр и экзосайт 1 (бивалирудин) [26].

Аптамеры против тромбина, способные ингибировать его функциональную активность, были описаны еще в 1992 г. Бокком (Вокс) и соавт. [27]. Полученный в этой работе ДНК-аптамер состоял из 15 нуклеотидов (последовательность — 5'-GGTTGGTGTG-GTTGG-3') и получил название 15ТВА (ТВА — Thrombin Binding Aptamer, связывающийся с тромбином аптамер, другие названия — 15-mer, HD1). Аптамер 15ТВА имеет в своем составе структуру G-квадруплекса, две T-T- и одну T-G-T-петли (рис. 1а). Он

связывается с экзосайтом 1 тромбина с помощью двух малых T-T-петлей. Благодаря этому связыванию 15ТВА ингибирует взаимодействие экзосайта 1 с субстратами тромбина — фибриногеном и PAR-рецепторами и, соответственно, ингибирует образование фибрина из фибриногена и индуцируемую тромбином активацию и агрегацию тромбоцитов. При этом в отличие от других известных ингибиторов тромбина (см. выше) он не влияет непосредственно на активный (каталитический) центр фермента [28—31]. Возможность подавления функции тромбина аптамером 15ТВА была

РИСУНОК 1. Структура антитромбиновых ДНК-аптамеров — 15ТВА (а) и РЕЗ1 (б)



Штриховые линии — водородные связи

продемонстрирована не только *in vitro*, но и *in vivo* в моделях на экспериментальных животных [32, 33].

Антитромбиновый аптамер 15ТВА и два других аптамера против экзосайта 1 с похожими свойствами, 15-звенный аптамер ARC183 и 26-звенный аптамер второго поколения ARC1172 (NU172), были протестированы в рамках первой фазы клинических испытаний в группах здоровых добровольцев. Впоследствии эти аптамеры планировалось использовать в качестве быстрообратимых антикоагулянтов (не модифицированные аптамеры после прекращения инфузии выводятся из кровотока в течение 10–15 мин) при проведении операций аортокоронарного шунтирования (АКШ). Исследования показали относительную безопасность введения аптамеров и возможность достижения с их помощью высокого уровня антикоагуляции. Однако дозировки аптамеров для поддержания антикоагулянтного эффекта были крайне велики [4]. Тем не менее для аптамера NU172 была инициирована вторая фаза клинических исследований в группе пациентов, которым проводилась операция АКШ. Главной целью этой фазы была проверка безопасности и первичной эффективности на пациентах. Несмотря на то что эту фазу планировалось завершить еще в 2013 г., до настоящего времени (начало 2017 г.) никаких результатов исследования доложено не было (см. — <http://ClinicalTrials.gov/identifier:NCT00808964>). В связи с этим можно предположить, что испытания аптамера были либо временно, либо окончательно остановлены.

В Российском кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ в последние годы совместно с НИИ физико-химической биологии МГУ проводятся работы по созданию антикоагулянта из класса прямых ингибиторов тромбина на основе ДНК-апта-

мера, получившего условное название RE31. Этот аптамер состоит из 31 нуклеотида и, кроме характерных для 15ТВА аптамера G-квадруплексной структуры, двух T-T- и одной T-G-T-петлей, содержит также шарнирную область, соединенную с 5 парами комплементарных оснований (дулексная область), симметрично расположенными относительно центрального квадруплекса (рис. 1б) [30, 34]. Изучение структуры комплекса RE31 с тромбином показало, что его связывание с белком идет по тому же механизму, что и 15ТВА: через малые петли T-T — и с участием тех же аминокислотных остатков со стороны тромбина [30]. Однако RE31 существенно эффективнее, чем 15ТВА, ингибирует протромботические реакции тромбина — катализируемое тромбином образование фибрина из фибриногена (тесты — тромбиновое время, протромбиновое время и АЧТВ) и тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов [31, 34, 35]. Эти данные указывают на то, что наличие шарнирного и дулексного участка в RE31 очевидно повышает сродство и ингибирующую активность аптамера по отношению к тромбину. В качестве лекарственного средства предлагается использовать модифицированный вариант RE31 с защищенными концевыми нуклеотидами и содержащий присоединенный по 5'-концу ПЭГ [36]. В ходе проведения доклинических исследований модифицированного RE31 в модели тромбоза на крысах была показана принципиальная возможность подавления артериального тромбообразования с помощью этого аптамера [37]. Таким образом, модифицированный антитромбиновый аптамер RE31 является перспективной молекулой для создания на его основе эффективного антикоагулянта — прямого ингибитора тромбина для внутривенного введения.



ИСТОЧНИКИ

- Keefe AD, Pai S, Ellington A. Aptamers as therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 537-550.
- Ni X, Castaneres M, Mukherjee A, Lupold SE. Nucleic acid aptamers: clinical applications and promising new horizons. *Curr Med Chem*, 2011, 18: 4206-4214.
- Kadioglu O, Malczyk AH, Greten HJ, Efferth T. Aptamers as a novel tool for diagnostics and therapy. *Invest New Drugs*, 2015, DOI 10.1007/s10637-015-0213-y.
- Li W, Wang K, Zhao M, Yang X, Chen M, Lan X. Development of aptamer oligonucleotides as anticoagulants and antithrombotics for cardiovascular diseases: current status. *Thromb Res*, 2014, 134: 769-773.
- Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011: 79-84.
- Cosmi B. ARC-1779, a PEGylated aptamer antagonist of von Willebrand factor for potential use as an anticoagulant or antithrombotic agent. *Curr Opin Mol Ther.*, 2009, 11: 322-328.
- Diener JL, Daniel LagassO, HA, Duerschmied D, Merhi Y, Tanguay JF, Hutabarat R, Gilbert J, Wagner DD, Schaub R. Inhibition of von Willebrand factor mediated platelet activation and thrombosis by the anti von Willebrand factor A1-domain aptamer ARC1779. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 1155-1162.
- Arzamendi D, Dandachli F, ThOorPt JF, Ducrocq G, Chan M, Mourad W, Gilbert JC, Schaub RG, Tanguay JF, Merhi Y. An anti-von Willebrand factor aptamer reduces platelet adhesion among patients receiving aspirin and clopidogrel in an ex vivo shear-induced arterial thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011: 17, E70-E78.
- Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM, Horvath CJ, Merlino PG, Marsh HN, Healy JM, Boufakhreddine S, Holohan TV, Schaub RG. First-in-human evaluation of anti-von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation*, 2007, 116: 2678-2686.
- Tsai H-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. In: Platelets. Third Edition. (ed. Michelson AD). Amsterdam, Boston, Heidelberg et al: Academic Press, Elsevier Inc. 2013. pp. 883-908.
- Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011: 291-301.
- Cataland SR, Peyvandi F, Mannucci PM, Lammle B, Kremer Hovinga JA, Machin SJ, Scully M, Rock G, Gilbert JC, Yang S, Wu H, Jilma B, Kneobl P. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*, 2012, 87: 430-432.
- Jilma-Stohlawetz P, Knöbbl P, Gilbert JC, Jilma B. The anti-von Willebrand factor aptamer ARC1779 increases von Willebrand factor levels and platelet counts in patients with type 2B von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 2012, 108: 284-290.
- Markus HS, McCollum C, Imray C, Goulder MA, Gilbert J, King A. The von Willebrand inhibitor ARC1779 reduces cerebral embolization after carotid endarterectomy: a randomized trial. *Stroke*, 2011, 42: 2149-2153.
- Smith SB, Gailani D. Update on the physiology and pathology of factor IX activation by factor XIa. *Expert Rev Hematol*, 2008, 1: 87-98.
- Dyke CK, Steinhubl SR, Kleiman NS, Cannon RO, Aberle LG, Lin M, Myles SK, Melloni C, Harrington RA, Alexander JH, Becker RC, Rusconi CP. First-in-human experience of an antidote-controlled anticoagulant using RNA aptamer technology: a phase 1a pharmacodynamic evaluation of a drug-antidote pair for the controlled regulation of factor IXa activity. *Circulation*, 2006, 114: 2490-2497.
- Rusconi CP1, Roberts JD, Pitoc GA, Nimjee SM, White RR, Quick G Jr, Scardino E, Fay WP, Sullenger BA. Antidote-mediated control of an anticoagulant aptamer in vivo. *Nat Biotechnology*, 2004, 22: 1423-1428.
- Nimjee SM, Keys JR, Pitoc GA, Quick G, Rusconi CP, Sullenger BA. A novel antidote-controlled anticoagulant reduces thrombin generation and inflammation and improves cardiac function in cardiopulmonary bypass surgery. *Mol Ther*, 2006, 14: 408-415.
- Chan MY, Cohen MG, Dyke CK, Myles SK, Aberle LG, Lin M, Walder J, Steinhubl SR, Gilchrist IC, Kleiman NS, Vorchheimer DA, Chronos N, Melloni C, Alexander JH, Harrington RA, Tonkens RM, Becker RC, Rusconi CP. Phase 1b randomized study of antidote-controlled modulation of factor IXa activity in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*, 2008, 117: 2865-2874.
- Cohen MG, Purdy DA, Rossi JS, Grinfeld LR, Myles SK, Aberle LH, Greenbaum AB, Fry E, Chan MY,

