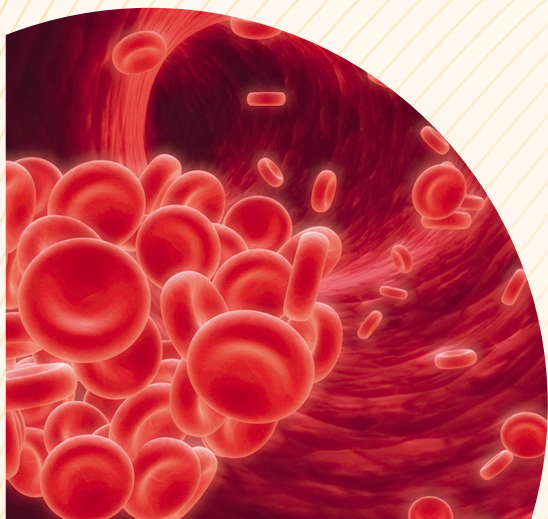


АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АТЕРОТРОМБОЗ 1 1 2016



1 ● 2016

WWW.ATERTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

ГОРДОСТЬ ВРАЧА — СПАСЁННЫЕ ЖИЗНИ



**1 ТАБЛЕТКА
РАЗ В ДЕНЬ
ГОД**

Плавикс®/ Коплавикс®

- ♥ **Универсальный антиагрегант при любой стратегии лечения ОКС^{1,2}**
- ♥ **Двойная защита от повторного сердечно-сосудистого события²**

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

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

Плавикс® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрел гидрохлорид в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y₁₂-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровоотечение, например кровоотечение из легочической язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДНО.** Лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Кровоотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко ознакомиться с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** При появлении кровоотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровоотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. По 7, 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 3 блистера по 7 или 14 таблеток; по 1, 2, 3 или 10 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить при температуре не выше 30 °С, в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П.Н. 015542/01. Дата регистрации 05.03.2009. Дата последних изменений 15.06.2015. Для получения подробной информации о препарате ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Коплавикс® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрел гидрохлорид в форме II, ацетилсалициловая кислота. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC03. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит избирательно связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота (АСК) подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования протромбастиназного циклооксигеназы-1, и вследствие этого, уменьшения образования тромбоксана А₂. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; острое кровоотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; гиперчувствительность к НПВП, мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в третьем триместре беременности. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДНО.** Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): прием препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно — клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки, после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Кровоотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровоотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко обратиться с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** При появлении кровоотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровоотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. При выявлении симптомов тяжелой передозировки АСК требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи показано промывание желудка. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевом блистере. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевом блистере. По 10 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 2 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛП-000163. Дата регистрации 15.12.2014. Дата последних изменений 06.07.2015. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Предоставление более подробной информации по запросу: представительство АО «Санofi авентис групп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. РЕКЛАМА.

SARU.CLO.15.09.0403

SANOFI

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

remedium@remedium.ru



Главный редактор

Н.А. Грацианский, д.м.н., профессор

Заместители гл. редактора

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Ю.Б. Белоусов, д.м.н., профессор, член-корр. РАН
А.Б. Добровольский, д.б.н., профессор
Ю.А. Карпов, д.м.н., профессор
В.В. Кухарчук, д.м.н., профессор, член-корр. РАН
В.А. Парфёнов, д.м.н., профессор
А.В. Покровский, д.м.н., профессор, акад. РАН
В.И. Скворцова, д.м.н., профессор, член-корр. РАН
В.А. Сулимов, д.м.н., профессор
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*

По вопросам размещения рекламы: (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.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

П.С. ЛАГУТА

Новые возможности вторичной
профилактики венозных
тромбоэмболических осложнений 5

Е.А. МЕРШИНА, В.Е. СИНИЦЫН

Роль методов лучевой диагностики
при постановке диагноза хронической
тромбоэмболической легочной гипертензии ... 16

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

А.Л. КОМАРОВ

Длительная антикоагулянтная
терапия при вторичной профилактике
острого коронарного синдрома:
как выбрать больного? 26

А.С. ТЕРЕЩЕНКО, Е.В. МЕРКУЛОВ, В.М. МИРОНОВ, Р.М. ШАХНОВИЧ, А.Н. САМКО

Мануальная тромбэкстракция
у больных с острым инфарктом миокарда
с подъемом сегмента ST 39

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Н.А. НОВИКОВА, А.Н. ВОЛОВЧЕНКО

Варфарин: место в современной
антикоагулянтной терапии 50

О.Л. БАРБАРАШ

Длительность двойной
антитромбоцитарной терапии 59

И.С. ЯВЕЛОВ

Эффективность и безопасность
пероральных антикоагулянтов прямого
действия в профилактике инсульта у больных
с неклапанной фибрилляцией предсердий
в повседневной клинической практике:
факты о ривароксабане 69

О.О. ШАХМАТОВА

Специфические антитоды
к новым пероральным
антикоагулянтам 81

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.П. ПАНЧЕНКО

Что можно было бы сделать по-другому?
Разбор больного с острым
коронарным синдромом 95

М.М. ЕЛКАНОВА, В.Н. ШИТОВ, Ю.В. БОТВИНА, В.В. ЛОПУХОВА, М.А. САИДОВА, Ю.А. КАРПОВ

Выявление безболевого ишемии миокарда
при развитии рестеноза у больного после
чрескожного коронарного вмешательства ... 101

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Е.С. КРОПАЧЕВА

Вопросы безопасности терапии больных,
принимающих дабигатран 108

LIST OF ABSTRACTS OF THIS ISSUE 114

Правила предоставления материалов
в журнал «Атеротромбоз» 118

КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Н.А. ГРАЦИАНСКОГО

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Статья «Новые возможности вторичной профилактики венозных тромбозов и эмболий» — продолжение работы ее автора (П.С. Лагута) «Венозные тромбозы: современное лечение», опубликованной ранее. Современная стратегия вторичной профилактики венозных тромбозов и обусловленных ими эмболий изложена подробно с учетом обновленного руководства Американского общества врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки «Анти тромботическая терапия венозной тромбозной болезни» (Chest, 2016; 149: 293). Выбор анти тромботических вмешательств, предлагаемых для предупреждения повторных венозных тромбозов и эпизодов тромбозов, в настоящее время довольно велик. Статья, как и руководства, на положениях которых она основывается, помогают выбрать стратегию, соответствующую многим клиническим ситуациям. Однако читатель должен принимать во внимание и следующую фразу из заключения документа в журнале Chest: «Из 54 рекомендаций, включенных в 30 положений (утверждений), 20 были «сильными», но ни одно не было основано на свидетельствах высокого качества».

В статье Е.А. Мершиной и В.Е. Синицына дана характеристика методов лучевой диагностики, которые могут быть использованы для выявления хронической тромбозной болезни легочной гипертензии (ХТЭЛГ). ХТЭЛГ как после острой тромбозной болезни легочной артерии, так и в отсутствие явного острого эпизода в настоящее время обнаруживается все чаще именно благодаря современным методам визуализации. С другой стороны, правильная диагностика ХТЭЛГ становится все более актуальной в связи с распространением метода тробандректомии. В свою очередь, характеристика состояния легочного сосудистого русла, получаемая с помощью современных методов лучевой диагностики, позволяет определить, насколько эффективным может оказаться это инвазивное вмешательство. В статье, в частности, описано, какую информацию можно ожидать от вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких, интервенционной легочной ангиографии, компьютерной томографической ангиопульмонографии, магнитно-резонансной томографии.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

В статье А.Л. Комарова подробно рассмотрена проблема длительной антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики острого коронарного синдрома (ОКС). Дается обоснование целесообразности использования антикоагулянтов, напоминаются данные об успешном применении антагониста витамина К в преимущественно «инвазивную» эру лечения ОКС и до внедрения современных активных анти тромботических агентов. Основное внимание уделено ривароксбану, все еще называемому «новым антикоагулянтом». Показание к его использованию основывается на результатах испытаний ATLAS ACS 2, большого объема которого позволил осуществить анализ действия препарата в многих подгруппах и, таким образом, установить состояния, при которых преимущества его добавления представляются наиболее выраженными. Длительность применения, отчасти противопоказания определяются дизайном ATLAS-2 и критериями включения в него. Препарат не изучался в сочетании с тикагрелором и прасутрелом. Поэтому врач и пациент могут оказаться перед дилеммой: ривароксбан плюс клопидогрел (оригинальный или дженерик) или тикагрелор. И в статье они найдут ряд положений, которые облегчат принятие соответствующего решения. Но при этом, однако, следует принять во внимание и позицию FDA США, не посчитавшего возможным одобрить применение ривароксбана после ОКС. С аргумен-

тацией FDA при последнем рассмотрении вопроса в 2014 г. можно ознакомиться, пройдя по ссылке <http://www.fda.gov/downloads/advocacycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenal-drugsadvisorycommittee/ucm386282.pdf>.

В статье «Мануальная тромбозэкстракция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» (ИМПСТ) подробно описаны «взлет и падение» этого метода, рассматриваемого авторами как способ предупреждения дистальных тромбозов, связанных с первичным чрескожным коронарным вмешательством (пЧКВ). Соответственно, значительная часть статьи посвящена методам выявления дистальных эмболий коронарных артерий и способам оценки состояния перфузии миокарда после пЧКВ. Часть методов сложна и явно не предназначена для рутинного применения, несмотря на заявленную частоту дистальных тромбозов при пЧКВ (25%). Такая частота делает естественным стремиться рутинно применять перед пЧКВ методы защиты, в частности тромбозэкстракцию. Но такая стратегия не выдержала испытания рандомизированными исследованиями, и в обновлении руководства ACC/AHA/SCAI по пЧКВ при ИМПСТ 2015 ей дана рекомендация III класса (no benefit — нет пользы). Однако окончательное «падение» методики не состоялось, и практически в каждой посвященной ей современной публикации отмечается, что, вероятно, она еще будет использоваться в неких специфических ситуациях, которые предстоит определить в будущих исследованиях. Будут ли эти исследования действительно выполнены, очевидно, зависит от оценки положений настоящими и потенциальными изготовителями соответствующего инструментария. Как в нескольких других комментариях, привожу ссылку на появившийся онлайн 20 мая 2016 г. и доступный свежий обзор проблемы «Тромбозэкстракция имеет ли все еще место в лечении инфаркта миокарда?» <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874010>.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В статье Н.А. Новиковой и Н.А. Воловченко «Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии» приведены состояния, при которых использование этого антагониста витамина К (АВК) предпочтительно даже в условиях наличия так называемых «новых антикоагулянтов». При некоторых из этих состояний (например, протезированных клапанов сердца) АВК вообще нет альтернативы. Но варфарин может с успехом применяться и при неклапанной фибрилляции предсердий. Признаком успешности считается нахождение МНО на терапевтическом уровне >65—70% времени. Оценить вероятность успешности терапии АВК (варфарином) позволяет подсчет баллов по предложенной G.Y.H. Lip и соавт. шкале SAME-TT2R2. Эта шкала создавалась скорее для того, чтобы показать, как редко можно ожидать эффективного и безопасного применения АВК, тем не менее она позволяет отобрать и кандидатов на по крайней мере начальную терапию АВК. Кроме того, в статье суммировано и то, что можно назвать недостатками (лучше некоторыми ограничениями) новых антикоагулянтов (зависимость от функционального состояния почек, невозможность нейтрализации эффекта — отсутствие реально доступных антитодов и даже невозможность контролирования эффекта для целенаправленного выбора дозирования).

