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 антитромбоцитарной 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 бпST это антикоагулянт первого выбора. 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 устраняемый 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 антитромботическое 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 ривароксабана выделяет его из ряда исследованных препаратов. В «Атеротромбозе» место ривароксабана в лечении больных, перенесших ОКС, неоднократно обсуждалось. Наиболее авторитетной следует признать публикацию «Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксабан 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 прасугрелом. 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. Ohman 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.
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.

«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, выписавшись 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 определенно, 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 кишечно-растворимым 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, Grнnlykke T, Jarbнl 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 Witb 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 «Атеротромбоза» за 2015 г. Однако основа ее осталась прежней — результаты сравнения апиксабана с варфарином в испытании ARISTOTLE. Со времени публикации предыдущей статьи авторов на эту же тему апиксабан 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-

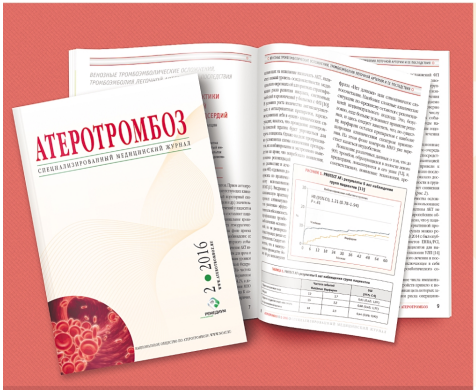
Рекомендован ВАК РФ

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).

НОАТ НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ



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.

Реклама

www.aterotrobmoz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ ИЗДАТЕЛЬСТВО

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. Желающие 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 anticoagulant 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 anticoagulant 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 GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. The Lancet, 2016, 388: 806.
6. Chan NC, Weitz JI, 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 имплантацией 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 эксвизитной 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 ODISSEY. 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 Bococizumab 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 РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ 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 + PY12-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 «Атеротромбоза»). 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. обосновывающая база для рекомендаций по применению антитромбоцитарных средств во вторичной профилактике ин-

сульта, в целом един 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 дипиридамол; дипиридамол модифицированного высвобождения, если и клопидогрел, и аспирин противопоказаны или не переносятся [1, 2].

1. Парфенов ВА, Вербицкая С.В. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных 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.

«АПТАМЕРЫ — НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ ДЛЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ»

Аптамеры — одноцепочечные последовательности нуклеотидов, способные взаимодействовать с различными протеинами. Среди большого числа синтезируемых аптамеров возможно подобрать специфически связывающиеся с определенной молекулой протеина. 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 — только «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 сродства 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 преклинических и клинических исследований достигших этих фаз веществ. Заинтересовавшиеся могут дополнительно найти доступное, подробное и хорошо иллюстрированное изложение тех же вопросов в недавно 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].

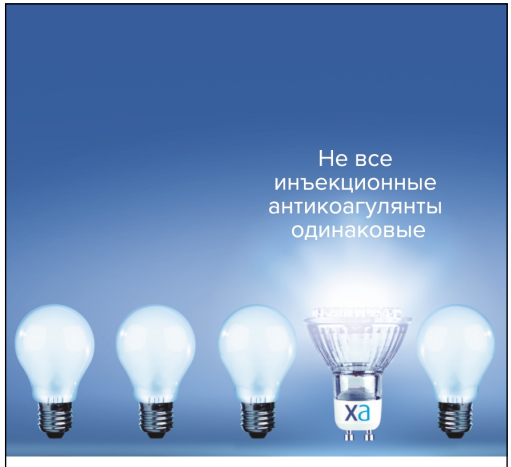
1. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey. Chest, 2010, 138: 1093.

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/has-bled-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.



АРИКСТРА®
фондапаринукс

Экономически обоснованный выбор для эффективной и безопасной терапии ОКС

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

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРИКСТРА®/ARIXTRA®
Регистрационный номер: № 7997/06/11/15 от 25.06.15. **Торговое название препарата:** Аристра / Arixtra. **Международное непатентованное название:** фондапаринукс натрия (fondaparinux). **Лекарственная форма:** Раствор для внутривенного и подкожного введения. **Состав:** Каждый предварительно наполненный шприц (0,5 мл) содержит: Активное вещество: фондапаринукс натрия 2,5 мг. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа:** антитромботическое средство. **Показания:** Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию или пациентов, первоначально не получавших реперфузионную терапию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к фондапаринуксу или любому другому компоненту препарата. Активное, клинически значимое кровотечение. Острый бактериальный эндокардит. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <20 мл/мин). **Способ применения и дозы:** при ОКС Аристра предназначена для использования только под контролем врача. Внутривенное введение (первая доза только у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST) Вводится непосредственно в катетер или с использованием мини-контейнеров с 0,9 % раствором натрия хлорида (25 или 50 мл), в котором предварительно разводится фондапаринукс. Рекомендованная доза составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать 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 назначать 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, осложненная кровотечением, должна вести к отмене Аристры и к поиску первичной причины. Необходимо принять решение о выборе метода для начала соответствующего лечения, которое может включать хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежезамороженной плазмы, плазмаферез. **Побочное действие:** инфекции и инвазии: редко – инфицирование послеоперационной раны. Со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия, кровотечение (различной локализации, включая редкие случаи внутричерепных/внутримозговых и забрюшинных кровоизлияний/кровотечений), пурпура; иногда – тромбоцитопения, тромбоцитемия, аномалии тромбоцитов, нарушения свертываемости. Со стороны иммунной системы: редко - аллергические реакции. Со стороны обмена веществ: редко - гипокалиемия. Со стороны нервной системы: иногда – головная боль, редко – тревога, спутанность сознания, головокружение, сонливость. Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – артериальная гипотензия. Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко - одышка, кашель. Со стороны желудочно-кишечного тракта: иногда – тошнота, рвота; редко – боли в животе, диспепсия, гастрит, запор, диарея. Со стороны печени и желчевыводящих путей: иногда – аномальные результаты печеночных проб, повышение концентрации ферментов печени в крови; редко – повышение концентрации билирубина в крови. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: иногда – сыпь, зуд, выделения из раны. Общие и местные реакции: часто – отек; иногда – лихорадка; редко – реакции в месте инъекции, боли в грудной клетке, боли в нижних конечностях, утомляемость, гиперемия лица (приливы), синкопальные состояния. **Срок годности:** 3 года.

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

123317, Москва, Бизнес-Центр «Империя Тауэр», Пресненская наб., д. 6/2, этаж 31, тел.: +7 (495) 969 20 51, факс: +7 (495) 969 20 53. Для дополнительной информации, пожалуйста, направляйте запросы на электронную почту: aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk www.aspenpharma.com
реклама RU/ FDS/0002/14 12.09.14

aspen RUSSIA