- Tonkens RM, Zelenkofske S, Alexander JH, Harrington RA, Rusconi CP, Becker RC. First clinical application of an actively reversible direct factor IXa inhibitor as an anticoagulation strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2010, 122: 614-622.
21. Povsic TJ, Vavalle JP, Aberle LH, Kasprzak JD, Cohen MG, Mehran R, Bode C, Buller CE, Montalescot G, Cornel JH, Rynkiewicz A, Ring ME, Zeymer U, Natarajan M, Delarche N, Zelenkofske SL, Becker RC, Alexander JH, RADAR Investigators A phase 2, randomized, partially blinded, active-controlled study assessing the efficacy and safety of variable anticoagulation reversal using the REG1 system in patients with acute coronary syndromes: results of the RADAR trial. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2481-2489
 22. Lincoff AM, Mehran R, Povsic TJ, Zelenkofske SL, Huang Z, Armstrong PW, Steg PG, Bode C, Cohen MG, Buller C, Laanmets P, Valgimigli M, Marandi T, Fridrich V, Cantor WJ, Merkely B, Lopez-Sendon J, Cornel JH, Kasprzak JD, Aschermann M, Guetta V, Morais J, Sinnaeve PR, Huber K, Stables R, Sellers MA, Borgman M, Glenn L, Levinson AI, Lopes RD, Hasselblad V, Becker RC, Alexander JH, REGULATE-PCI Investigators. Effect of the REG1 anticoagulation system versus bivalirudin on outcomes after percutaneous coronary intervention (REGULATE-PCI): a randomised clinical trial. *Lancet*, 2016, 387: 349-356.
 23. Ganson NJ, Povsic TJ, Sullenger BA, Alexander JH, Zelenkofske SL, Sailstad JM, Rusconi CP, Hershfield MS. Pre-existing anti-polyethylene glycol antibody linked to first-exposure allergic reactions to pegnivacogin, a PEGylated RNA aptamer. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137: 1610-1613.
 24. Povsic TJ, Lawrence MG, Lincoff AM, Mehran R, Rusconi CP, Zelenkofske SL, Huang Z, Sailstad J, Armstrong PW, Steg PG, Bode C, Becker RC, Alexander JH, Adkinson NF, Levinson AI, REGULATE-PCI Investigators. Pre-existing anti-PEG antibodies are associated with severe immediate allergic reactions to pegnivacogin, a PEGylated aptamer. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138: 1712-1715.
 25. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood*, 2005, 106: 2605-2612.
 26. Arsenault KA, Hirsh J, Whitlock RP, Eikelboom JW. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9: 402-414.
 27. Bock LC, Griffin LC, Latham JA, Vermaas EH, Toole JJ. Selection of single-stranded DNA molecules that bind and inhibit human thrombin. *Nature*, 1992, 355: 564-566.
 28. Macaya RF, Schultze P, Smith FW, Roe JA, Feigon J. Thrombin-binding DNA aptamer forms a unimolecular quadruplex structure in solution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 3745-3749.
 29. Padmanabhan K, Padmanabhan KP, Ferrara JD, Sadler JE, Tulinsky A. The structure of α -thrombin inhibited by a 15-mer single-stranded DNA aptamer. *J Biol Chem*, 1993, 268: 17651-17654.
 30. Russo Krauss I, Spiridonova V, Pica A, Napolitano V, Sica F. Different duplex/quadruplex junctions determine the properties of anti-thrombin aptamers with mixed folding. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44: 983-991.
 31. Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Хаспекова С.Г., Спиридонова В.А., Копылов А.М., Мазуров А.В. Ингибирование активности тромбина ДНК аптамерами. *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.*, 2009, 148: 41-45.
 32. Griffin LC, Tidmarsh GF, Bock LC, Toole JJ, Laung LK. In vivo anticoagulant properties of a novel nucleotide-based thrombin inhibitor and demonstration of regional anticoagulation in extracorporeal circuits. *Blood*, 1993, 81: 3271-3276.
 33. DeAnda A Jr, Coutre SE, Moon MR, Vial CM, Griffin LC, Law VS, Komeda M, Leung LL, Miller DC. Pilot study of the efficacy of a thrombin inhibitor for use during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1994, 58: 344-350.
 34. Спиридонова В.А., Головин А.В., Копылов А.М., Добровольский А.Б., Мазуров А.В. Аптамерный олигонуклеотид — прямой ингибитор тромбина. Патент РФ № 2401306 Бюллетень изобретений. 2010 г. №28.
 35. Мазуров А.В., Титаева Е.В., Хаспекова С.Г., Сторожилова А.Н., Спиридонова В.А., Копылов А.М., Добровольский А.Б. Свойства нового ДНК аптамера — прямого ингибитора тромбина. *Бюлл Эксп Биол Мед*, 2010, 150: 394-397.
 36. Спиридонова В.А., Головин А.В., Копылов А.М., Добровольский А.Б., Мазуров А.В. Модифицированные ДНК аптамеры, ингибирующие активность тромбина. Патент РФ №2410432. Бюллетень изобретений. 2011 г. №3.
 37. Добровольский А.Б., Спиридонова В.А., Мазуров А.В. Способ ингибирования тромбообразования и ускорения фибринолиза с помощью ДНК аптамеров, ингибирующих активность тромбина, в эксперименте. Патент РФ № 2559545. Бюллетень изобретений. 2015 г. №22.

БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ (результаты проспективного 15-летнего наблюдения)

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н., О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, к.м.н., Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор,
А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, д.б.н., профессор, Е.Н. КРИВОШЕЕВА
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

Несмотря на длительный клинический опыт, кровотечения у больных, принимающих антагонисты витамина К, по-прежнему остаются основной опасностью терапии. При этом даже наличие у больного факторов риска геморрагических осложнений не должно являться единственным основанием для отказа от антикоагулянтной терапии. Сложность оценки частоты кровотечений обусловлена в первую очередь различными подходами к их классификации. Для больных, находящихся на длительной антикоагулянтной терапии, для оценки безопасности лечения наряду с фатальными и жизнеугрожающими важен учет малых и клинически значимых небольших геморрагий. На основании 15-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что частота всех геморрагических осложнений составила 8,66/100 пациенто-лет, больших кровотечений — 2,98/100 пациенто-лет, а клинически значимых — 2,62/100 пациенто-лет. По результатам дискриминантного анализа предикторами развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных, длительно принимающих варфарин, являются прием ингибиторов протонного насоса, лабильное МНО на протяжении терапии, реци-

дивирующие малые геморрагии в анамнезе и терапия амиодароном. На основании 15-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что малые геморрагические осложнения составляют треть от всех кровотечений и не связаны с последующим развитием у больных клинически значимых и больших кровотечений. На основании проспективного наблюдения выявлено увеличение частоты геморрагических осложнений при добавлении одного и двух антиагрегантов к терапии варфарином. Частота больших и небольших клинически значимых геморрагических осложнений при тройной антитромботической терапии составила 24/100-пациенто-лет, что было выше, чем в подгруппах монотерапии варфарином и при сочетании варфарина с одним антиагрегантом (4,4 и 8,47% соответственно). Анализ локализации кровотечений выявил, что при тройной антитромботической терапии наибольшее число кровотечений произошло из верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Проведенный расчет относительного риска подтвердил, что тройная антитромботическая терапия достоверно повышала риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 3,02 раза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: варфарин, предикторы кровотечений, тройная антитромботическая терапия

ВВЕДЕНИЕ

Высокий риск тромбоэмболических осложнений определяет необходимость назначения антикоагулянтной терапии больным с фибрилляцией предсердий, венозным тромбозом и ис-

кусственными клапанами сердца [1, 2]. В настоящее время в качестве пероральных антикоагулянтов врачу доступны антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты (ингибиторы X-фактора и пероральный ингибитор тромбина). Долгое время варфарин

являлся единственным таблетированным антикоагулянтом, но и в настоящее время он по-прежнему может считаться основным препаратом для рутинной клинической практики [3].

Оборотной стороной любой антитромботической терапии является повышение риска геморрагических осложнений [4–8]. Попытки стратификации риска кровотечений привели к разработке шкал, которые в свое время были валидизированы на больших когортах пациентов. Последние рекомендации очередной раз подчеркивают некорректность использования шкалы риска кровотечений для отказа от антикоагулянтной терапии, предлагая ориентироваться на возможность устранения модифицируемых факторов риска. Однако ни возраст, ни наличие сердечно-сосудистого заболевания, хронической болезни почек не являются модифицируемыми факторами. Актуальным также является вопрос о кумулятивном риске кровотечений на протяжении антикоагулянтной терапии, связанном со старением пациентов, коморбидностью и полипрагмазией.

Для больных, перенесших чрескожные коронарные вмешательства и получающих двойную антитромбоцититарную терапию, в 2011 г. Bleeding Academic Research Consortium была предложена новая классификация BARC. Она включила в себя, наряду с фатальными и большими кровотечениями, такие виды, как малые незначимые геморрагии, не требующие консультации врача и усиления системы наблюдения, а также такие кровотечения, которые, будучи значимы для больного, не достигли критериев большого кровотечения. Деление всех геморрагических осложнений на большие, небольшие клинически значимые и малые было предусмотрено и в крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD [9].

Целью настоящего исследования явилось на основании проспективного 15-летнего наблю-

дения за пациентами, получающими терапию варфарином, оценить частоту развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений, а также выявить клинические предикторы развития кровотечений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения

В лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУРКНПК МЗ РФ на протяжении последних 15 лет создана система патронажа и осуществляется проспективное наблюдение за больными, принимающими антагонисты витамина К. В настоящее исследование включено 315 пациентов, имеющих показания для длительной терапии варфарином: фибрилляция предсердий (ФП), тромбоз глубоких вен и/или тромбоз эмболия легочной артерии (ТГВ/ТЭЛА), искусственные клапаны сердца. Всем пациентам варфарин назначался в соответствии с существующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы с достижением целевых значений МНО [10]. На протяжении периода наблюдения значения МНО после подбора дозы контролировались 1 раз в 4–6 недель. Период наблюдения составил от 1 до 15 лет, в среднем $6,9 \pm 4,75$ года.

Основой проводимого анализа послужили данные клинико-лабораторного обследования, информация о сопутствующей терапии, а также значения МНО в период подбора терапевтической дозы варфарина и на протяжении всего периода наблюдения. Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

Конечные точки: на протяжении периода наблюдения фиксировались геморрагические осложнения (ГО) в соответствии с критериями, принятыми как определение «больших», «клинически значимых» и «малых» в регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD (*табл. 1*) [9].

ТАБЛИЦА 1. Определение типа кровотечений

<p>Большие геморрагические осложнения</p>	<p>Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл, или • потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови • имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное) • фатальное
<p>Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения</p>	<p>Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента</p>
<p>Малые геморрагические осложнения</p>	<p>Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых» ГО</p>

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ коагулограммы с определением протромбинового времени по Квику и расчет МНО проводился в лаборатории клинических проблем атеротромбоза непосредственно после получения образца крови. Для измерения уровня МНО был использован тромбопластин «STA Neoplastin Plus» (Diagnostica Stago, Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

Значение TTR (Time in Therapeutic Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне — рассчитывалось традиционным методом как число значений МНО, разделенное на общее число измерений за время наблюдения. Результат представлялся в виде процентов. Значения МНО оценивались как лабильные, в случае если величина среднего квадратичного отклонения показателя МНО была $\geq 1,0$ (без учета значений МНО в начале лечения при подборе дозы варфарина).

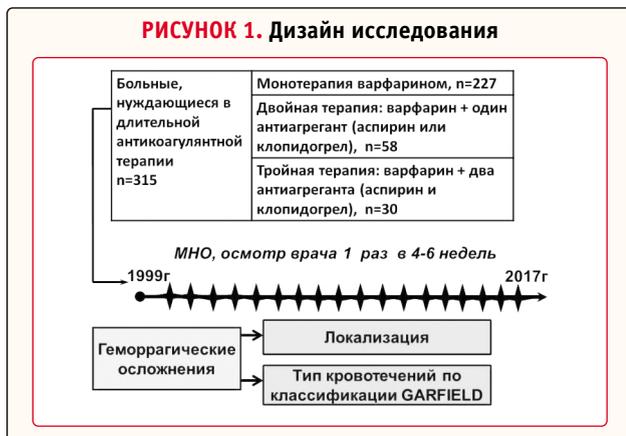
СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистический анализ данных проводился с использованием статистических программ STATISTICA¹⁰. Для оценки достоверности межгрупповых различий был использован непараметрический критерий Манна — Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ -квадрат. Для определения прогностической значимости показателей использовалась процедура пошагового дискриминантного анализа. На основании процедуры логической регрессии рассчитывался относительный риск. Использовались общепринятые критерии достоверности различий. Результаты представлены в виде процентов или $M \pm SD$.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование было включено 315 больных (181 мужчина и 134 женщины) в возрасте от 28 до 84 лет (средний возраст $63,1 \pm 10,1$ го-

РИСУНОК 1. Дизайн исследования



да). Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 2*.

У большинства включенных в исследование больных показанием к терапии варфарином была фибрилляция предсердий (87,3%). Подавляющее большинство больных относилось к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений, средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 3,2 ± 1,76. Доля пациентов, получавших варфарин в связи с перенесенными ТТВ/ТЭЛА, составила 4,4%.