В статье О.Л. Барбараш «Длительность двойной анти тромботической терапии» суммированы относящиеся к этой проблеме сведения по состоянию на первую четверть 2016 г. В ее содержании нет явных противоречий с появившимся в конце марта обновлением руководства Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по длительности двойной анти тромботической терапии у пациентов с заболеваниями коронарных артерий. Этому подробному документу сопут-

стует систематический обзор сведений, обосновывающих его положение. В обновлении содержится удобный алгоритм выбора длительности двойной антитромбоцитарной терапии у конкретных пациентов. Ему также сопутствует краткий документ с изложением его так называемых «ключевых точек». К этому документу, который можно найти по ссылке <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2016/03/25/14/56/2016-acc-aha-guideline-focused-update-on-duration-of-daprt>, мы советуем обратиться читателю соответствующей статьи в этом номере журнала «Атеротромбоз».

В статье, посвященной фактам об эффективности и безопасности ривароксана в повседневной практике, И.С. Явелев анализирует данные крупных программ, так или иначе позволяющих судить об этих свойствах препарата, примененного у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) с целью предупреждения инсульта. К этим программам относятся исследования, основанные на ретроспективном анализе крупных баз данных выписанных рецептов, запросов на возмещение оплаты лекарств (claims) и даже модных electronic health records. Регистрация выписанных и предъявленных в аптеках рецептов позволяет не только оценить количество людей, получающих рецепты на то или иное средство, но также и то, продолжают ли пациенты начатое и проводившееся какое-то время лечение. В случае антикоагулянтов это важно для суждения о том, лечение каким из них чаще и быстрее прекращают (или наоборот). Любопытно, что отделение IMS Health — компании, в частности, осуществляющей количественный анализ выписанных и предъявленных рецептов, действует и в России. Но, очевидно, в связи с практическим отсутствием объекта такой анализ не выполняет. В статье разбирается и единственное проспективное международное наблюдательное исследование XANTUS, продемонстрировавшее низкую частоту как инсультов, так и крупных кровотечений у пациентов с НКФП, принимавших ривароксан. В целом представленные факты свидетельствуют, что «при использовании ривароксана у широкого круга больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в повседневной врачебной практике показали эффективность и безопасности соответствующий итогам контролируемого клинического испытания ROCKET-AF», ставшего основанием для одобрения препарата для рутинного клинического применения. Однако «в повседневной практике» врачи предпочитают использовать ривароксан в меньших дозах, чем рекомендуемые по результатам ROCKET. Важное замечание — практически все исследования, разобранные в статье, спонсированы производителем ривароксана. Это не означает сомнительности данных, но не позволяет отвергнуть предположение, что только такие результаты могли быть допущены спонсором к печати, тем более что подобного типа ретроспективные исследования не регистрируются на clinicaltrials.gov (было зарегистрировано XANTUS — но это исследование проспективное).

С момента появления так называемых новых антикоагулянтов (НОАК) для присма внутри существовали 2 проблемы: отсутствие средств, нейтрализующих их эффект, и все-таки желательность оценки антикоагулирующего эффекта. Последнее выглядело противоречащим одному из постулируемых достоинств препаратов — возможности использования без коагулологического контроля. В последующее время сформировалось представление, что практические единственные параметры, регулярное определение которых действительно необходимо при терапии НОАК, — это характеристики состояния функции почек. Желательным считалось и определение концентрации препаратов в крови — в случаях геморрагических осложнений в условиях, когда соответствующее определение было возможным, оно обычно оказывалось очень высокой. Несмотря на приемлемый уровень безопасности при использовании строго в пределах одобренных регуляторами схем применения, ситуаций, когда может потребоваться нейтрализация антикоагулянта (прямого ингибитора тромбина или ингибитора фактора Ха), много. Кроме того, велико и психологическое воздействие наличия/отсутствия специфического антидота. В последнее время положение стало изменяться. Оно хорошо описано в статье «Специфические антидоты к новым перораль-

ным антикоагулянтам». Вперед опять вырвался дабигатран, антидот которого одобрен для клинического применения FDA и ЕМА и даже рекомендован в США для использования при вызванных дабигатраном геморрагических инсультах. Средства для нейтрализации действия ингибиторов фактора Ха находятся на разных стадиях изучения, что также подробно изложено в статье. Однако пока реальным пациентам, включая принимающих дабигатран, тем более в России, следует уповать на правильность аргументов «рго» раздела статьи «А так ли уж необходимы антидоты к НОАК».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В «Разборе больного с острым коронарным синдромом», подготовленном Е.П. Панченко, приведено описание пациента, госпитализированного в «ненназванную» больницу у явной нестабильной стенокардией. Проведенное лечение (эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел в дозе 75 мг/сут), хотя и сопровождалось стабилизацией состояния, дало основание автору напомнить положения соответствующих руководств о дозе эноксапарина и о предпочтительности использования в подобных случаях тикагелора. Очередной раз подробно излагаются результаты испытания тикагелора PLATO, явившиеся основанием для такой рекомендации. Через несколько месяцев пациент поступил в квалифицированное кардиологическое учреждение, где был успешно оперирован по поводу обнаруженного распространенного поражения коронарных артерий. После выполненной реваскуляризации довольно длительно получал тикагелор. Очевидно, на него были с успехом распространены результаты крупного испытания этого препарата у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (PEGASUS), которое можно рассматривать и как исследование при стабильной ИБС.

В статье «Выявление безболевой ишемии миокарда при развитии стеноза после чрескожного коронарного вмешательства» описан пациент с гипертонией и жалобами на одышку, у которого велоэргометрия обнаружила депрессию ST, а коронарография (КАГ) — стенозы, один из которых (60—70%) был стентирован с приемлемым клиническим эффектом. Через год — госпитализация с одышкой при большей, чем исходная, нагрузке. При стресс-тесте — депрессия ST, и эхокардиография зарегистрировала зоны гипокинезии в нижней стенке левого желудочка. При КАГ — стеноз до 50% в стентированном участке. С учетом клиники он не стал основанием для вмешательства. Случай представлен как свидетельство правильного применения стресс-эхо, обеспечившего диагностику стеноза стента. К сожалению, не затронуты другие вопросы, порождаемые представленными описанием и иллюстрациями. Это проблемы так называемой appropriateness (уместности, оправданности, целесообразности) выполненного стентирования, активности терапии при явно распространенном атеросклерозе. А также менее серьезные проблемы целесообразности в конкретном случае «вставления» стресс-эхо между стресс-ЭКГ, Холтером и КАГ и возможности предсказать конкретный результат КАГ по стресс-эхо.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В разделе «Практические вопросы применения антикоагулянтов» размещены ответы на практические вопросы, связанные с применением дабигатрана. Надо отметить, что эти вопросы и ответы в основном относятся к использованию препарата с целью профилактики инсультов при фибрилляции предсердий. Область применения дабигатрана гораздо шире, и лечение или профилактика других состояний может породить другие вопросы. Большинство ответов на вопросы, связанные с приемом дабигатрана (правда, по утвержденным показаниям), содержится в прилагаемой к упаковке Прадакса подробнейшей инструкции. Можно только посоветовать как пациентам, так и врачам внимательнее изучать эту инструкцию и почаще к ней обращаться.



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

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

В статье представлена современная стратегия вторичной профилактики венозных тромбозов. Оценены польза и возможные риски при использовании пероральных антикоагулянтов. Оценена возможность назначения препаратов ацетилсалициловой кислоты при невозможности применения новых пероральных антикоагулянтов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозный тромбоз, профилактика, пероральные антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота

При лечении любого эпизода тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) условно выделяют следующие периоды: иницирующей, длительной поддерживающей и продолжительной терапии [1]. Целями иницирующей (до 7 дней) терапии являются предотвращение дальнейшего распространения тромбоза и профилактика развития ранних, в т. ч. фатальных, эмболических осложнений.

При этом назначаются парентеральные антикоагулянты с переходом на антагонисты витамина К (АВК) или новые пероральные антикоагулянты (НПОАК), а у отдельных пациентов из группы высокого риска проводятся мероприятия, направленные на непосредственное устранение тромба (тромболитическая терапия, хирургическая или чрескожная катетерная эмболектomia). Задачами длительной поддерживающей терапии (АВК, НПОАК, иногда парентеральные антикоагулянты) являются завершение лечения острого периода заболевания и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Согласно современным рекомендациям, ее длительность должна составлять не менее 3-х мес. [1, 2]. Дальнейшее проведение продолжительной (от 3-х мес. до неопределенного срока) антикоагулянтной терапии или вторичной профилактики ВТЭО целесообразно только в том случае, если ожидаемая польза по предотвращению развития повторных, непосредственно не связанных с имевшим место острым эпизодом ТГВ/ТЭЛА, превышает риск возможных геморрагических осложнений у конкретного пациента. При принятии решения о необходимости вторичной профилактики ВТЭО следует учитывать следующие обстоятельства: частота рецидивов ВТЭО не зависит от того, был ли исходный эпизод ТГВ или ТЭЛА, но повторное ВТЭО чаще всего будет проходить по сценарию клинической манифестации первого (т. е. у больных с индексным ВТЭО в виде ТЭЛА повторный чаще тоже будет ТЭЛА) [3, 4]. Антикоагулянты значительно снижают частоту повторных ВТЭО в процессе приема, но ни в коем случае не влияют на риск их последующего возникновения после прекращения терапии. Так, было установлено, что риск повторных ВТЭО

одинаков после прекращения антикоагулянтной терапии через 3 или 6—12 мес. лечения [5]. Определенную, но весьма существенную роль в принятии решения о проведении продолжительной, неопределенно долгой антикоагулянтной терапии также играют желание и предпочтения, в т. ч. финансовые, самого пациента.