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Всего n = 315
Возраст, лет (M ± SD)	63,1 ± 10,1
Возраст > 75 лет (%)	10,5
Мужчины/женщины (%)	57,5/42,5
<i>Показания к терапии варфарином:</i>	
— Фибрилляция предсердий (%)	87,3
— ТГВ/ТЭЛА (%)	4,4
— Другое (%)	8,3
Для больных ФП средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (M ± SD)	3,2 ± 1,76
Больные ФП с суммой баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 (%)	86,7
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе (%)	15,6
Артериальная гипертония (%)	74,3
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	37,5
Операция реваскуляризации миокарда в анамнезе (ЧКВ или АКШ) (%)	19,0
Хроническая сердечная недостаточность (%)	26,7
Сахарный диабет (%)	26,3
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м ² (%)	16,2
Хроническая обструктивная болезнь легких (%)	8,6
Монотерапия варфарином (%)	72,1
Сочетание варфарина с одним антиагрегантом (аспирин или клопидогрел) (%)	18,4
Сочетание варфарина с двумя антиагрегантами (%)	9,5
Среднее TTR, (M ± SD)	76,5 ± 10,4
Больные, имевшие среднее значение TTR < 70% (%)	14,9%
<i>Примечание. ФП — фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аорто-коронарное шунтирование.</i>	

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречалась артериальная гипертония (у 74,3%) и ИБС, имевшаяся место у 37,5% больных. Практически каждый пятый из включенных пациентов перенес операцию реваскуляризации миокарда (в большинстве случаев ЧКВ), в связи с чем более одной четверти пациентов (27,9%) получали двойную или тройную антитромботическую терапию. У каждого четвертого были признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарный диабет. Нарушение функции почек со снижением уровня СКФ менее 60 мл/мин отмечалось у 16,2% пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За все время наблюдения у 119 пациентов были зарегистрированы геморрагические осложнения. Частота событий из расчета на 100 пациенто-лет, а также частота различных типов ГО в процентах представлена в *таблице 3*. Частота всех геморрагических осложнений составила 8,66/100 пациенто-лет.

Как представлено в *таблице 3*, на протяжении 15-летней терапии варфарином у 196 па-

циентов не было кровотечений, а у 119 пациентов отмечались различные геморрагические осложнения: малые ГО (n = 42), клинически значимые (n = 36) и большие ГО (n = 41).

Истинно малые кровотечения не требуют специального обследования, лечения и усиления наблюдения. Они могут носить характер «привычных», требовать временной отмены варфарина, однако в большинстве случаев решение об этом принимается пациентом самостоятельно. Подобные кровотечения составили примерно треть от всех геморрагий и в основном были представлены десневой кровоточивостью. При этом, как показано на *рисунке 2*, малые геморрагические осложнения

РИСУНОК 2. Структура кровотечений у больных на протяжении терапии варфарином

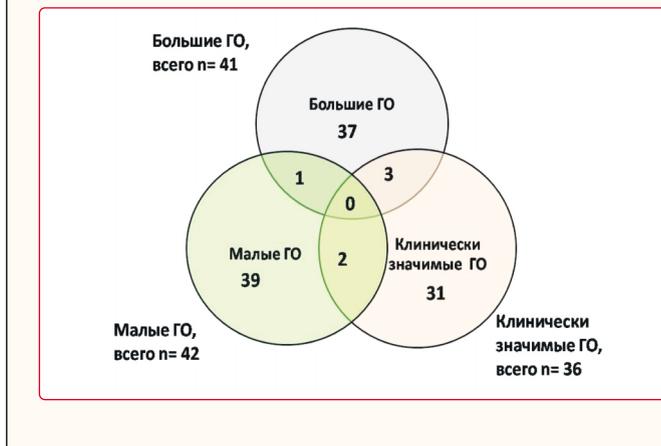


ТАБЛИЦА 3. Геморрагические осложнения у больных на протяжении терапии варфарином

Типы кровотечений	n	% от общего числа ГО	кровотечений/100 пациенто-лет
Все кровотечения	119		8,66
Большие ГО	41	34,4	2,98
Клинически значимые ГО	36	30,3	2,62
Малые ГО	42	35,3	3,06

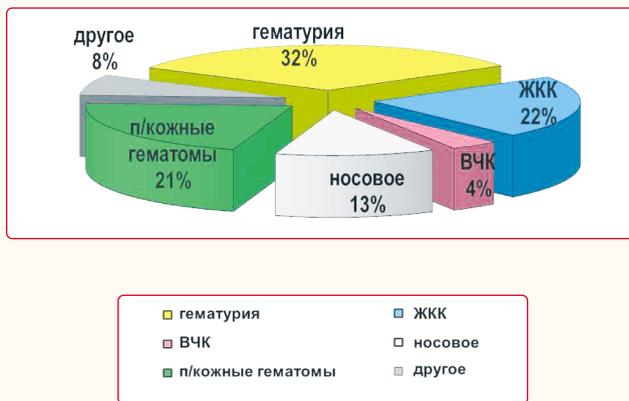
не влияли на безопасность дальнейшей терапии — только у 1 пациента малые геморрагии предшествовали развитию большого и у 2 — клинически значимого кровотечения.

В дальнейший анализ были включены 77 пациентов, перенесших большие или клинически значимые ГО, а в качестве группы сравнения была использована группа из 196 больных, переживших период наблюдения без кровотечений.

При анализе локализации больших или клинически значимых ГО было выявлено, что наиболее часто регистрировалась гематурия ($n = 26$), второй «излюбленной» локализацией был желудочный тракт ($n = 18$), также часто регистрировали подкожные гематомы ($n = 16$). За время наблюдения было зарегистрировано 3 церебральных кровотечения, из них 2 геморрагических инсульта (1 — фатальный и 1 посттравматический — субдуральная гематома) (рис. 3).

Группа больных, перенесших большие и клинически значимые ГО: по полу и возрасту данная группа не отличалась от пациентов, переживших период наблюдения без кровотечений. Частота основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний была сопоставима в обеих подгруппах. Анализ проводимой терапии показал, что процент назначения двойной и тройной антитромботической терапии также был сопоставим. По результатам однофакторного анализа параметрами, связанными с развитием больших и клинически значимых ГО, оказались лабильное МНО на протяжении терапии, рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе и снижение СКФ (СКД-ЕРІ) < 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 4).

РИСУНОК 3. Локализация больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных, получавших варфарин



При анализе сопутствующей терапии была выявлена связь между развитием кровотечений с использованием ингибиторов протонного насоса (причем данная взаимосвязь отмечалась вне связи с комбинированной антитромботической терапией). Также достоверно чаще пациенты, перенесшие кровотечения за время наблюдения, принимали амиодарон и нестероидные противовоспалительные средства (под использованием НПВС понимался пероральный прием или прием в виде ректальных свечей, по крайней мере, 1 раз в неделю или потребность в курсовом 3—5-дневном приеме минимум 2 раза в год).

ИПН-ингибиторы протонного насоса, НПВС-нестероидные противовоспалительные средства

С целью поиска предикторов развития больших и клинически значимых кровотечений на фоне длительной терапии варфарином был проведен пошаговый дискриминантный анализ, в который были включены 9 переменных, значение p для которых было менее 0,2. Ими оказались следующие параметры: лабильное

ТАБЛИЦА 4. Клиническая характеристика больных, перенесших большие или клинически значимые ГО и переживших период наблюдения без ГО

Показатель	Больные, перенесшие большие и значимые ГО, n = 77	Не было ГО за время наблюдения n = 196	p
Возраст, лет (M ± SD)	63,1 ± 9,47	62,4 ± 10,0	0,7
Возраст > 75 лет (%)	9,1	9,2	1,0
Мужчины/женщины (%)	63,6/36,4	58,7/41,3	0,8
Для больных ФП средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (M ± SD)	3,3 ± 1,68	3,2 ± 1,83	0,8
Артериальная гипертония (%)	76,6	71,4	0,6
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	57,1	39,8	0,12
Хроническая сердечная недостаточность (%)	29,9	27,0	0,8
Сахарный диабет (%)	23,4	26,5	0,8
Ишемический инсульт в анамнезе (%)	14,2	14,3	1,0
Ишемическая болезнь мозга (%)	31,2	18,9	0,09
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м ²	24,7	12,2	0,048
Рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе	13,0	2,6	0,003
Лабильное МНО*	41,6	16,3	0,0011
Монотерапия варфарином (%)	70,1	73,0	0,9
Сочетание варфарина с одним антиагрегантом (аспирин или клопидогрел) (%)	18,2	19,9	0,9
Сочетание варфарина с двумя антиагрегантами (%)	11,7	7,1	0,16
Терапия амиодароном** (%)	13,0	3,6	0,0124
Терапия ИПН (вне связи с комбинированной антитромботической терапией) (%)	31,2	7,3	0,0001
Прием НПВС*** (%)	6,5	1,0	0,024
Злоупотребление алкоголем (%)	31,2	19,4	0,12

* Значения МНО оценивались как лабильные в случае, если величина среднего квадратичного отклонения показателя МНО была ≥ 1,0.

** Терапия амиодароном — ежедневный пероральный прием в дозе 200 мг, включая 30 дней после отмены последней дозы, или однократное внутривенное введение препарата в дозе 1000 мг с целью восстановления синусового ритма при пароксизме ФП.

*** Прием НПВС-пероральный прием или прием в виде ректальных свечей, по крайней мере, 1 раз в неделю или потребность в курсовом 3—5 дневном приеме как минимум 2 раза в год.

ТАБЛИЦА 5. Предикторы развития больших и клинически значимых кровотечений у больных, длительно принимающих варфарин

Дискриминантный анализ		
Признак	F-remove	p-level
Терапия ингибиторами протонного насоса (как связанная, так и не связанная с комбинированной антитромботической терапией)	14,1	0,0002
Лабильное МНО*	9,25	0,0025
Рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе	6,42	0,011
Терапия амиодароном**	4,46	0,035

* Значения МНО оценивались как лабильные в случае, если величина среднего квадратичного отклонения показателя МНО была $\geq 1,0$.

** Терапия амиодароном — ежедневный пероральный прием в дозе 200 мг, включая 30 дней после отмены последней дозы, или однократное внутривенное введение препарата в дозе 1000 мг с целью восстановления синусового ритма при пароксизме ФП.

МНО, рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе, ИБС, ишемическая болезнь мозга, СКФ (СКД-ЕРІ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м², злоупотребление алкоголем, терапия амиодароном, терапия ИПН, использование НПВС. По результатам дискриминантного анализа предикторами развития больших и клинически значимых кровотечений у больных, длительно принимающих варфарин, были прием ИПН, лабильное МНО на протяжении терапии, наличие рецидивирующих малых геморрагий в анамнезе и терапия амиодароном (табл. 5).

За время наблюдения 88 пациентов принимали комбинированную антитромботическую терапию: сочетание варфарина с одним (n = 58) или двумя антиагрегантами (n = 30). Основанием для подобного назначения служили проведенное ЧКВ, стабильная ИБС, а также мультифокаль-

ный атеросклероз с поражением различных сосудистых бассейнов.

При исходном сравнении подгрупп было выявлено преимущественное наличие мужчин среди больных, получавших комбинированную терапию. Очевидным также является достоверно более высокий процент ИБС в этой подгруппе (табл. 6).

РИСУНОК 4. Локализация больших и небольших клинически значимых ГО в зависимости от типа антитромботической терапии

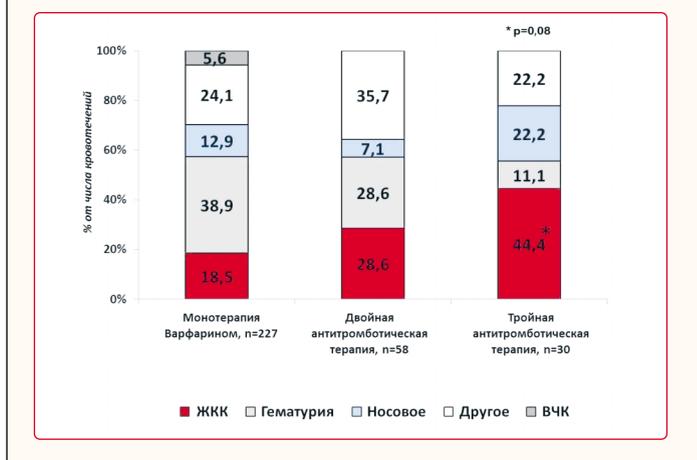


ТАБЛИЦА 6. Характеристика больных в зависимости от назначения сочетания варфарина с одним или двумя антикоагулянтами

Показатель	Монотерапия варфарином n = 227 (1)	Двойная антитромботическая терапия n = 58 (2)	Тройная антитромботическая терапия n = 30 (3)	p 1—2	p 1—3
Длительность терапии, лет (M ± SD)	6,5 ± 3,9	3,1 ± 2,16	1,43 ± 0,73	0,6	0,09
Возраст, лет (M ± SD)	63,5 ± 7,36	62,4 ± 8,95	60,8 ± 8,56	1,0	0,9
Мужчин/женщины (%)	48,9/51,1	77,6/22,4	83/16,7	0,5	0,02
Для больных ФП средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (M ± SD)	3,0 ± 1,37	4,3 ± 1,32	3,5 ± 1,45	0,08	0,7
Артериальная гипертония (%)	75,3	74,1	63,6	1,0	0,9
ИБС (ОКС в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	18,9	86,2	83,3	0,00	0,00
Хроническая сердечная недостаточность (%)	18,9	50	36,7	0,007	0,11
<i>Частота геморрагических осложнений (из расчета на 100 пациенто-лет)</i>					
Большие и клинически значимые ГО	4,40	8,47	24	1,0	0,52
Большие ГО	2,44	3,63	8,0	0,8	1,0
Клинически значимые ГО	1,96	4,84	16,0	0,5	0,23
ЖКК	0,89	2,42	10,7	0,5	0,08
<i>Примечание. ФП — фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острые коронарные синдромы, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.</i>					

При оценке частоты развития больших и клинически значимых ГО было выявлено прогрессивное увеличение частоты событий при добавлении к варфарину одного и двух антиагрегантов соответственно. Частота больших и клинически значимых ГО при тройной АТТ составила 24/100 пациенто-лет, что было выше, чем в подгруппах монотерапии варфарином и при сочетании варфарина с одним антиагрегантом (4,4 и 8,47 соответственно). При этом при отдельной оценке различных типов ГО было выявлено, что это увеличение в основном связано с увеличением числа клинически значимых ГО.

Анализ локализации кровотечений на фоне моно- и комбинированной антитромботичес-

кой терапии выявил, что основная локализация ГО при монотерапии варфарином — это урогенитальный тракт, в то время как для тройной антитромботической терапии наибольшее число кровотечений произошло из верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис. 4).

Учитывая выявленную высокую частоту развития ЖКК на фоне комбинированной антитромботической терапии, с помощью логической регрессии был рассчитан относительный риск развития данного осложнения. В статистическую процедуру расчета были включены все желудочно-кишечные кровотечения (как из верхних, так и из нижних отделов ЖКТ), со-

ответствующие критериям больших и клинически значимых ГО.

Двойная антитромботическая терапия, включающая прием варфарина с одним любым антиагрегантом, достоверно не повышала риск развития ЖКК. Тройная антитромботическая терапия (сочетание варфарина с двумя антиагрегантами) достоверно повышала риск развития ЖКК в 3,02 раза (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время врачу для длительной антикоагулянтной терапии доступны антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты. Однако варфарин по-прежнему является основным препаратом для рутинной клинической практики. Так, по результатам наблюдательных исследований он назначался от трети до половины всех больных с впервые выявленной ФП [1–3, 11].

Наше исследование было начато 15 лет назад, когда антагонисты витамина К не имели альтернативы в качестве препарата для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений. При этом больные нашего исследования не являются искусственно отобранной когортой, но представляют собой обычных пациентов, обращающихся к врачу-кардиологу. Подавляющее большинство включенных в исследование больных — это пациенты с ФП, имеющие высокий риск ишемического инсульта и системных эмболий в связи с нали-

чием у них таких факторов риска, как артериальная гипертония, ИБС, ХСН и СД.

При принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо оценить соотношение риска инсульта и крупных кровотечений, способных вызвать инвалидность и даже смерть пациента. В последние годы было предложено несколько шкал для стратификации риска геморрагических осложнений у больных, принимающих варфарин [12–15]. Основу их составляют такие общепризнанные факторы риска, как пожилой возраст, геморрагические осложнения в анамнезе, нарушение функции печени и почек, которые одновременно являются и факторами риска тромбоэмболий [7, 16–18]. Однако существующие шкалы имеют свои ограничения и не всегда обладают высокой предсказательной значимостью [7, 15, 19].

Современные рекомендации подчеркивают некорректность использования шкалы риска кровотечений для отказа от антикоагулянтной терапии, предлагая ориентироваться на возможность устранения модифицируемых факторов риска. Но ряд факторов (возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек) скорректировать невозможно.

По данным крупных исследований, выполненных еще в 1990–2000-х гг., частота больших кровотечений при терапии варфарином составляет от 1,3 до 6,0% в год [7, 12, 20–23]. При анализе исследований новых перораль-

ТАБЛИЦА 7. Относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения у больных, принимающих комбинированную антитромботическую терапию

Риск развития желудочно-кишечных кровотечений	ОР	95% ДИ	р
Двойная антитромботическая терапия vs монотерапии варфарином	1,42	0,5—4,8	0,6
Тройная антитромботическая терапия vs монотерапии варфарином	3,02	1,2—9,1	0,029

Примечание. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

ных антикоагулянтов (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) частота больших кровотечений в группах варфарина достигала 4%, а частота внутричерепных кровоизлияний, включая геморрагический инсульт, — 0,35–0,75% в год [5, 24, 25].

Оценка частоты развития ГО осложняется различными подходами к их классификации. Традиционные шкалы тяжести кровотечений TIMI, GUSTO, HORIZONS-AMI разработаны авторами одноименных исследований для оценки кровотечений у больных с ОКС. При этом и между ними есть отличия в оценке величины снижения гемоглобина, объема гемотрансфузии, учета локализации кровотечения. Факторы риска кровотечений, возникающие в ограниченный период наблюдения за больными с ОКС, получающими многокомпонентную антитромботическую терапию, включающую тромболитики и гепарин, вряд ли можно экстраполировать на больных, получающих хроническую (в большинстве случаев пожизненную) антикоагулянтную терапию. Для оценки безопасности такой терапии очень важны факторы риска малых кровотечений, досаждающих больному и порой являющихся необоснованной причиной отмены антикоагулянтов.

Для больных, перенесших чрескожные коронарные вмешательства и получающих двойную антитромбоцитарную терапию, в 2011 г. Bleeding Academic Research Consortium была предложена новая классификация BARC, включившая в себя наряду с фатальными и большими кровотечениями такие виды, как малые незначимые геморрагии, а также такие кровотечения, которые, будучи значимы для больного, не достигли критериев большого кровотечения. Классификация BARC в первую очередь ориентирована на больных, перенесших ЧКВ при всех типах ОКС [26–28], и вопрос о том, насколько правомочно переносить ее критерии оценки на больных, получающих

длительную антикоагулянтную терапию, остается открытым.

В классификации, предложенной еще в конце прошлого века Fihn и впоследствии дополненной [20, 21], для оценки безопасности длительной антикоагулянтной терапии использованы 3 категории: большие, жизнеугрожающие и малые геморрагические осложнения. Деление всех геморрагических осложнений на большие, небольшие клинически значимые и малые было предусмотрено и в крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD [9]. Несомненным достоинством данной шкалы является учет и определение малых и клинически значимых кровотечений.

Проспективное наблюдение за больными, получающими терапию варфарином, показало, что истинно малые, не требующие дополнительного обследования и лечения, геморрагические осложнения составляют треть от всех кровотечений и не связаны с последующим развитием у больных клинически значимых и больших кровотечений. Это те кровотечения, которые при всем своем беспокойстве для больного не могут быть основанием для отказа от антикоагулянтной терапии и при отработанной системе патронажа позволяют пациенту самому принимать решение о необходимости временной отмены варфарина.

Важным представляется также оценка кровотечений, которые не соответствовали критериям истинного большого, но при этом потребовали вмешательства врача, — это т. н. клинически значимые ГО. Эта категория также традиционно оставалась за рамками оценки многих классических шкал.

При суммарной оценке больших и клинически значимых ГО было выявлено, что частота подобных событий составила 5,6/100 пациенто-лет. Фатальное кровотечение в нашем исследовании было одно — фатальный геморрагический инсульт у больного с ХСН, произо-

шедший после имплантации кардиовертера-дефибриллятора, возможно связанный с нестабильными значениями МНО, обусловленными переходом с терапии низкомолекулярным гепарином на варфарин.

По результатам дискриминантного анализа предикторами развития больших и клинически значимых ГО у больных, длительно принимающих варфарин, были прием ИПН, лабильное МНО на протяжении терапии, наличие рецидивирующих малых геморрагий в анамнезе и терапия амиодароном.

Основой безопасности терапии варфарином является нахождение значений МНО внутри целевого диапазона. Выполненные еще на рубеже веков работы [20, 21, 28, 29] продемонстрировали драматичное увеличение риска ГО при повышении МНО, а исследование SPIRIT [30] показало, что риск внутричерепного кровоизлияния возрастает в 1,37 раза при увеличении МНО на каждые 0,5 единицы выше терапевтического диапазона. Потенциально опасным повышением считается уровень МНО выше 4,0 [31–33]. Оценка исследований и регистров последних лет также продемонстрировала связь развития крупных кровотечений с отсутствием нахождения значений МНО внутри терапевтического диапазона [34–36].

Известно, что даже при отработанной системе патронажа существуют пациенты, значения МНО у которых имеют значительные колебания. С практической точки зрения важно у такого больного уточнить возможные причины лабильных значений МНО, такие как сопутствующая лекарственная терапия, употребление в пищу биологических активных добавок, злоупотребление алкоголем. Среди сопутствующих заболеваний, которые могут ухудшать стабильность антикоагуляции, следует иметь в виду нарушение функции почек и усугубление ХСН. Кроме того, важно помнить о том, что доза варфарина является генетически детерми-

нированной, и результатами многочисленных исследований показана связь между развитием кровотечений и генетически обусловленным изменением метаболизма варфарина [37–39].