Риск повторных ВТЭО после прекращения антикоагулянтной терапии в основном определяется двумя причинами: степенью эффективности лечения острого периода заболевания и наличием у пациента факторов риска возникновения новых эпизодов ВТЭО (табл. 1). При этом важно, был ли первый эпизод ВТЭО спровоцированным, т. е. вызванным обратимыми фак-

торами риска (хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация, беременность, прием оральных контрацептивов или препаратов для гормональной заместительной терапии), или не имел явных причин, т. е. являлся неспровоцированным. Риск возникновения повторных ВТЭО после прекращения антикоагулянтной терапии выше среди лиц, у которых первый эпизод ТТВ/ТЭЛА был неспровоцированным, а при наличии обратимых факторов риска ниже у пациентов, имевших хирургическое вмешательство как причину возникновения ВТЭО (табл. 2) [6, 7]. Еще выше риск рецидивов ВТЭО у онкологических больных (ежегодно около 15—20%), который сильно варьирует в зависимости от скорости роста опухоли, наличия метастази-

ТАБЛИЦА 1. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений

○ анамнез венозных тромбоэмболических осложнений
○ возраст > 70 лет
○ катетеризация центральной вены
○ рак и его лечение (гормональная, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, радиотерапия)
○ хирургическое вмешательство (особенно в ортопедии)
○ травма (большая травма или повреждение нижних конечностей)
○ беременность и послеродовой период
○ прием оральных контрацептивов, содержащих эстроген, или гормональная заместительная терапия
○ ожирение (индекс массы тела >30)
○ иммобилизация (госпитализация, длительная поездка, наложение гипсовой повязки на конечности, инсульт с двигательными нарушениями, повреждение спинного мозга)
○ врожденные тромбофилии (наиболее часто: носительство фактора V-Лейден мутации, мутации в гене протромбина, дефицит протеинов C и S, антитромбина III)
○ антифосфолипидный синдром
○ гипергомоцистеинемия
○ застойная сердечная недостаточность
○ миелопролиферативные заболевания (истинная полицитемия, тромбоцитоз)
○ воспалительные заболевания толстого кишечника
○ острая инфекция
○ нефротический синдром
○ пароксизмальная ночная гемоглобинурия

ТАБЛИЦА 2. Частота рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с проксимальным ТГВ/ТЭЛА после прекращения антикоагулянтной терапии, %

	Частота после 1 года	Частота после 5 лет
ВТЭО, спровоцированный хирургическим вмешательством	1	3
ВТЭО, спровоцированный нехирургическими причинами	5	15
Неспровоцированное ВТЭО	10	30

ТАБЛИЦА 3. Факторы риска кровотечений на терапии антикоагулянтами и ожидаемый риск больших кровотечений у больных низкого, среднего и высокого риска (Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, The 9Th ACCP Guidelines 2012)

	○ возраст > 65 лет		
	○ возраст > 75 лет		
	○ кровотечение в анамнезе		
	○ рак и его метастазы		
	○ почечная недостаточность		
	○ печеночная недостаточность		
	○ тромбоцитопения		
	○ инсульт в анамнезе		
	○ сахарный диабет		
	○ анемия		
	○ антитромбоцитарная терапия		
	○ плохой контроль антикоагуляции		
	○ иммобилизация и коморбидное состояние		
	○ недавнее хирургическое вмешательство		
	○ склонность к падениям		
	○ злоупотребление алкоголем		
	○ прием нестероидных противовоспалительных препаратов		
Ожидаемый абсолютный риск больших кровотечений на терапии парентеральными антикоагулянтами и антагонистами витамина К, %			
Категория риска (количество факторов риска)	Низкий (0 ФР)	Средний (1 ФР)	Высокий (≥ 2 ФР)
Антикоагулянтная терапия (0—3 мес.)			
Базовый риск	0,6	1,2	4,8
Повышение риска	1,0	2,0	8,0
Общий риск	1,6	3,2	12,8
Антикоагулянтная терапия (>3 мес.)			
Базовый риск	0,3	0,6	≥2,5
Повышение риска	0,5	1,0	≥4,0
Общий риск	0,8	1,6	≥6,5

рования, проводимой терапии [8]. Если при спровоцированном ВТЭО длительность антикоагулянтной терапии сроком 3 мес. является, как правило, достаточной (при устранении преходящего фактора риска), то определение продолжительности назначения антикоагулянтов при неспровоцированном ВТЭО требует более комплексного подхода. Дополнительные факторы, которые при этом оцениваются и влияют на продолжительность антикоагулянтной терапии у больных ТГВ/ТЭЛА: локализация тромбоза в проксимальных или дистальных участках глубоких вен нижних конечностей, а также первым или повторным был данный эпизод ВТЭО. При наличии проксимального ТГВ и при повторном ВТЭО риск рецидива в 1,5 раза выше [3, 9]. Существуют и другие факторы, изолированно не имеющие достаточно сильной ассоциации с риском ВТЭО или доказательная база которых недостаточна для упоминания в отдельных рекомендациях, однако их оценка может оказать помощь в принятии решения о необходимости продления антикоагулянтной терапии у лиц с неспровоцированным ВТЭО. Среди них отмечены следующие: нормальный уровень D-димера, определяемый через 1 мес. после прекращения антикоагулянтной терапии (отношение рисков — ОР 0,4); наличие антифосфолипидного синдрома (ОР 2,0), врожденных тромбофилий (ОР 1,5), резидуального тромбоза в проксимальных венах нижних конечностей (ОР 1,5), дисфункции правого желудочка (по результатам Эхо-КТ) при выписке; мужской пол (ОР 1,5) [1, 10]. Среди пациентов с врожденными тромбофилиями пациенты с гомозиготной мутацией фактора V-Лейден и в гене протромбина G20210A, а также с дефицитом протеинов C и S, антипротромбина III могут рассматриваться как кандидаты для проведения продолжительной, неопределенно долгой антикоагулянтной терапии после первого эпизода неспровоцированного ВТЭО [2]. Меньшую значимость имеют гетерозиготные

мутации фактора V-Лейден и в гене протромбина G20210A, а также наличие таких факторов, как гипергомоцистеинемия, резистентность к активированному протеину C (не связанная с V-Лейден мутацией), высокие значения содержания VIII, IX, XI факторов, тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, фибриногена. Тем не менее сочетание нескольких вышеперечисленных факторов может способствовать принятию решения о продлении сроков антикоагулянтной терапии.

Не всегда назначение продолжительной, неопределенно долгой антикоагулянтной терапии означает, что она будет пожизненной. Поэтому при проведении *продолжительной антикоагулянтной терапии необходимо ежегодно оценивать риск кровотечений*, что особенно актуально у лиц с неспровоцированным ВТЭО [1, 2]. Общепринятой шкалы оценки риска кровотечений для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по поводу ВТЭО, не существует. Среди изученных факторов риска геморрагических осложнений наибольшей значимостью при длительном приеме АВК обладали следующие (табл. 3). При этом следует также обращать внимание на тяжесть фактора риска (например, выраженность тромбоцитопении, хронической почечной недостаточности, анемии), временной интервал между предшествующим хирургическим вмешательством или эпизодом кровотечения, а также на то, насколько успешно прошла его остановка. В таблице 3 приведены примерные данные об ожидаемом риске больших кровотечений у различных категорий больных, который складывается из базового риска и его повышения на фоне антикоагулянтной терапии.

До недавнего времени **АВК** были практически единственными препаратами, используемыми при длительном лечении и вторичной профилактике ВТЭО, и их назначение являлось, по сути, синонимом антикоагулянтной

терапии. Целесообразность продления сроков назначения АВК в сравнении со стандартной 3-месячной схемой лечения была изучена в четырех исследованиях у больных ТГВ/ТЭЛА с высоким риском рецидива. В исследованиях включались пациенты с неспровоцированным ВТЭО, повторными эпизодами ВТЭО, а также лица, у которых определялось повышенное содержание D-димера через 1 мес. после прекращения приема АВК [11–14]. Сравнение проводилось через 10 мес. — 4 года наблюдения между продолжавшими принимать АВК и прекратившими их прием через 3–6 мес. наблюдения. Больные получали различные режимы антикоагулянтной терапии — общепринятый (МНО — 2–3, целевой уровень — 2,5) и менее интенсивный (МНО — 1,5–2,0, целевой уровень — 1,75). Среди продолжавших принимать АВК в сравнении с прекратившими их прием снижение риска повторных ВТЭО составило 90% при целевом уровне МНО 2,5 и 64% — при целевом уровне МНО 1,75. Но продолжение терапии АВК было ассоциировано с увеличением риска больших кровотечений в 2,6 раза. Таким образом, убедительность доказательств эффективности предотвращения повторных ВТЭО у продолживших принимать антикоагулянтную терапию существенно снижалась из-за увеличения риска кровотечений и связанной с ними смертности. В 2012 г. Американским обществом торакальных терапевтов были проанализированы данные о риске повторных ВТЭО и геморрагических осложнений у основных подгрупп больных (табл. 4), и в соответствии с соотношением пользы и риска даны следующие рекомендации [1]. Больным с проксимальным и изолированным дистальным ТГВ, спровоцированными хирургическим вмешательством или нехирургическими обратимыми причинами, рекомендован прием антикоагулянтной терапии на протяжении 3-х мес. Больным с неспровоцированным ВТЭО ре-

комендован прием антикоагулянтов на протяжении по меньшей мере 3-х мес., после окончания которых следует оценить пользу и возможный риск последующей продолжительной (неопределенно длительной) антикоагулянтной терапии. Для больных с первым эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ, при низком и среднем риске геморрагических осложнений предпочтительнее продолжительная антикоагулянтная терапия в сравнении с 3-месячным периодом. (В комментариях 2016 г. указано, что для принятия окончательного решения о продлении сроков антикоагулянтной терапии именно у данных больных целесообразно определение уровня D-димера, особенно у мужчин [24].) При высоком риске геморрагических осложнений у больных с первым эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ рекомендована 3-месячная антикоагулянтная терапия. У лиц с изолированным дистальным неспровоцированным ТГВ достаточно 3-х мес. антикоагулянтной терапии. При повторном неспровоцированном эпизоде ВТЭО показана продолжительная антикоагулянтная терапия у лиц с низким и средним риском геморрагических осложнений и 3-месячная — при высоком. У больных ВТЭО, получающих продолжительную терапию АВК, следует поддерживать значения МНО в диапазоне от 2 до 3, целевой уровень — 2,5, а не более высокий или низкий уровень антикоагуляции. При выявлении бессимптомных ТГВ/ТЭЛА тактика лечения (начало антикоагуляции в острой стадии заболевания, проведение поддерживающей и продолжительной антикоагулянтной терапии) ничем не отличается от таковой при симптоматических ВТЭО. Рекомендации Американского общества торакальных терапевтов 2016 г. практически аналогичны, в них упоминается, что решение о длительности антикоагулянтной терапии у разных групп боль-

ТАБЛИЦА 4. Ожидаемые различия в риске повторных венозных тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений у пациентов, получающих продолжительную антикоагулянтную терапию, в сравнении с прекратившими прием на протяжении 5 лет наблюдения (Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, The 9Th ACCP Guidelines 2012, с изменениями)

	События после 5 лет терапии	Риск кровотечений		
		Низкий	Средний	Высокий
1-е ВТЭО, спровоцированный хирургическим вмешательством	↓ рецидива ВТ на /1000	26 1 фатальный	26 1 фатальный	26 1 фатальный
	↑ больших кровотечений на /1000	24 3 фатальных	49 5 фатальных	98 11 фатальных
1-ое ВТЭО, спровоцированный нехирургическими причинами / 1-й неспровоцированный дистальный ТГВ	↓ рецидива ВТ на /1000	132 5 фатальных	132 5 фатальных	132 5 фатальных
	↑ больших кровотечений на /1000	24 3 фатальных	49 5 фатальных	98 11 фатальных
1-й неспровоцированный проксимальный ТГВ или ТЭЛА	↓ рецидива ВТ на /1000	264 10 фатальных	264 10 фатальных	264 10 фатальных
	↑ больших кровотечений на /1000	24 3 фатальных	49 5 фатальных	98 11 фатальных
Повторное неспровоцированный ВТЭО	↓ рецидива ВТ на /1000	396 14 фатальных	396 14 фатальных	396 14 фатальных
	↑ больших кровотечений на /1000	24 3 фатальных	49 5 фатальных	98 11 фатальных

ных основывается исходя из оценки риска повторных ВТЭО и геморрагических осложнений на фоне лечения АВК [24]. АВК остаются наиболее широко применяемой группой антикоагулянтных препаратов. Статистика по НПОАК, по мнению экспертов, пока недостаточна, чтобы давать отдельные рекомендации по срокам их применения у различных больных ВТЭО.

Гепарины с низким молекулярным весом (ГНМВ) сравнивались с АВК у больных ВТЭО при длительном (до 6 мес.) применении [1]. В метаанализе, включившем 8 исследований (2 737 больных ВТЭО), ГНМВ оказались по крайней мере не хуже АВК в отношении профилактики рецидивов ВТЭО (ОР — 0,62) при

одинаковом риске смерти (ОР — 0,96) и больших кровотечений (ОР — 0,81). Метаанализ был ограничен исследованиями, в которых ГНМВ назначались в дозах ≥ 50 от полной терапевтической. Среди этих 8 исследований отдельно были проанализированы данные об эффективности ГНМВ в сравнении с АВК у 1 114 больных с онкологическими заболеваниями и 660 больных без данного диагноза. Хотя различия и не были статистически значимыми, но разница в отношении рисков у получавших ГНМВ в сравнении с АВК среди онкологических больных и не имеющих данного заболевания составила: 0,52 vs 0,99 по рецидивам ВТЭО, 0,92 vs 0,43 по большим кровотечениям и 0,93 vs 1,85 по об-

щей смертности. Было подсчитано, что назначение ГНМВ вместо АВК на 1 000 пролеченных позволяет избежать рецидивов ВТЭО: 11 у больных без злокачественных новообразований (ЗНО), 30 у больных ЗНО и 76 у больных ЗНО и метастазированием, а также предотвратить развитие больших кровотечений: 4 у больных без ЗНО и со ЗНО, и 15 — со ЗНО и метастазированием.

Продолжительная антикоагулянтная терапия рекомендована онкологическим больным с ВТЭО вне зависимости от риска кровотечений. Европейское общество кардиологов рекомендовало назначение ГНМВ больным ТЭЛА в сочетании со ЗНО на срок от 3 до 6 мес. в дозе, соответствующей весу больного, подкожно. Дальнейшее проведение продолжительной антикоагулянтной терапии (свыше 3–6 мес.) может предполагать неопределенный период или срок до излечения онкологического заболевания [2]. В рекомендациях Американского общества торакальных терапевтов от 2016 г. отмечено, что АВК и НПОАК предпочтительнее ГНМВ при лечении больных ВТЭО без онкологии, и, наоборот, при онкологических заболеваниях в сочетании с ВТЭО ГНМВ имеют преимущества перед АВК и НПОАК [24]. Следует отметить, что назначение АВК онкологическим больным вообще может оказаться крайне затруднительным из-за возможной плохой комплаентности, лекарственного взаимодействия, трудностей лабораторного контроля, необходимости быстрой отмены (осложнения химиотерапии, кровотечения, инвазивные процедуры, оперативные вмешательства). В комментариях обсуждается, что выбор способа лечения при продолжительной антикоагулянтной терапии зависит от индивидуальных особенностей пациента и его отношения к ежедневным инъекциям, необходимости лабораторного контроля и стоимости препарата, и терапия НПОАК может ока-

заться менее обременительной и более эффективной, чем терапия АВК и ГНМВ.

Применение **НПОАК** позволило в настоящее время значительно расширить возможности длительной антикоагулянтной терапии и вторичной профилактики ВТЭО. НПОАК имеют существенные практические преимущества перед АВК (возможность назначения фиксированных доз, быстрое начало и прекращение эффекта, отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля показателей свертываемости крови, меньшая степень взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами).

Вместе с тем применение данных препаратов в повседневной практике требует учета ряда особенностей. Важнейшими из них являются сильная зависимость фармакокинетических и фармакодинамических свойств от функции почек (особенно это касается дабигатрана), метаболизм в печени, связанный с Р450 (СYP3A4), абсорбция и элиминация с участием Р-гликопротеина, что обуславливает взаимодействие с рядом препаратов (хинидин, амиодарон, верапамил, противогрибковые средства). НПОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) изучались у больных ВТЭО не только при лечении острого эпизода, но и при продолжительной терапии. В данные исследования по вторичной профилактике ВТЭО включались пациенты, уже прошедшие курсы иницирующей и длительной поддерживающей антикоагулянтной терапии, согласно существующим рекомендациям, но которые, по мнению исследователей, нуждались в пролонгированном лечении. За исключением одного RE-MEDY сравнение эффективности и безопасности приема НПОАК проводилось с плацебо. Большинство (около 2/3) из включенных в исследования больных составляли лица с ТГВ без сопутствующей ТЭЛА.

Дабигатран в дозе 150 мг х 2 р./сут сравнивался с варфарином в исследовании RE-MEDY

(2 856 больных, период лечения — 6—36 мес.) и с плацебо в RE-SONATE (1 343 больных, период лечения — 6 мес.) [15]. Обязательным для включения в исследование RE-MEDY была предшествующая антикоагулянтная терапия на протяжении по крайней мере 3 мес., а RE-SONATE — 6 мес. Дабигатран оказался не хуже варфарина в отношении снижения риска повторных ВТЭО: 1,8 и 1,3% соответственно. Разница по большим кровотечениям составила 0,9 и 1,8%, $p = 0,06$, большим + клинически значимым кровотечениям — 5,6 и 10,2%, $p < 0,001$, а по всем геморрагическим осложнениям — 19,4 и 26,2%, $p < 0,001$ в пользу дабигатрана. Число случаев острого коронарного синдрома (ОКС) было достоверно больше у принимавших дабигатран в сравнении с принимавшими варфарин — 13 (0,9%) и 3 (0,2%), $p = 0,02$. В исследовании RE-SONATE дабигатран оказался безусловно эффективнее плацебо в снижении частоты повторных ВТЭО, количество которых составило соответственно 0,4 и 5,6%, $p < 0,001$, снижение риска — 92%. Однако на фоне приема дабигатрана в сравнении с плацебо разница по большим + клинически значимым кровотечениям составила соответственно 5,3 и 1,8%, $p = 0,001$, а по всем геморрагическим осложнениям — 10,5 и 5,9%, $p = 0,003$.

Ривароксабан в дозе 20 мг/сут в сравнении с плацебо изучался в EINSTEIN-Extension study у 1 197 больных на протяжении 6—12 мес. лечения [16]. Обязательным для включения в исследование было назначение антикоагулянтной терапии на протяжении по крайней мере 6 предшествующих месяцев. Большинство из включенных в исследование больных были участниками EINSTEIN-DVT (34,1%) и EINSTEIN-PE (19,1%) Study. На фоне приема ривароксабана в сравнении с плацебо количество повторных ВТЭО уменьшилось с 7,1 до 1,3%, $p < 0,001$ — снижение риска 82%. Разница по большим кровотечениям у принимавших ривароксабан в сравне-

нии с плацебо составила 0,7% и 0%, $p = 0,1$, однако по большим + клинически значимым кровотечениям — 6,0 и 1,2%, что было достоверно.

Апиксабан сравнивался с плацебо в AMPLIFY Extension study [17], в которое было включено 2 482 больных ВТЭО, ранее получавших стандартную терапию (эноксапарин/варфарин) или апиксабан в исследовании AMPLIFY на протяжении 6—12 мес. наблюдения. Принципиальным отличием в дизайне данного исследования было назначение изучаемого препарата в двух различных дозах — 2,5 и 5 мг х 2 р/сут. Рандомизация к приему апиксабана 2,5, 5 мг или плацебо х 2 р/сут осуществлялась в соотношении 1:1:1. После 12 мес. лечения количество повторных ВТЭО в обеих группах апиксабана по сравнению с плацебо значительно уменьшилось и составило соответственно 1,7% (равно для обеих доз апиксабана) vs 8,8%, $p < 0,001$ — снижение риска 80—81%. Важно отметить, что только в данном исследовании был отмечен оптимальный уровень безопасности в плане риска геморрагических осложнений. Разница по большим кровотечениям составила 0,5%, 0,2% и 0,1% в группах плацебо, апиксабана 2,5 мг и апиксабана 5 мг, а по большим + клинически значимым кровотечениям — 2,7%, 3,2%, 4,3% соответственно, без статистически значимых различий. Важно отметить, что данные AMPLIFY Extension study убедительно продемонстрировали, что уменьшение дозы апиксабана до 2,5 мг х 2 р/сут позволяет при отсутствии снижения эффективности обеспечить большую безопасность при продолжительной терапии ВТЭО.