Развитием чрезмерной гипокоагуляции объясняется и риск кровотечений вследствие межлекарственных взаимодействий.

Связь развития геморрагических осложнений с приемом омепразола описана в ряде работ [40–42]. Американской организацией по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами (FDA) было подтверждено, что прием омепразола может замедлять выведение варфарина, что приводит к повышению МНО и тем самым провоцирует развитие кровотечения. Механизм данного межлекарственного взаимодействия связан с ферментом CYP2C19. Пациенты, получающие лечение омепразолом и варфарином, нуждаются в тщательном мониторинге значений МНО. При этом в отличие от омепразола назначение рабепразола не связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции и кровотечениями [40, 42]. В нашем исследовании подавляющее большинство больных, кроме двух пациентов, принимали омепразол, а результаты проведенного дискриминантного анализа указывают на наличие достоверной связи развития кровотечений с приемом омепразола.

Предиктором развития геморрагических осложнений при терапии варфарином оказалась терапия амиодароном, причиной чему также является взаимодействие двух препаратов через систему цитохрома P450 [43–45]. Субанализ исследования ARISTORLE показал, что у пациентов, принимавших варфарин совместно с амиодароном, достоверно реже значения МНО находились в целевом диапазоне [46]. Для амиодарона характерны длительный период полувыведения и большая индивидуальная вариабельность чувствительности к препарату. При этом врачи часто не учитыва-

ют возможные различные способы приема (внутривенный или пероральный, как постоянный, так и с целью купирования пароксизма ФП). Ранее нами было продемонстрирована связь развития чрезмерной гипокоагуляции в результате передозировки варфарина с приемом амиодарона [47]. При этом результатами многофакторного анализа было определено, что важен учет любого способа приема амиодарона (как пероральный, так и внутривенный), в том числе пероральный прием в дозе 600 мг и выше хотя бы однократно за 30 дней до начала терапии варфарином, а также прекращение ежедневной терапии амиодароном в течение месяца до начала приема варфарина. Также оценивался данный показатель и в настоящем исследовании, показавшем связь терапии амиодароном с развитием кровотечений.

Ожидаемым был обнаруженный нами результат связи анамнеза рецидивирующих малых геморрагий с развитием кровотечений в период лечения. При этом в подавляющем большинстве случаев подобный анамнез являлся предвестниками небольших, но клинически значимых кровотечений. Чаще всего это были носовая кровоточивость и подкожные гематомы. Из всех 41 больных, перенесших большие ГО, только у 3 имелись малые геморрагии в анамнезе. Ранее нами было показано, что рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе не показали себя предиктором развития больших кровотечений, но были достоверно связаны с развитием рецидивирующих малых геморрагических осложнений на фоне терапии, что еще раз подчеркивает неправомерность назначения или отказа от антикоагулянтной терапии у таких больных [19],

За время наблюдения 88 пациентов принимали комбинированную антитромботическую терапию: сочетание варфарина с одним или двумя антиагрегантами.

Специальных исследований, посвященных дифференцированной оценке различных типов кровотечений при тройной антитромботической терапии, не так много, но все они свидетельствуют о повышении как общего числа кровотечений, так и больших ГО на фоне тройной антитромботической терапии [48–57].

Присоединение одного и двух антиагрегантов к терапии варфарином приводит к увеличению суммарной частоты больших и клинически значимых ГО, что согласуется с работами других авторов [7, 48–57]. При этом было выявлено, что это увеличение в основном обусловлено ростом клинически значимых ГО, но небольших кровотечений. Однако малое число наблюдений не позволяет говорить о достоверности выявленной взаимосвязи.

Известно, что наиболее частыми локализациями геморрагических осложнений при терапии АВК являются урогенитальный тракт и слизистая носа [19, 20, 28]. Важным с практической точки зрения представляется тот факт, что присоединение к терапии варфарином антиагрегантов драматически сказалось на увеличении числа желудочно-кишечных кровотечений. При отдельной оценке локализаций ГО было выявлено, что при тройной антитромботической терапии наибольшее число кровотечений произошло из верхних или нижних отделов ЖКТ. Проведенный расчет относительного риска подтвердил этот факт. Тройная антитромботическая терапия (сочетание варфарина с двумя антиагрегантами) достоверно повышала риск развития ЖКК в 3 раза. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов: продемонстрировано увеличение риска кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ на фоне присоединения антиагрегантов к варфарину [49–53].

При этом двойная антитромботическая терапия, включающая прием варфарина с одним

любим антиагрегантом, достоверно не повышала риск развития ЖКК, что также согласуется с другими исследованиями [54–56]. Накопленные данные о сопоставимости профиля эффективности двойной и тройной терапии при драматическом увеличении числа ГО на фоне последней свидетельствуют о сокращении сроков комбинированной терапии у больных с ФП, подвергнутых ЧКВ, что нашло отражение в обновленных рекомендациями Европейского общества кардиологов [57].

ВЫВОДЫ

1. На основании 15-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что частота всех геморагических осложнений составила 8,66/100 пациенто-лет, больших кровотечений — 2,98/100 пациенто-лет, а клинически значимых — 2,62/100 пациенто-лет.
2. По результатам дискриминантного анализа предикторами развития больших и клинически значимых геморагических осложнений у

больных, длительно принимающих варфарин, являются прием ингибиторов протонного насоса, лабильное МНО на протяжении терапии, рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе и терапия амиодароном.

3. На основании 15-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что малые геморагические осложнения составляют треть от всех кровотечений и не связаны с последующим развитием у больных клинически значимых и больших кровотечений.
4. Частота больших и клинически значимых геморагических осложнений при тройной антитромботической терапии составила 24/100 пациенто-лет, что было выше, чем при монотерапии варфарином и сочетании варфарина с одним антиагрегантом (4,4 и 8,47 соответственно)
5. Тройная антитромботическая терапия (сочетание варфарина с двумя антиагрегантами) достоверно повышала риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 3,02 раза.



ИСТОЧНИКИ

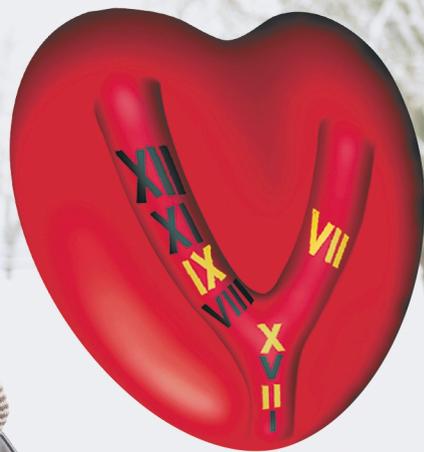
1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
2. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e637S-68S. doi: 10.1378/chest.11-2306. pmid: 22315274.
3. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25: 1236-1244.
4. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2007, 29, 115(21): 2689-96.
5. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 63(20): 2141-7.
6. White RH, McKittrick T, Takakuwa J et al. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Arch Intern Med*, 1996, 156(11): 1197-201.
7. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and

- bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1500-10.
8. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*, 1996, 124(11): 970-9.
 9. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AHJ*, 2012, 163(1): 13-19.
 10. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009, 8(6).
 11. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 116: 777-1002.
 12. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 173-80.
 13. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(4): 395-401.
 14. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*, 2006, 151(3): 713-9.
 15. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(8): 1460-7.
 16. Apostolakis S, Lane DA, Buller H, Lip GY. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Thromb Haemost*, 2013, 110(5): 1074-9.
 17. Marcucci M, Lip GY, Nieuwlaat R et al. Stroke and bleeding risk co-distribution in real-world patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Am J Med*, 2014, 127(10): 979-986.
 18. Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *Am J Cardiol*, 2015, 116(1): 37-42.
 19. Морева О.В., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б. и соавт. Факторы риска рецидива кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения у больных, длительно получающих варфарин. *Кардиология*, 2016, 56(2): 40-46.
 20. Fihn SD, McDommel M, Matin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*, 1993 Apr 1, 118(7), 511-20.
 21. Mhairi Copland, Walker I.D., Campbell R., "Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation" *Arch Intern Med* 2001, 161 61(17): 2125-8.
 22. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994, 154(13): 1449-1457.
 23. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E et al. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population based cohort. *J Intern Med*, 1997, 242(6): 497-503.
 24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Salim Yusuf et al and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, September 17, 361: 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa090556123.
 25. Manesh RP, Mahaffey KW, Jyotsna Garg et al and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
 26. Vranckx P, White HD, Huang Z et al. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *J Am*

- CollCardiol*, 2016, 67(18): 2135-44. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.05.
27. Choi JH, Seo JM, Lee DH et al. Clinical utility of new bleeding criteria: a prospective study of evaluation for the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*, 2015, 65(4): 324-9. doi: 10.1016/j.jcc.2014.06.011.
 28. Луськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и соавт. Показатели гемостаза и прогноз тромботических и геморрагических осложнений у больных ИБС после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиологический вестник*, 2015, 10(3): 54-63.
 29. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med*, 1993, 153: 1557-1562.
 30. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *G Ital Cardiol*, 1997, 27(3): 231-43.
 31. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFIT) study groups. *Neurology*, 1999, 53(6): 1319-27.
 32. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med*, 1999, 159(12): 1322-1328.
 33. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333(1): 5-10.
 34. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996, 348: 423-428.
 35. Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S, et al. GARFIELD-AF Investigators «Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol*, 2016 Aug, 174(4): 610-23.
 36. Diener HC. Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(4): 279-93.
 37. Gage BF, Eby C, Johnson JA et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84: 326-331.
 38. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anti-coagulant effect of warfarin. *Blood*, 2005, 105(2): 645-9. Epub 2004 Sep 9.
 39. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*, 2005, 106(7): 2329-33.
 40. Shirayama T, Shiraishi H, Kuroyanagi A et al. Interaction between Warfarin and Proton Pump Inhibitors. *International Journal of Clinical Medicine*, 2014, 5: 836-843.
 41. Uno T, Sugimoto K, Sugawara K and Tateishi T. The Role of Cytochrome P2C19 in R-Warfarin Pharmacokinetics and Its Interaction with Omeprazole. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2008, 30: 276-281.
 42. Hata M, Shiono M, Akiyama K et al. Incidence of drug interaction when using proton pump inhibitor and warfarin according to cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) genotype in Japanese. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(1): 45-50.
 43. McDonald MG, Au NT, Wittkowsky AK, Rettie AE. Warfarin-amiodarone drug-drug interactions: determination of [I](u)/K(I,u) for amiodarone and its plasma metabolites. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(4): 709-1.
 44. Heimark LD, Wienkers L, Kunze K et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans». *Clin Pharmacol Ther*, 1992, 51(4): 398-407.
 45. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*, 2005, 165(10): 1095-106.
 46. Flaker G, Lopes RD, Hylek E et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru 18+

- 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 «Такеда»



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 тромбозов и эмболий кровеносных сосудов после инфаркта миокарда; профилактика тромбозов и эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика проходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Способ применения и дозь:** Варфарин назначается 1 раз в сутки желателью 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 функцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами, бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием. **Наиболее частые побочные эффекты:** очень часто: кровоточивость; часто: гиперчувствительность, повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения, рвота, тошнота, диарея. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе 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 печёночной 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 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 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: +7 (495) 933 5511, ф.: +7 (495) 502 1625
www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru.

Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Дата выпуска рекламы: апрель 2017.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
На правах рекламы



- atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(15): 1541-50.
47. Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*, 2015, 1: 74-86.
 48. Prudhvi K, Rao VD, Jain RK. Study on incidence of bleeding in hospitalized patients after antithrombotic therapy at a tertiary care hospital. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61(2): 110-3.
 49. Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *Am J Cardiol*, 2015, 116(1): 37-42.
 50. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH. «Triple therapy» rather than «triple threat»: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest*, 2011, 139(2): 260-70.
 51. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A et al. Risk and Benefits of Triple Therapy in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation Requiring Oral Anticoagulation: A Meta-Analysis of 16 Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(6): 611-622.
 52. Manzano-Fernandez S, Pastor FJ, Martín F et al. Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary artery stenting. *Chest*, 2008, 134(3): 559-67.
 53. Khurram Z, Chou E, Minutello R et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol*, 2006 Apr, 18(4): 162-4.
 54. Saheb KJ, Deng BQ, Hu QS et al. Triple antithrombotic therapy versus double antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients requiring chronic oral anticoagulation: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(13): 2536-42.
 55. D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2015, 115(9): 1185-93.
 56. Chen CF, Chen B, Zhu J, Xu YZ. Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients requiring oral anticoagulant treatment. A meta-analysis. *Herz*, 2015, 40(8): 1070-83. doi: 10.1007/s00059-015-4325-0.
 57. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.

LIST OF ABSTRACTS OF THIS ISSUE

ARTERIAL AND VENOUS THROMBOSES

THROMBOSES IN ONCOLOGY. PART 1

Y.A. FEDOTKINA, E.P. PANCHENKO, MD, Prof.

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, MoH RF

Oncological disease increases the risk of developing arterial thrombosis mainly in the coronary and cerebrovascular beds. Among the pathogenetic mechanisms of this complication the authors consider the direct toxic effect on the endothelium produced by some groups of chemotherapeutic drugs, the procoagulant effect of the tumor, inhibition of endogenous fibrinolysis and increased platelet aggregation. Activation of the inflammation caused by increased synthesis of inflammatory mediators and adhesion molecules is also relevant, as well as vasospastic and direct damaging effects of radiation therapy on the endothelium. Patients with ACS against the background of the ongoing oncological process, on the one hand, are at a high risk for thrombotic complications, while, on the other hand, they have limitations for antiplatelet therapy due to thrombocytopenia. Therefore, the decision on the possibility, composition and duration of antiplatelet therapy in such patients should be taken by cardiologists jointly with oncologists and chemotherapists. The article has two parts. The first examines the specific hemostasis in cancer, some mechanisms of the pathogenesis of arterial and venous thrombosis, as well as treatment of cancer patients who developed arterial thrombosis. The second part provides a review of the literature on the prevention and treatment of venous thromboembolic complications associated with cancer.

KEYWORDS: *arterial thrombosis, oncological patients, prevention, treatment*

ACUTE CORONARY SYNDROME

FONDAPARINUX IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME

O.O. SHAKHMATOVA, PhD in medicine

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

Fondaparinux is a parenteral selective factor-Xa inhibitor. The drug is successfully used in the treatment of acute coronary syndrome, and is characterized by the ideal profile of effectiveness and safety. In the case of ACS without ST-segment elevation, fondaparinux is the drug of choice regardless of the treatment strategy - early invasive or conservative. In the case of PCI, an anticoagulant with anti-IIa activity (either UFH or bivalirudin) should be administered immediately before the procedure. In patients with ACS with ST-segment elevation, fondaparinux is used as an anticoagulant accompaniment of thrombolysis (primarily, with streptokinase) or in patients not receiving reperfusion therapy. In the case of elective primary PCI in these patients, it is more appropriate to use UFH. For the treatment of ACS, fondaparinux is used at a dose of 2.5 mg/day and administered within 8 days, up until discharge (if it happens earlier) or a successful PCI. The greatest benefits from the use of fondaparinux

should be expected in patients with a high risk for bleeding, including in patients with moderate renal failure with a decrease in creatinine clearance to 30-60 ml/min.

KEYWORDS: *fondaparinux, arixtra, acute coronary syndrome, myocardial infarction, bleeding, percutaneous coronary intervention, thrombosis*

ORAL ANTICOAGULANTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

N.B. PEREPECH, MD, Prof., St. Petersburg State University

The review discusses the results of using oral anticoagulants to improve the prognosis of patients after exacerbation of coronary artery disease. Based on a review of the available randomized clinical trials, the authors conclude that rivaroxaban at a dose of 2.5 mg twice daily has the best efficacy/safety ratio. Administration of rivaroxaban at the mentioned dose within 1 year after the development of acute coronary syndrome helps to reduce cardiovascular and total mortality and the risk of stent thrombosis.

KEYWORDS: *acute coronary syndrome, anticoagulants, rivaroxaban, stent thrombosis, risk of bleeding*

SOME ASPECTS OF IMPROVING ADHERENCE TO DUAL ANTITHROMBOTIC THERAPY AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

A.D. ERLIKH, MD, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow

The current clinical guidelines for the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) claim that simultaneous use of two drugs that inhibit platelet activity is mandatory for most patients. This approach known as dual antiplatelet therapy (DAT), in view of the similarity of the mechanisms of the disease development, should be used in both ACS with ST elevation (STE-ACS) and in ACS without ST elevation (non-STE-ACS). In both cases, DAT should combine acetylsalicylic acid (ASA) with a P2Y₁₂ receptor antagonist (ticagrelor, prasugrel or clopidogrel). For Russia, where prasugrel is not registered, the most preferable DAT is the combination of ASA with ticagrelor which has outperformed clopidogrel in terms of efficacy in the PLATO trial. [1]

KEYWORDS: *acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, ticagrelor*

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND STROKE

ACETYLSALICYLIC ACID IN PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF STROKE

P.S. LAGUTA, PhD in medicine

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

Prevention of stroke remains one of the most pressing healthcare issues. Acetylsalicylic acid (ASA) is the only antithrombotic drug used for primary and secondary prevention of atherothrombotic stroke. A serious and challenging limitation to extensive antithrom-

botic therapy in ischemic stroke is the risk of hemorrhagic complications, primarily intracranial hemorrhages. In primary prevention of stroke in individuals without clinical manifestations of atherosclerosis, it is especially important to correlate the perceived benefit and the possible risk posed from the administration of ASA. The combination of ASA with other antiplatelet drugs (dipyridamole, clopidogrel) could additionally benefit some patients after stroke or transient ischemic attack.

KEYWORDS: *acetylsalicylic acid, stroke, primary prevention, secondary prevention*

APIXABAN IN THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION: RANDOMIZED TRIALS AND EVERYDAY CLINICAL PRACTICE

O.O. SHAKHMATOVA, PhD in medicine,
E.P. PANCHENKO, MD, Prof.

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

Apixaban is the only NOA the administration of which is associated with a reduction in the incidence of both stroke and major bleeding. Therefore, apixaban is the drug of choice in patients with non-valvular AF, including elderly patients, patients with a high risk of bleeding complications, as well as in patients with impaired renal function. In clinical practice, the efficacy and safety of apixaban are not inferior to those obtained in the ARISTOTLE trial. Apixaban is safe when used during cardioversion and catheter ablation. The results of pre-clinical studies provide implications for further investigation into the possibility of administration of apixaban in patients with «valvular» AF.

KEYWORDS: *apixaban, eliquis, atrial fibrillation, cardioversion, catheter ablation, routine practice, gastrointestinal bleeding, the elderly*

IS THE SYNTAX SCORE SUFFICIENT TO ASSESS THE RISK FOR PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS?

E.S. NOVIKOVA¹, **A.L. KOMAROV**¹, MD, **E.V. GUS'KOVA**², PhD in medicine, **O.O. SHAKHMATOVA**¹, PhD in medicine, **A.D. DEYEV**³, Mathematics Physics Ph.D., **A.B. DOBROVOLSKY**¹, D.Sc. (Biology), Prof., **A.N. SAMKO**¹, MD, Prof., **E.P. PANCHENKO**¹, MD, Prof.

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex, MoH RF

² National Medical and Surgical Centre named after N.I. Pirogov, MoH RF

³ National Research Center for Preventive Medicine, MoH RF

The article presents a comparative evaluation of the current clinical angiographic scales in the risk stratification for patients with stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary interventions. The article discusses the prospects for improving the prognostic value of scales by adding two laboratory markers reflecting the degree of coagulation cascade activation and the adequacy of antiplatelet therapy — D-dimer and residual platelet reactivity to adenosine diphosphate.

KEYWORDS: *CAD, percutaneous coronary intervention, the Syntax score*

LIPID CONTROL IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION - AN EFFECTIVE TOOL FOR MANAGING CARDIOVASCULAR RISKS

O.L. BARBARASH^{1, 2}, associate member of the RAS, MD, Prof.,
V.V. KASHALAP^{1, 2}, MD

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University, MoH RF

The review article highlights the views reflected in the recent clinical guidelines related to high-intensity statin treatment and non-statin cholesterol lowering drugs in patients with very high cardiovascular risk after myocardial infarction and the purpose of therapy. The article tells about the approaches to controlling lipidogram parameters after high-intensity statin therapy was prescribed and to the prescription of PCSK9 inhibitors (Alirocumab) after an acute coronary event. The report was compiled on the basis of the available materials from the national and foreign databases (e-Library, Library's MEDLINE/PubMed database).

KEYWORDS: *myocardial infarction, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, alirocumab*

ANTITHROMBOTIC THERAPY

SELECTING AN OPTIMAL LONG-TERM ANTICOAGULANT THERAPY FOR A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION AND RECURRENT MINOR HEMORRHAGE. CLINICAL FOLLOW-UP

E.S. KROPACHEVA, PhD in medicine, **E.P. PANCHENKO**, MD, Prof.
Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov

For patients with atrial fibrillation, long-term oral anticoagulant therapy reduces the risk of ischemic stroke and systemic embolism, while increasing the risk of hemorrhagic complications. To assess the safety of therapy, along with major bleeding, minor and clinically relevant bleeding also should be taken into account. Minor, especially recurrent hemorrhages usually do not provide a reason for discontinuing anticoagulant therapy. The described follow-up demonstrated the absence of major hemorrhage in the patient with recurrent minor hemorrhagic complications against a background of 15-year course of anticoagulant therapy (including 9-year course of dabigatran treatment).

KEYWORDS: *warfarin, dabigatran, hemorrhagic complications*

THE SPECIFICS OF PRESCRIBING TRIPLE ANTITHROMBOTIC THERAPY WITH RIVAROXABAN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY ARTERY STENTING

N.A. NOVIKOVA, Prof., **A.S. SHILOVA**
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Atrial fibrillation occurs in 5 to 8% of patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting. It is known that dual antiplatelet therapy (a combination of P2Y₁₂ receptor inhibitor and acetylsalicylic acid) significantly reduces the risk of developing stent thrombosis in comparison with vitamin K antagonists; however, anticoagulants are significantly more effective in reducing the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF). When opting for a long-term triple antithrombotic therapy

py, the risk of hemorrhagic complications increases dramatically, while choosing less intensive treatment results in an increased risk of ischemic complications, primarily, ischemic stroke and stent thrombosis. The current recommendations come down to the prescription of all of the three components of antithrombotic therapy. However, this approach leads to a significant increase in the frequency of hemorrhagic complications. The purpose of recent randomized trials was to compare and evaluate the efficacy and safety of different regimens with antithrombotic drugs in combination with rivaroxaban in patients with AF who underwent PCI.

KEYWORDS: *rivaroxaban, triple antithrombotic therapy, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, hemorrhagic complications*

CURRENT VIEWS ON ANTITHROMBOTIC THERAPY IN NON-CARDIOEMBOLIC STROKE

A.V. FONYAKIN, MD, Prof., **L.A. GERASKINA**, MD, Prof.
Research Center of Neurology, Moscow

The article describes current views on the role of antiplatelet therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases in patients after non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). Based on the findings of evidence-based medicine, an analytical description of all platelet antiaggregants that have been clinically tested worldwide is presented. The benefits and shortcomings of each agent both in mono- and combination therapy are demonstrated. The novel ideas about rationality of the combination antiplatelet therapy with clopidogrel and acetylsalicylic acid in the first 24 hours lasting up to 90 days in patients with small ischemic stroke or TIA are highlighted. The effectiveness and safety of new platelet antiaggregants are analyzed. The key principles that guide the choice of antiplatelet agents in patients after ischemic non-cardioembolic stroke are outlined.

KEYWORDS: *antiplatelet therapy, ischemic non-cardioembolic stroke, secondary prevention*

NEW TENDENCIES IN ANTICOAGULANT THERAPY

APTAMERS ARE NEW PHARMACOLOGICAL SUBSTANCES FOR THE DEVELOPMENT OF ANTICOAGULANTS

A.V. MAZUROV¹, MD, Prof., **V.A. SPIRIDONOVA**²

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex, MoH RF

² A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, the Lomonosov Moscow State University

Aptamers are a new class of oligonucleotide compounds capable of specific binding to various molecular targets and inhibiting their activity. Aptamers are selected from a library of randomly synthesized oligonucleotides (from 20 to 60 nucleotides long) based on their ability to bind to the target molecule. In the future, such primary aptamers can be chemically modified to optimize their structure and increase stability. Aptamers are considered to be chemical (oligonucleotide) analogues of monoclonal antibodies: their specificity is similar to that of antibodies, and they have high affinity to their targets. Aptamers are widely used to create pharmacological medicines. As pharmacological substances, they have a number of benefits over antibodies and other protein molecules. Aptamers are

practically non-immunogenic, chemically synthesized without the use of biological producers, and their antidotes can easily be created using complementary sequences. The review highlights reports devoted to the development of new anticoagulant aptamer-based medications. The most detailed studies, both preclinical and clinical (various phases of clinical trials), were performed in relation to the study of aptamers against vWF, factor IX and thrombin.

KEYWORDS: *antithrombotic agents, anticoagulants, aptamers, von Willebrand factor, factor IX, thrombin*

PRACTICAL ASPECTS OF THE USE OF ANTICOAGULANTS

SAFETY OF LONG-TERM THERAPY WITH WARFARIN: HEMORRHAGE FREQUENCY AND CLINICAL PREDICTORS (results of a prospective 15-year follow-up)

E.S. KROPACHEVA, PhD in medicine, **O.A. ZEMLYANSKAYA**, PhD in medicine, **E.P. PANCHENKO**, MD, Prof., **A.B. DOBROVOLSKY**, D.Sc. (Biology), Prof., **E.N. KRIVOSHEEVA**

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow

Despite the long-term clinical experience, bleeding remains the greatest danger for patients taking vitamin K antagonists. Moreover, even the presence of risk factors for hemorrhagic complications in a patient should not be the only reason for cancelling anticoagulant therapy. The challenge in assessing the frequency of hemorrhage is primarily explained by different approaches to hemorrhage classification. For patients receiving long-term anticoagulant therapy, along with fatal and life threatening hemorrhages, minor and clinically significant small hemorrhages should be taken into account to assess the safety of treatment. The 15-year prospective follow-up of patients receiving warfarin found that the frequency of all hemorrhagic complications was 8.66/100 patient-years, major hemorrhage — 2.98/100 patient-years, and clinically significant hemorrhage — 2.62/100 patient-years. According to the results of the discriminant analysis, the predictors for the development of major and clinically significant hemorrhagic complications in patients receiving long-term therapy with warfarin are administration of proton pump inhibitors, labile INR during therapy, recurrent minor hemorrhage in history and amiodarone therapy. The 15-year prospective follow-up of patients receiving warfarin demonstrated that minor hemorrhagic complications account for one third of all bleedings and are not associated with the subsequent development of clinically significant and major bleeding in patients. The prospective follow-up also found an increase in the frequency of hemorrhagic complications if one or two antiplatelet agents were added to warfarin therapy. The incidence of major and minor clinically significant hemorrhagic complications during triple antithrombotic therapy was 24/100 patient-years, which was higher than in the warfarin monotherapy subgroups and in the case of combining warfarin with an antiaggregant (4.4 and 8.47%, respectively). The localization of bleeding was analyzed to reveal that in triple antithrombotic therapy the greatest number of bleedings occurred in the upper or lower gastrointestinal tract. The relative risk was calculated to confirm that triple antithrombotic therapy significantly increased the risk of gastrointestinal bleeding by 3.02 times.

KEYWORDS: *warfarin, predictors of hemorrhage, triple antithrombotic therapy*

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

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

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

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

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

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



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

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

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ»

Авторы, направляющие статьи в журнал «Атеротромбоз», должны следовать данным Правилам. Содержание и формат направляемых для публикации в журнале материалов должны соответствовать рубрикам журнала.

Основные рубрики журнала «Атеротромбоз»:

- Тромбоз. Антитромботические средства.
- Атеросклероз. Липолипидемические средства.
- Обзоры.
- Спорные вопросы антитромботической терапии.
- Рекомендации по антитромботической терапии.
- В помощь практическому врачу.
- Клинический случай.
- Регистр острых коронарных синдромов.
- Разное.
- Оригинальные статьи.
- «Эхо» атеросклероза.

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

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

Требования к статьям

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Требования к иллюстративному материалу

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

Материалы можно выслать по эл. почте khitrov@remedium.ru.

Более подробно правила для авторов и примеры оформления списка литературы изложены на сайте журнала www.aterotromboz.ru.

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

АТЕРОТРОМБОЗ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИН№ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.

Подписано в печать: 16.05.2017. Тираж: 12 000 экз.





Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 23 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶



КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором;
- профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии и профилактики рецидивов ТБВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутреннее 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 камили-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НОИ назначается в низких дозах для поддержания проходимости 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 нарушения 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 нарушения 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 кровоте-

чения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глаза, внутримозговое кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга).

СОСТОРОЖНОСТЬ:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутримозговом или внутримозговом 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 раз) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбозобразования;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие анти-тромботические средства);
- у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позоназолом) 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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может со-

провождать 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. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шок, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние 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 анемия и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровоизлияние, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, эритема, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; для таблеток 10 мг: ЛП-002320/03. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016. 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): 832-91. 2. Camm J., Amarocho 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;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective study of 127,467 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 2016. 6. IMS MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016.