Европейским обществом кардиологов признана возможность назначения ривароксабана в дозе 20 мг х 1 р/сут, дабигатрана — 150 мг или 110 мг (у лиц старше 80 лет или при сопутствующем приеме верапамила) х 2 р/сут, апиксабана 2,5 мг х 2 р/сут в качестве альтернативы АВК при необходимости продолжительной антикоагулянтной терапии у больных

ТАБЛИЦА 5. Факторы, влияющие на выбор антикоагулянта при лечении венозных тромбоэмболических осложнений (Antithrombotic Therapy for VTE Disease, The 10th ACCP Guidelines 2016, с некоторыми изменениями)

Факторы	Предпочтительный антикоагулянт	Комментарии
Наличие рака	ГНМВ	Особенно если это вновь выявленный распространенный ТГВ при метастазировании рака, проведении химиотерапии
Парентеральная терапия нежелательна	Апиксабан Ривароксабан	Перед назначением АВК, дабигатрана требуется иницирующая терапия парентеральными антикоагулянтами
Предпочтителен однократный прием	Ривароксабан АВК	
Нарушение функции печени	ГНМВ	НПОАК противопоказаны при ↑МНО, контроль терапии АВК затруднен
Нарушение функции почек, СКФ <30 мл/мин	АВК	ГНМВ и НПОАК противопоказаны при тяжелой ХПН, при умеренной — дозы требуют коррекции
Наличие ИБС	АВК Апиксабан Ривароксабан	Большее число случаев ОКС при приеме дабигатрана vs АВК, необходимость избегать дополнительной антитромбоцитарной терапии
Диспепсия или ЖКК в анамнезе	АВК Апиксабан	Дабигатран увеличивает число случаев диспепсии. Большее число ЖКК на дабигатране и ривароксабане vs АВК
Плохая комплаентность	АВК	Определение МНО помогает выявить эту проблему. Но у некоторых больных предпочтительнее прием НПОАК
Тромболитическая терапия	Инфузия нефракционированного гепарина	Большой опыт применения
Беременность	ГНМВ	Возможность других препаратов проникать через плаценту

ВТЭО, за исключением лиц с серьезным нарушением функции почек (для ривароксабана, дабигатрана СКФ < 30 мл/мин, а для апиксабана < 25 мл/мин) [2]. Американское общество торакальных терапевтов в 2016 г. отметило преимущество назначения НПОАК перед АВК больным ВТЭО без онкологических заболеваний при длительной (первые 3 мес.) терапии [24]. При этом при выборе продолжительной антикоагулянтной терапии рекомендуется прием такого же антикоагулянтного препарата, который применялся в первые 3 мес.

В таблице 5 представлены факторы, способные оказать влияние на выбор того или иного антикоагулянтного препарата как для лечения, так и в целях вторичной профилактики ВТЭО.

В исследованиях по первичной профилактике назначение **ацетилсалициловой кислоты (АСК)** приводило к снижению частоты ВТЭО у различных групп высокого риска (в ортопедической хирургии, у женщин, принимающих гормональную заместительную терапию, у перенесших инсульт) [18—20]. Результаты метаанализа, проведенного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов в 2002 г., показали, что назначение антиагрегантов (в основном АСК) сопровождалось достоверным снижением частоты ВТЭО на 39% у пациентов из группы высокого риска [21]. В исследованиях WARFASA [22] и ASPIRE [23] изучалась возможность применения АСК с целью вторичной профилактики

у лиц с неспровоцированным ВТЭО. В исследование WARFASA было включено около 400 больных, ранее получавших терапию АВК сроком от 6 до 18 мес., которые были рандомизированы к приему АСК или плацебо в течение последующих 2-х лет наблюдения. Назначение АСК в сравнении с плацебо приводило к достоверному снижению риска повторного ВТЭО: 6,6 vs 11,2% в год соответственно, ОР — 0,58, $p = 0,02$. Больших кровотечений было по одному в каждой группе. Исследование ASPIRE, включившее 822 пациента (ранее принимавших АВК 6 нед. — 24 мес.) и продолжавшееся более 3-х лет, не показало статистически значимого уменьшения частоты ВТЭО на терапии АСК (снижение было на грани достоверности и составило -26%, $p = 0,09$). Частота комбинированной конечной точки, включавшей ВТЭО, ИМ, инсульт, сердечно-сосудистую смерть, была на 34% ($p = 0,01$) меньше у получавших АСК в сравнении с получавшими плацебо. Объединенный анализ результатов исследований WARFASA и ASPIRE показал, что назначение АСК достоверно снижает частоту повторных ВТЭО на 32% ($p = 0,007$), а основных сосудистых событий — на 34% ($p = 0,02$), без значимого повышения риска кровотечений. Конечно, эффективность АСК при вторичной профилактике ВТЭО значительно меньше, чем у АВК и НПОАК, тем не менее если соотнести предполагаемую пользу и возможный риск, то у некоторых больных назначение АСК может оказаться вполне оправданным. *Европейское общество кардиологов считает, что для тех пациентов, которые отказываются принимать или не могут переносить любую форму оральных антикоагулянтов, можно предусмотреть прием АСК с целью длительной вторичной профилактики ВТЭО* [2]. Американское общество торакальных терапевтов также признает возможность приема АСК с целью вторичной профилактики ВТЭО при

отсутствии противопоказаний теми больными с неспровоцированным проксимальным ТТВ, кто прекратил прием антикоагулянтной терапии [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичная профилактика ВТЭО остается достаточно сложной проблемой как для врача, так и для пациента. Риск возникновения повторных ВТЭО высок, особенно у лиц с неспровоцированным ТТВ/ТЭЛА. Пероральные антикоагулянты (АВК и НПОАК) эффективно снижают частоту рецидивов ВТЭО в процессе приема. Вместе с тем польза от продолжительной антикоагулянтной терапии очевидна не для всех пациентов. Следует комплексно оценивать риски рецидива ВТЭО и возможных геморрагических осложнений и делать это регулярно при принятии решения о пролонгации антикоагулянтной терапии. До недавнего времени АВК были практически единственными препаратами, применяемыми в целях вторичной профилактики ВТЭО. НПОАК также показали свою эффективность и безопасность при длительном приеме, однако они еще недостаточно хорошо изучены у определенных категорий больных с ВТЭО, но, как ожидается, показания к их применению будут постепенно расширяться. Трудно говорить о преимуществах того или иного антикоагулянтного препарата, т. к. проведено очень мало прямых сравнительных исследований, и вполне разумен подход, рекомендующий прием такого же антикоагулянта для продолжительной терапии, который оказался эффективным в острый период лечения ТТВ/ТЭЛА. НПОАК обладают известными достоинствами, облегчающими их длительное применение, в сравнении с АВК и ГНМВ. Назначение АСК также может оказаться вполне оправданным у лиц, не рассматривающих возможность приема любых пероральных антикоагулянтных препаратов.



ИСТОЧНИКИ

- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Guidelines (9th Edition). *Chest*, 2012, 141(Suppl): 419-494.
- Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2014, 35: 3033-80.
- Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.*, 2002, 88: 407-14.
- Kearon C. National history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107(1): 22-130.
- Boutitie F, Pinede L, Schulman S et al. Influence of preceding duration of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*, 2011, 342: d3036.
- Baglin T, Loddington R, Brown K. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*, 2003, 362: 523-26.
- Iorio A, Kearon C, Filippucci E et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2010, 170(19): 1710-16.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17): 3078-3083.
- Pinede, Ninet J, Duhaut P et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*, 2001, 103: 2453-60.
- Grifoni S, Vanni S, Magazzini S et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med*, 2006, 166(19): 2151-56.
- Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336: 393-8.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340: 901-7.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C. et al. D-dimer testing to determine the duration of oral anticoagulant therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355: 1780-9.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348: 1425-34.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368(8): 709-718.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 699-708.
- Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*, 2000, 355: 1295-1302.
- Grady D, Wenger NK, Herrington D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*, 2000, 132: 689-96.
- The ESPS 2 Group. European Stroke Prevention Study 2. Efficacy and safety data. Secondary endpoints. *J Neurol Sci*, 1997, 151: S27-S37.
- 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.
- Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366: 1959-67.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al. Low-dose aspirin for preventing the recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*, 2012, 367: 1979-1987.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.

РОЛЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е.А. МЕРШИНА, к.м.н., В.Е. СЕНИЦЫН, д.м.н., профессор

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва

В статье дается краткий обзор диагностического алгоритма и возможностей разных методов визуализации в диагностике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Упоминаются особенности визуализации при ХТЭЛГ и идиопатической легочной гипертензии. Приводятся результаты сравнительных исследований диагностической точности мультиспиральной компьютерной томографии, вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии, рентгеноконтрастной ангиографии, сравнительная характеристика методов. Уделяется внимание новой методике двухэнергетической компьютерной томографии в диагностике ХТЭЛГ и определении показаний к оперативному лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легочная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ангиопульмонография, двухэнергетическая компьютерная томография, дефекты перфузии, тромбэндартерэктомия из легочной артерии

Легочная гипертензия (ЛГ) — это состояние, которое сопровождает целый ряд заболеваний и характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1]. В норме среднее ДЛА (СрДЛА) не должно превышать 35 мм рт. ст., однако для пожилых пациентов СрДЛА в пределах 40 и даже 45 мм рт. ст. может считаться нормальным. При повышении ДЛА более 60 мм рт. ст. говорят о высокой ЛГ; это состояние всегда сопровождается значительной перегрузкой правых (а в некоторых случаях — и левых) отделов сердца, выраженной клинической симптоматикой и приводит к формированию хронического легочного сердца.