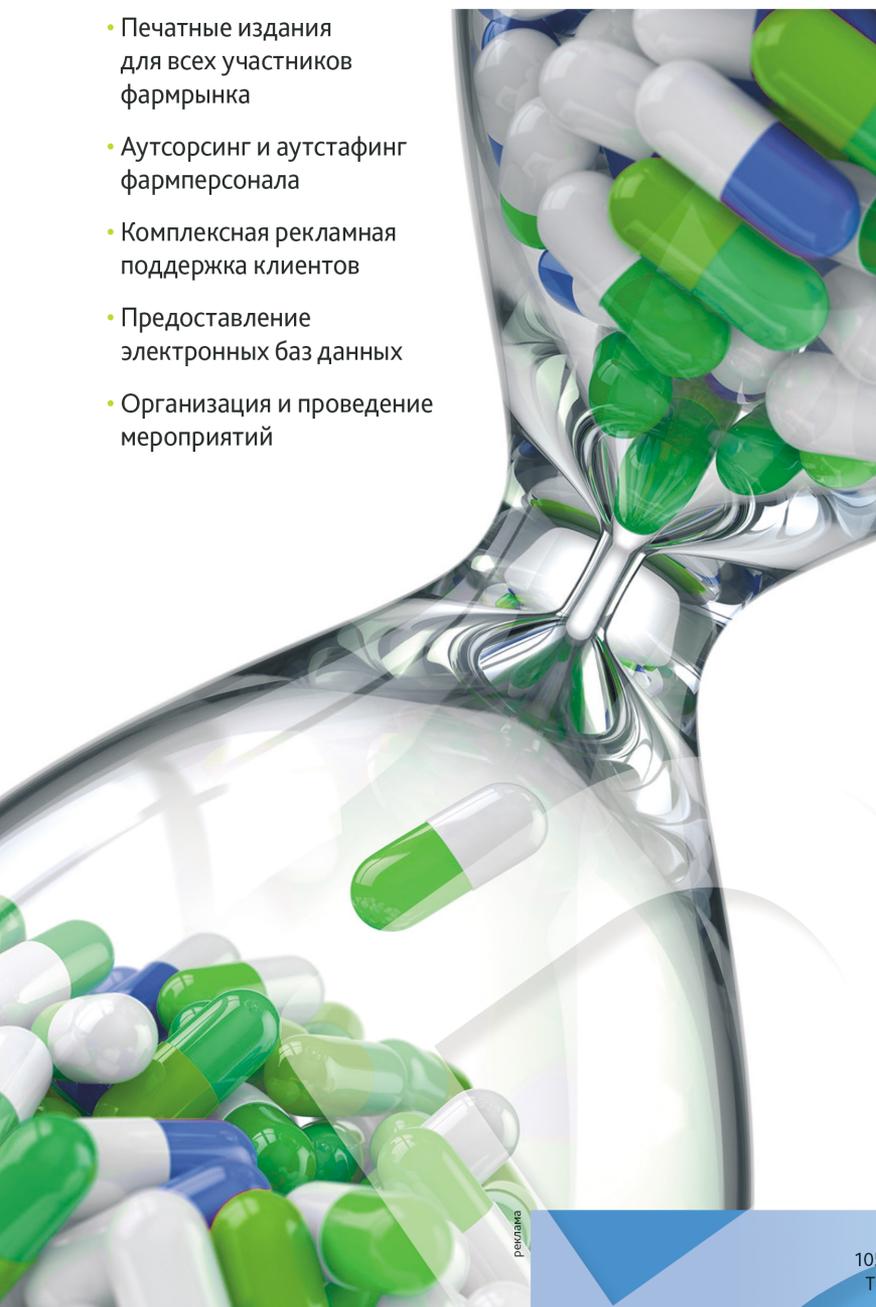
LRU.MKT.GM.12.2016.0990



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



реклама

www.remedium.ru

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



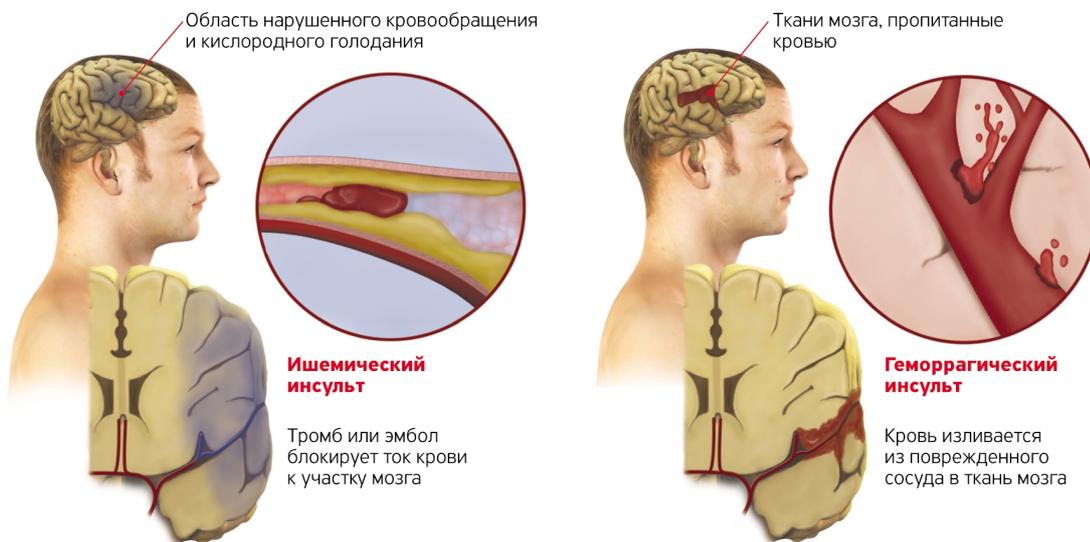
РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

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

Что такое инсульт? 1-6



Инсульт – это внезапная гибель клеток головного мозга в результате кислородного голодания, вызванного нарушением кровоснабжения. Происходит нарушение тех функций, которые контролировались поврежденной зоной.

Причины 4-6

Ишемический инсульт развивается из-за нарушения кровоснабжения отдельной области мозга. Причиной могут быть атеросклеротические изменения или закупорка сосуда тромбом. Тромб образуется на поверхности атеросклеротической бляшки на стенке артерии и может перекрыть ее просвет. Иногда от тромба отрываются части (эмболы) и разносятся кровью по всему телу, застревая в мелких артериях и закупоривая их. Эмболы обычно образуются в сердце.

Геморрагический инсульт – кровоизлияние в головной мозг или в область рядом с ним. Субарахноидальное кровоизлияние – кровь заполняет пространство между мозгом и черепом. Возможные причины: разрыв аневризмы, артериовенозная мальформация, травмы головы. Внутримозговое кровоизлияние – кровь попадает непосредственно внутрь ткани мозга. Наиболее частая причина – повышенное артериальное давление.

КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- повышенное артериальное давление
- высокий уровень холестерина
- атеросклероз
- мерцательная аритмия
- сахарный диабет
- нарушения кровообращения
- ожирение
- гиподинамия
- курение

НЕКОНТРОЛИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- возраст
- пол
- раса
- семейная предрасположенность
- предыдущие инсульты или транзиторные ишемические атаки
- фибромускулярная дисплазия
- пороки развития сердечно-сосудистой системы

Симптомы 7-9

При инсульте **внезапно** возникают:

- онемение, слабость в мышцах лица, рук или ног, как правило, с одной стороны тела
- спутанность сознания, проблемы с речью или ее пониманием
- нарушение зрения в одном или обоих глазах
- проблемы при ходьбе, головокружение, потеря равновесия, нарушение координации
- сильная головная боль без причины



Диагностика 10-12

- Сбор анамнеза
- Осмотр: оценка сознания, двигательных и чувствительных нарушений для определения причины, места и степени инсульта.
- Компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов сердца, ног, сонных артерий, анализ крови.
- Консультация офтальмолога, кардиолога и эндокринолога.

12 часов 36 часов



Лечение 13-15

Чем раньше начато лечение, тем выше шанс на благоприятный исход и максимальное восстановление. После оказания неотложной помощи важными этапами являются реабилитация и профилактика будущих инсультов.

Ишемический инсульт

- Рекомбинантный тканевый активатор плазминогена разрушает кровяные сгустки и восстанавливает кровоток при введении в течение 3 часов сразу после инсульта.
- Антигипертензивные препараты для контроля артериального давления.
- Дезагреганты (отдельно или в сочетаниях) для профилактики образования тромбов:
 - ✓ клопидогрел
 - ✓ ацетилсалициловая кислота: предпочтение отдают лекарственным формам, минимально влияющим на слизистую оболочку желудка, например с кишечнорастворимой оболочкой.

Геморрагический инсульт

Как правило, требует хирургического вмешательства, чтобы уменьшить внутричерепное давление, вызванное кровотечением.

Прогноз 15-17

Последствия инсульта зависят от размера и места поражения и могут затрагивать не только физическую и умственные способности, но и эмоциональную сферу. Снижение трудоспособности отмечается у 75% людей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

Знаете ли вы 18

В России ежегодно регистрируется более 450 тыс. случаев инсульта. Из всех случаев инсульта в России 80% составляют ишемические нарушения и только 20% – геморрагические.

1. Baron J, Yamaguchi H, Fujitaka M, Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2014; 34: 2-18. 2. Liebeskind D, Alexandrov A. Advanced multimodal CT/MRI approaches to hyperacute stroke diagnosis, treatment, and monitoring. *Annals of New York Academy of Sciences*. 2012 September; 1268: 1-2. 3. Nour M, Liebeskind D. Imaging of Central Ischemia. *From Acute Stroke to Chronic Disorders*. *Neurologic Clinics* 2014 February; 32(1): 4. Jickling G, Liu D, Stanow B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2014; 34: 185-199. 5. Kalogeris T, Barnes C, Krenz M, Korthis R. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *International Review of Cell and Molecular Biology* 2012; 298: 229-317. 6. Mattioli C, Domercq M, Pérez-Samartín A, Ransom B. Protecting White Matter From Stroke Injury. *Stroke*. 2013;44:1204-1211. 7. Harrison J, McArthur K, Quinn T. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clinical Interventions in Aging* 2013; 8:201-211. 8. Gottesman R, Hillis A. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurology*. 2010 September; 9(9): 925-935. 9. Mochan-Greeneberger H, Towfighi A, Mosca L. National Women's Knowledge of Stroke Warning Signs, Overall and by Race/Ethnic Group. *Stroke*. 2014 April; 45(4): 1180-1182. 10. Macellari F, Faciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2014; 45:903-908. 11. Wintermark M, Albers G, Broderick J, et al. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. *Stroke*. 2013 September; 44(9): 2628-2639. 12. Langhorne P, Pearson T, Rowing O, et al. Stroke Unit Care Benefits Patients With Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-analysis. *Stroke* 2013; 44:3044-3049. 13. Kaur H, Prakash A, Medhi B. Drug Therapy in Stroke. *From Preclinical to Clinical Studies*. *Pharmacology* 2013; 92:324-334. 14. Ragoschke-Schumm A, Walter S, Haass A, et al. Translation of the "time is brain" concept into clinical practice: focus on prehospital stroke management. *International Journal of Stroke*. 2014 April; 9: 333-340. 15. Manning N, Campbell B, Oxley T, Chapot R. Acute Ischemic Stroke: Time, Penumbra, and Reperfusion. *Stroke* 2014; 45:640-644. 16. Gaocong Z, Sirski M, Lewandowski J. Blood Pressure Control and Primary Prevention of Stroke: Summary of the Recent Clinical Trial Data and Meta-Analyses. *Current Hypertension Reports*. 2013; 15:559-574. 17. Wilson M. Stroke: Understanding the Differences between Males and Females. *PhlegmasArch*. 2013 May; 4(5): 595-600. 18. Манвелов ПС, Калдыков АВ. Антиагрегантная терапия в комплексном лечении пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Неврология и ревматология*. 2015; 02: 18-21.



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоэмболии после операций

Рег. уд. П NО13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, №28 и №100



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка²



имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки²



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



новая экономичная упаковка №100

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

RUS-GPS-THR-NON-01-2017-311

1. Частота назначений препаратов АСК (ВО1АС06), по данным Ipsos Comcon, отчет Весна 2016 (4 кв 2015 - 1 кв 2016)
2. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

Производитель: «Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ», Австрия
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

Регистрация

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОМБО АСС®

Регистрационный номер: П NО13722/01

Торговое название: Тромбо АСС®

Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота

Форма выпуска: Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 50 мг и 100 мг. По 14 или 20 таблеток в ПВХ/Ал блистер. По 2 блистера или по 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.

Показания к применению: Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст); вторичная профилактика инфаркта миокарда (повторного); стабильная и нестабильная стенокардия; профилактика инсульта (в том числе у пациентов с переходящим нарушением мозгового кровообращения); профилактика переходящего мозгового кровообращения; профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, ангиопластика и стентирование коронарных артерий); профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (в том числе при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; беременность (I и III триместр) и период лактации; возраст до 18 лет; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлд – Пью); хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки или желудочно-кишечных кровотечениях (в анамнезе), почечной недостаточности (КК более 30 мл/мин), печеночной недостаточности (ниже класса В по шкале Чайлд – Пью), бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, лекарственной аллергии, в том числе к препаратам группы НПВП, анальгетикам, противовоспалительным, противоревматическим средствам; беременности (II триместр), при предполагаемом хи-

рургическом вмешательстве (включая незначительные, например экстракция зуба); при одновременном приеме со следующими лекарственными средствами (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Способ применения и дозы: Внутрь. Перед едой. Препарат предназначен для длительного применения. Длительность терапии определяется врачом.

• Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска; профилактика повторного инфаркта миокарда, стенокардия; профилактика инсульта и переходящего нарушения мозгового кровообращения; профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах: 50–100 мг в сутки.

• Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей: 100–200 мг в сутки.

Побочное действие: Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, изжога, рвота, болевые ощущения в области живота; редко – язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе перфоративные, желудочно-кишечные кровотечения, переходящие нарушения функции печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз. Со стороны центральной нервной системы: головокружение, снижение слуха, шум в ушах, что может быть признаком передозировки препарата. Со стороны системы кровотока: повышенная частота периоперационных (интра- и постоперационных) кровотечений, гематом, носовых кровотечений, кровоточивости десен, кровотечений из мочеполовых путей. Имеются сообщения о серьезных случаях кровотечений, к которым относятся желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг (особенно у пациентов с артериальной гипертензией, не достигших целевых показателей артериального давления (АД) и/или получавших сопутствующую терапию антикоагулянтными средствами), которые в отдельных случаях могут носить угрожающий жизни характер. Кровотечения могут приводить к развитию острой или хронической постгеморрагической/железодефицитной анемии (например, вследствие скрытого кровотечения) с соответствующими клинико-лабораторными симптомами (астения, бледность, гипоперфузия). Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, ринит, отек слизистой оболочки полости носа, ринит, бронхоспазм, кардио-респираторный дистресс-синдром, а также тяжелые реакции, включая анафилактический шок.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска из аптек: Без рецепта.

Претензии потребителей направлять

в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, тел./факс: +7 (495) 510-28-79
Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

VALEANT