Клинические проявления ЛГ неспецифичны и в большой степени зависят от патогенеза ее развития. Характерны одышка, снижение толерантности к физической нагрузке; при развитии правожелудочковой сердечной недостаточности присоединяются отеки. ЛГ может являться как самостоятельный патологический процесс или быть следствием некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Причинами повышения ДЛА могут быть заболевания сердца (врожденные и приобретенные пороки, сердечная недостаточность), хронические заболевания легких, васкулиты, пребывание в высокогорной местности, хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ), воздействие лекарственных средств и многие другие. Ошибочная диагностика причин ЛГ остается проблемой, т. к. диагноз ЛГ зачастую ставится на

основании данных эхокардиографии или традиционной рентгенографии органов грудной клетки без применения адекватного диагностического алгоритма. Диагностика и лечение ЛГ должны проводиться в экспертных центрах, чтобы избежать ошибочного диагноза и некорректной терапии [2].

Высокая ЛГ (как первичная, так и вторичная) рентгенологически проявляется резким расширением легочного ствола и легочных артерий (ЛА) эластического и эластомышечного типа (вплоть до сегментарных) и сужением мелких артерий мышечного типа, что проявляется обеднением периферического сосудистого рисунка легких при рентгенографии и компьютерной томографии (КТ). На рентгенограммах появляется дополнительная дуга по левому контуру срединной тени — выпуклость легочного сегмента, могут определяться симптомы «скачка калибра» и «ампутации корней». Таким образом, при рентгенографии грудной клетки можно судить о наличии высокой ЛГ у пациента, но нельзя определить ее происхождение [3].

Ключевую роль в дифференциальной диагностике причин хронической ЛГ на сегодняшний день играют томографические методы, которые могут давать не только анатомическую, но и функциональную информацию. Так, оценить перфузию легких можно, выполняя мультиспиральную КТ (МСКТ) с режимом двухэнергетического сканирования, а рассчитать внутрисердечный сброс крови можно при использовании фазово-контрастной методики магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Идиопатическая ЛГ (ИЛГ) — заболевание с неустановленной этиологией, проявляющееся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и ДЛА. Развивается в молодом возрасте, чаще у женщин; плохо поддается лекарственной терапии. Прогноз при данной патологии — крайне неблаго-

приятный, единственным эффективным методом лечения может считаться пересадка комплекса «сердце — легкие». ИЛГ — диагноз исключения, верифицировать который можно только с помощью биопсии легкого.

Основной задачей рентгенолога при обследовании пациента с подозрением на ИЛГ является исключение возможных причин развития вторичной ЛГ, в первую очередь потенциально курательных — врожденных пороков сердца [4] и ХТЭЛГ. Большое внимание должно быть направлено на раннюю диагностику именно этих патологических состояний, чтобы можно было выявить кандидатов на хирургическое вмешательство.

ХТЭЛГ вызывается хронической обструкцией ветвей ЛА после однократной или повторной эмболии тромбами с последующей их организацией [5]. Раньше ХТЭЛГ считали редкой патологией (0,1–0,5%), но в настоящее время благодаря развитию современных методов визуализации ее диагностируют все чаще — в 0,5–8,8% случаев после эпизода острой тромбозии ЛА (ТЭЛА) [6–9]. В типичном случае у пациентов, переживших острый период ТЭЛА, происходит полное рассасывание эмболов за счет фибринолиза с восстановлением сосудистого русла легких. Однако у 0,1–0,4% таких пациентов вместо полной резорбции происходит организация эмбола в просвете ЛА. Вероятно, этому способствуют аномалии систем гемостаза и фибринолиза, а также повторные эпизоды ТЭЛА [10]. Обычно между эпизодом ТЭЛА и появлением симптоматики проходит от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако у 63% пациентов с ХТЭЛГ в анамнезе нет указания на наличие эпизода ТЭЛА [9]. У таких пациентов нарастающая одышка, быстрая утомляемость и усталость являются основными симптомами, но клиническое течение болезни неотличимо от течения других форм тяжелой ЛГ, особенно ИЛГ. Поэтому

дифференциация этих двух форм только по клиническим проявлениям невозможна [8].

Повышение ДЛА при ХТЭЛГ обусловлено как непосредственным сужением крупных артерий малого круга кровообращения протяженными тромбами, так и изменениями в мелких артериях малого круга кровообращения. В артериях, расположенных дистальнее места обструкции, снижается скорость кровотока и развиваются тромбозы; в мелких артериях непораженных областей вследствие увеличения объема кровотока могут развиваться вазоспастические, воспалительные и фибротические изменения [9, 10].

Гистопатологические находки тоже недостаточны для различия ХТЭЛГ и ИЛГ. Было продемонстрировано, что изменения мелких сосудов неотличимы при этих заболеваниях. Тромбозы *in situ* — хорошо известные осложнения у пациентов с высокой ЛГ и другой этиологии. Но в отличие от других причин ЛГ, таких как левожелудочковая недостаточность, заболевания легких и/или гипоксемия, которые несложно диагностировать, проводить дифференциальный диагноз этих двух форм сложнее [11, 12].

Степень выраженности ЛГ зависит от степени обструкции сосудистого дерева и выраженности ремоделирования дистальных непораженных сегментов. Пациенты с ХТЭЛГ могут жаловаться на нарастающую одышку на выдохе, кровохарканье и/или признаки правожелудочковой недостаточности, включая усталость, сердцебиения, синкопы или отеки после единичного или повторных эпизодов тромбоэмболии. Перед тем как у пациента появляются данные жалобы, проходит определенный период времени («период мнимого благополучия») [13].

Роль инструментальных методов диагностики у пациентов с ХТЭЛГ велика. Основным методом визуализации артериального русла лег-

ких для диагностики ХТЭЛГ долгие годы оставалась селективная ангиопульмонография. С ее помощью можно также оценивать и гемодинамические параметры, такие как ДЛА и ЛСС. Основными ангиографическими признаками ХТЭЛГ являются сужение и «обрывы» сосудов как результат полной окклюзии соответствующей ветви ЛА.

Для оценки перфузии легких применяют вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, которая благодаря своей высокой чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата выступает в качестве скринингового метода исследования. В то же время ее специфичность остается низкой [14].

В последние годы все большую роль в обследовании пациентов с ХТЭЛГ играет КТ-ангиопульмонография (КТА). Воспроизводимость результатов КТА оказалась выше, чем ангиопульмонографии и вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии [15, 16]. По данным А. Reichelt [16], чувствительность и специфичность метода в выявлении поражений долевых ветвей составляют 98,3 и 94,8% соответственно, а в визуализации изменений в сегментарных артериях — 94,1 и 92,9% соответственно. В исследовании S. Ley [15] чувствительность и специфичность КТА в выявлении изменений долевых и сегментарных артерий составили 100 и 100% соответственно, а также 100 и 99% соответственно. При этом те же диагностические показатели дигитальной субтракционной ангиографии (ДСА) были намного ниже — 65,7 и 100% соответственно в визуализации поражений долевых артерий, 75,8 и 100% соответственно — в визуализации поражений сегментарных артерий. Таким образом, именно КТА является наиболее точным методом оценки сосудистого русла легких у пациентов с ХТЭЛГ. Рекомендуется использовать этот метод не только для уточнения диагноза у пациентов с

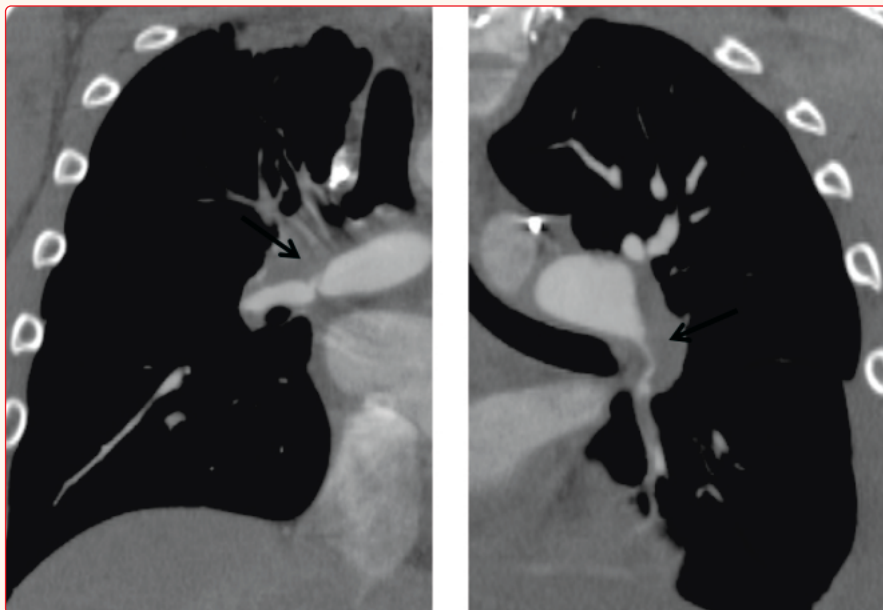
подозрением на ХТЭЛГ, но и с целью предоперационной оценки таких пациентов [14, 15].

Другим методом визуальной диагностики при оценке ХТЭЛГ является МРТ. Внедрение высокоградиентных методик значительно улучшило качество изображения при выполнении МРТ, что позволяет использовать метод в дооперационной оценке пациентов с ХТЭЛГ. Кроме того, МРТ дает представление о функции сердца, с высокой точностью регистрируя параметры центральной гемодинамики. В частности, метод позволяет оценивать гемодинамические параметры правого желудочка (ПЖ) и скорость кровотока в ЛА [17–19]. Уменьшение сердечного выброса ПЖ, увеличение конечного диастолического объема ПЖ ассоциируются с плохим прогнозом.

По последним рекомендациям [2], после положительного V/Q теста для детальной оценки

легочных сосудов может использоваться селективная ангиография или КТА. С помощью КТА на современных мультиспиральных компьютерных томографах можно получить качественные изображения артериального русла легких вплоть до субсегментарных артерий, визуализировать стенку сосудов и тромботические массы, оценить изменения в паренхиме легких, измерить размеры камер сердца и оценить толщину миокарда. Одно из преимуществ МСКТ — возможность оценки легочной паренхимы [17]. Такие изменения паренхимы, как рубцовые — после предшествующих инфарктных пневмоний — и мозаичная перфузия, помогают в дифференцировке ХТЭЛГ от других причин ЛГ [15, 17]. Преимущество селективной ангиопульмонографии — возможность оценки СрДЛА и ЛСС во время катетеризации правых отделов. Обе методики ангиопульмоно-

РИСУНОК 1. ДЭКТ. Мультипланарные реконструкции в коронарной проекции



Пристеночные реканализованные тромбы в правой ЛА с распространением на верхнедолевую ветвь (стрелка) и в левой ЛА с распространением на нижнедолевую ветвь (слева)

ТАБЛИЦА 1. Методы, используемые в диагностике ХТЭЛГ

Метод	Преимущества	Недостатки
Сцинтиграфия легких	Высокая чувствительность (более 95%) Отрицательный результат исключает ХТЭЛГ Лучевая нагрузка меньше по сравнению с МСКТ	Низкая специфичность (менее 90%) — может быть промежуточный результат, который не сможет исключить наличие ХТЭЛГ Метод не дает четкой оценки обструкции сосуда
Интервенционная легочная ангиография	Можно сочетать с выполнением катетеризации правых отделов сердца для получения информации о гемодинамике (СрдЛА, легочное сосудистое сопротивление, значения сатурации венозной крови)	Интервенционное вмешательство
КТА	Неинвазивное исследование Высокое пространственное разрешение Возможность трехмерной реконструкции сосудистого русла Информация о толщине сосудистой стенки и окружающих структурах Визуализация бронхиальных артериальных коллатералей, «мозаичной перфузии» Дешевле, чем интервенционное вмешательство	Сложности диагностики микрососудистого поражения Недооценка выраженности тромботических наложений
МРТ	Неинвазивность Отсутствие лучевой нагрузки МР-ангиопульмонография с контрастированием имеет чувствительность, примерно равную КТА Морфологическая, функциональная и анатомическая оценка сердца и малого круга кровообращения С помощью фазово-контрастной МРТ можно определить сердечный выброс, пиковую скорость кровотока в ЛА	Трудоемкость Центры диагностики экспертного класса

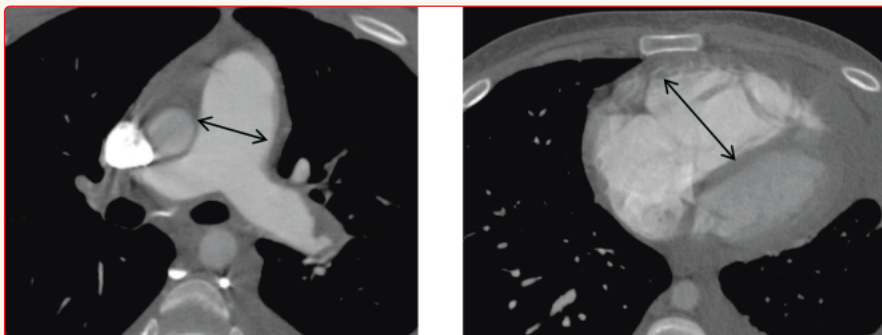
графии основаны на применении ионизирующей радиации и йод-содержащих контрастных средств.

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика различных методов визуализации в диагностике ХТЭЛГ.

Для оптимального контрастирования ЛА при КТА используются методики отслежива-

ния болюса: сканирование начинается автоматически либо по команде оператора после достижения порогового уровня контрастного усиления в триггерной зоне (стволе ЛА). Для улучшения качества изображений (особенно сегментарных ветвей ЛА) предложено делать КТА при синхронизации с электрокардиограммой (ЭКГ), чтобы уменьшить возможные арте-

РИСУНОК 2. Поперечные срезы КТ-ангиопульмонографии



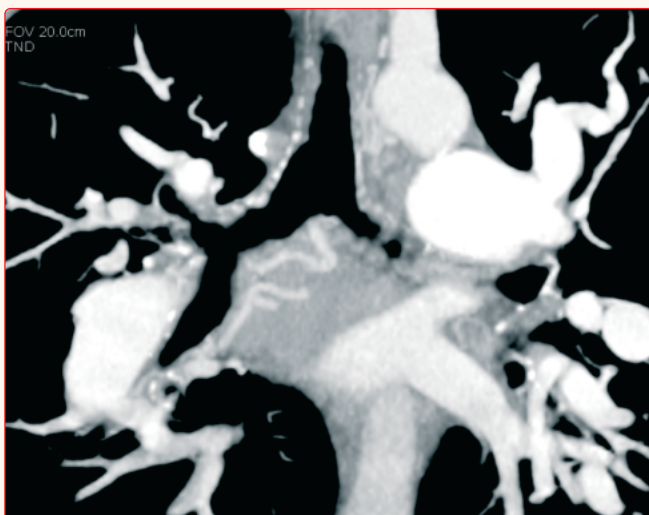
*Признаки легочной гипертензии: расширение ЛА (ЛА : восходящая аорта > 1:1),
увеличение правых отделов сердца (ПЖ:ЛЖ > 1:1)*

факты от пульсации сердца и крови в артериях. Была показана высокая диагностическая точность КТА, синхронизированной с ЭКГ [15]. Наглядно представить результаты исследования помогают трехмерные реконструкции сосудистого дерева легких [20]. Типичные признаки ХТЭЛГ при проведении КТА следующие:

1. Дефекты контрастирования ЛА (рис. 1).

Тромбы выглядят как пристеночные дефекты контрастирования (с гладкими контурами) или внутрипросветные дефекты контрастирования по типу «паутины» (реканализированные тромбы). У небольшого количества пациентов можно выявить тромбы с признаками кальцификации.

РИСУНОК 3. Корональная реконструкция КТ-ангиопульмонографии



Расширенные и извитые бронхиальные артерии (показаны стрелкой)

2. Стенозы и окклюзии легочных артерий, в т. ч. сегментарных и субсегментарных.

Могут определяться пре- и постстенотические расширения сосудов, иногда вплоть до аневризматических.

3. Признаки ЛГ и перегрузки правых отделов сердца: расширение ствола ЛА и ее ветвей, обеднение периферического кровотока, дилатация и/или гипертрофия ПЖ (*рис. 2*).

О повышении ДЛА можно говорить с большой долей вероятности, когда размер ствола ЛА превышает 29 мм, а отношение его диаметра к диаметру аорты больше 1:1. Расширение сегментарных артерий, при котором их калибр по отношению к калибру сопровождающих бронхов превышает 1,25, также позволяет предположить наличие ЛГ. При расширении ПЖ соотношение диаметров правого и левого (ЛЖ) желудочков составляет более 1:1, а также отмечается выбухание межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ. Данные признаки могут быть выявлены даже при выполнении исследования без синхронизации с ЭКГ [20]. Расширение ПЖ может сопровождаться расширением кольца трехстворчатого клапана и, как следствие, развитием трикуспидальной недостаточности, для которой характерно контрастирование печеночных вен при проведении КТА.

4. Признаки коллатерального кровотока — расширенные и извитые бронхиальные артерии (*рис. 3*).

Развитие системной гипертаскуляризации является неспецифическим ответом на такие стимулы, как снижение артериального кровотока, гипоксемия, фиброз и хроническое воспаление. В норме кровотоки по бронхиальным артериям составляет 1—2% от всего объема сердечного выброса, у пациентов же с ХТЭЛГ он может достигать 30%.

5. «Мозаичная перфузия» легких, клиновидные дефекты перфузии на йодных картах при двухэнергетической КТА (*рис. 4*).

Патологические изменения паренхимы легких, включающие неравномерную пневматизацию («мозаичная перфузия») и участки инфарктов легкого, неспецифичны и могут свидетельствовать в пользу ХТЭЛГ только при наличии соответствующей клинической картины.

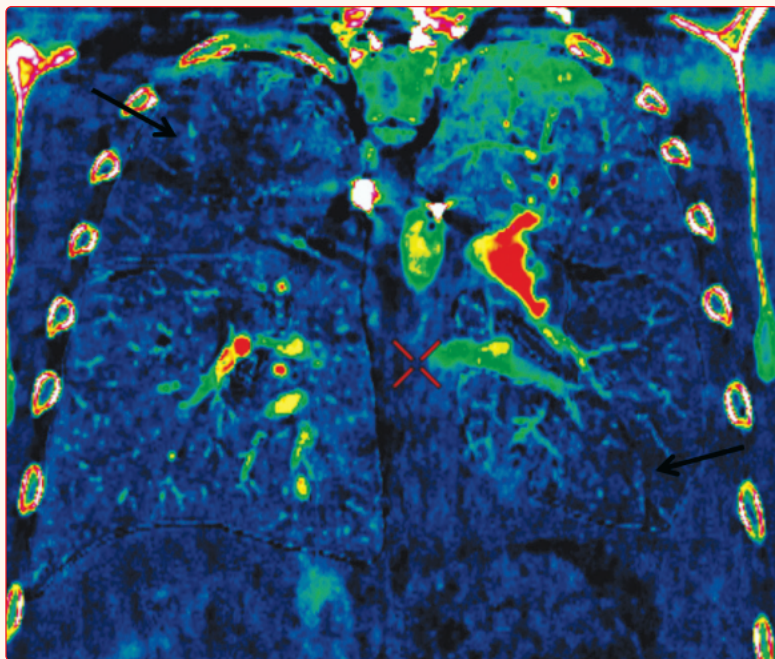
По результатам КТА неравномерная пневматизация легочной ткани, участки инфарктов, расширение бронхиальных артерий и коллатеральных ветвей свидетельствуют в пользу ХТЭЛГ. По данным M. Remy-Jardin [21], расширение бронхиальных артерий и коллатералей наблюдается у 73% пациентов, страдающих ХТЭЛГ, и только у 14% пациентов с ИЛГ.

Выполнение КТА позволяет также исключить другие причины обструкции ЛА, такие как фиброзирующий медиастинит, новообразование средостения и саркому [22].

В последние годы благодаря появлению и развитию современной методики двухэнергетической КТ (ДЭКТ) появилась возможность одновременной оценки изменений сосудистого русла легких и легочной перфузии. Эта методика позволяет дополнительно оценить распределение контрастного препарата в паренхиме легких при помощи построения йодных карт перфузии. В исследовании T. Nakazawa [23] отмечается, что результаты ДЭКТ в оценке перфузии легких сопоставимы с данными сцинтиграфии — чувствительность ДЭКТ в визуализации дефектов перфузии составляет 96%, специфичность — 76%. При этом возможность одновременной оценки сосудистого русла легких и перфузии легочной ткани с помощью ДЭКТ обладает большей точностью в диагностике ХТЭЛГ, чем сцинтиграфия легких [23].

Была получена хорошая корреляция данных перфузионных изображений с участками «мозаичной перфузии» легких. Поскольку «мозаичная перфузия» может встречаться при инфилтративных заболеваниях легких, характер перфузии легочной паренхимы позволяет

РИСУНОК 4. ДЭКТ. Перфузионная (йодная) карта в коронарной проекции



Дефекты перфузии легких (темно-синие и черные участки, отмеченные стрелками) в бассейнах кровоснабжения стенозированных ЛА

отличить ХТЭЛГ от другой патологии легких. ДЭКТ позволяет дифференцировать дефекты сосудистого происхождения (с высоким содержанием йода в областях «матового стекла») от дефектов, возникших вторично по отношению к бронхиоло-альвеолярному заболеванию.

Наибольший практический интерес использования ДЭКТ в оценке ХТЭЛГ вызван необходимостью сопоставления дефектов перфузии и степени окклюзии ЛА. Используя порог 20 HU для того, чтобы дифференцировать участки сниженного кровотока от полного его отсутствия при окклюзии проксимальных артерий, E. Noe et al. [24] продемонстрировали, что в 64% сегментов легочной паренхимы, соответствующих окклюзированным артериям, определялась перфузия. Данные участки несоответствия авторы объясняют наличием коллатерального кровоснабжения. Результаты этого

исследования демонстрируют отсутствие взаимосвязи между данными ДЭКТ и индексом обструкции ЛА, а также уровнями ДЛА и ЛСС.

Соответствие или несоответствие дефектов перфузии локализации окклюзионно-стенотического поражения ЛА — один из важнейших вопросов при принятии решения об оперативном лечении таких пациентов [24, 25]. У пациентов с множественными дефектами перфузии легких вне бассейнов окклюзированных артерий оперативное лечение, скорее всего, будет малоэффективным вследствие необратимых изменений периферического артериального сосудистого русла. Определение критериев операбельности требует от современных методов лучевой диагностики высокой точности и информативности [12].

Тромбэндартерэктомия из ЛА — эффективный метод хирургического лечения пациентов

с ХТЭЛГ, устойчивой к медикаментозной терапии [26], в настоящее время считается методом выбора в лечении ХТЭЛГ. Требуется тщательный отбор пациентов, для которых данное вмешательство будет наиболее эффективным и безопасным [27], в 10–50% случаев оперативное лечение оказывается технически невозможным [12]. Операция тромбэндартерэктомии из ЛА — хирургический способ удаления тромбоэмболического материала из просвета артерий. Операбельность пациентов определяется в каждом центре по своим критериям. Хирургическое лечение эффективно, когда тромбоэмболическое поражение имеет более проксимальный характер, поражено около 60% легочного русла, при этом субсегментарные и более мелкие ветви остаются интактными; длительность заболевания не превышает 3-х лет от момента массивной ТЭЛА, а дефекты перфузии легких соответствуют бассейнам пораженных артерий [24]. ЛСС и СрДЛА можно определить во время катетеризации правых отделов сердца. Операция существенно уменьшает ЛСС и имеет высокие значения долгосрочной выживаемости. Результаты многоцентрового (25 центров, 679 пациентов) исследования показывают, что операция легочной эндартерэктомии сопровождается низкой госпитальной летальностью (<5%) и улучшением гемодинамики [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный диагностический алгоритм ХТЭЛГ начинается с проведения вентилационно-перфузионной сцинтиграфии для выявления дефектов перфузии легких. При выявлении дефектов перфузии для детальной оценки легочных сосудов может использоваться селективная ангиография или КТА. КТА играет важную роль в дифференциальной диагностике причин хронической ЛГ и определении дальнейшей тактики лечения пациентов.

Для планирования хирургического вмешательства (тромбэндартерэктомии) у пациентов с ХТЭЛГ крайне важно установить точную локализацию тромбов, степень стенотического поражения ЛА (вплоть до сегментарного уровня) и оценить перфузию всех легочных сегментов. У пациентов с множественными дефектами перфузии легких, локализуемыми вне бассейнов окклюзированных крупных артерий, оперативное лечение, скорее всего, будет малоэффективным вследствие необратимых изменений периферического артериального сосудистого русла. Одновременно определить изменения сосудистого русла и перфузии легких можно, выполняя МСКТ с режимом двухэнергетического сканирования.



ИСТОЧНИКИ

1. Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. Диагностика и лечение. *Сердечная недостаточность*, 2002, 3(3): 138–143.
2. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grunig E, Hoeper MM et al. Updated recommendations of the Cologne Consensus Conference on pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 2011, 152: 1–60.
3. Коробкова И.З., Лазуткина В.К. Традиционное рентгенологическое исследование в диагностике

сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Руководство по кардиологии в 4-х тт. / под ред. Чазова Е.И. М.: Практика, 2014: 407–480.

4. Дземешкевич С.Л., Синицын В.Е., Королев С.В., Мершина Е.А. и др. Септальные дефекты у взрослых: современная диагностика и лечебная тактика. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2001, 2: 40–45.
5. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur. Respir. Rev.*, 2012, 21(123): 32–39.

6. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*, 2010, 95: 970-975.
7. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb. Res.*, 2010, 125: 202-205.
8. Dentali F, Donadini M, Gianni M et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb. Res.*, 2009, 124 (3): 256-258.
9. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2236-2238.
10. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2011, 2: 199-203.
11. Berger G, Azzam ZS, Hardak E, Tavor Y, Yigla M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: can we be certain? *Isr Med Assoc J*, 2011, 13(2): 106-110.
12. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2006, 3: 608-614.
13. Auger WR, Kim NH, Trow TK. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 2010, 31: 741-758.
14. Mehta S, Helmersen D, Provencher S et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can. Respir. J.*, 2010, 17(6): 301-334.
15. Ley S, Ley-Zapozorhan J, Pitton MB et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol.*, 2012, 22: 607-616.
16. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur. J. Radiol.*, 2009, 71: 49-54.
17. Яблонский П.К., Павлушков Е.В., Федорова Т.А., Головин В.Н. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*, 2009, 2(48): 52-59.
18. Kreitner K-F, Ley S, Kauczor H-U, Kalden P et al. Assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension by three-dimensional contrast-enhanced MR angiography: comparison with selective intraarterial DSA. *Rofo*, 2000, 172: 1-6.
19. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics*, 2002, 22: 651-671.
20. Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiographics*, 2009, 29: 31-53.
21. Remy-Jardin M, Duhamel A, Deken V, Bouaziz N et al. Systemic collateral supply in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension: assessment with multidetector row helical CT angiography. *Radiology*, 2005, 235: 274-281.
22. Kaplinsky EJ, Favaloro RR, Pombo G et al. Primary pulmonary artery sarcoma resembling chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2000, 16: 1202-1204.
23. Nakazawa T, Watanabe Y, Hori Y et al. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 2011, 35(5): 590-595.
24. Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J et al. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *Am. J. Roentgenol.* 2011, 196(3): 524-532.
25. Мершина Е.А., Синицын В.Е., Плотнокова М.Л. и соавт. Применение двухэнергетической компьютерно-ангиопульмонографии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до и после тромбэндартерэктомии из легочной артерии. *Вестник рентгенологии и радиологии*, 2013, 2(13): 27-31.
26. Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(115): 64-67.
27. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C et al. Predictors of Outcome in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 2007, 115: 2153-2158.
28. Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with CTEPH: results from an international prospective registry. *J. of Cardiothoracic Surg*, 2011, 141(3): 702-710.

ДЛИТЕЛЬНАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: КАК ВЫБРАТЬ БОЛЬНОГО?

А.Л. КОМАРОВ, д.м.н.

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Обзор посвящен актуальным вопросам антитромботической терапии больных, перенесших острый коронарный синдром. Обсуждаются эффективность и безопасность длительного назначения антикоагулянтов (как варфарина, так и новых антикоагулянтов) в дополнение к стандартному антитромбоцитарному лечению. Особое внимание уделяется ривароксабану, показания к назначению низкой дозы которого зарегистрированы для профилактики сосудистой смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением маркеров повреждения миокарда. Обсуждаются клинические характеристики больных, подходящих для такого лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, антикоагулянтное лечение, варфарин, ривароксабан

Острые коронарные синдромы (ОКС) с подъемом или без подъема сегмента ST на ЭКГ являются одной из главных причин госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире [1–7]. Еще в 1980-е гг. было показано, что большинство обострений ИБС связано с частичным или полным перекрытием просвета коронарной артерии тромбом, формирующимся на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки [8–10]. Соответственно, максимально быстрое восстановление просвета артерии и предотвращение дальнейшего тромбообразования являются ключевыми моментами лечения большинства случаев ОКС — как с подъемом, так и без подъема сегмента ST. Активное внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), совершенствование техники его выполнения, появление и последующее постоянное улучшение коронарных стен-

тов и, наконец, оптимизация стандартов оказания медицинской помощи позволили существенно снизить смертность от ОКС. Так, например, в США данный показатель снизился почти на 60% за период с 1970 по 2000 г. [11].

Естественно, что подобное улучшение исходов связано не только с механическим восстановлением проходимости коронарной артерии, но и с агрессивным антитромботическим лечением, назначение которого является патогенетически обоснованным не только при инвазивной, но и при консервативной тактике ведения ОКС. В течение многих лет стандартом такого лечения является комбинация двух антиагрегантных препаратов, включающая аспирин и блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [1–7]. Первоначально вместе с аспирином использовался тиклопидин, на смену которому пришел более безопасный клопидогрел, а затем — более активные и быстродейст-

вующие препараты (тикагрелор и празугрел), применение которых считается предпочтительным в ряде клинических ситуаций высокого риска, в первую очередь связанных с выполнением неотложных ЧКВ [6, 7].

Одними из наиболее сильных антиагрегантов считаются блокаторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, начало использования которых в 1990-х гг. ознаменовалось существенным уменьшением частоты ишемических исходов. Однако большая часть исследований с этими препаратами была выполнена до наступления эпохи «двойной антитромбоцитарной терапии» (ДАТТ), и в настоящее время из-за опасности кровотечений их назначение вместе с аспирином и блокатором рецепторов P2Y₁₂ чаще всего рекомендуется при возникновении тромботических осложнений ЧКВ или высоком риске их развития.

Вообще, создается впечатление, что более активная блокада тромбоцитарного звена гемостаза за счет добавления третьего антиагреганта, особенно на длительный срок, вряд ли целесообразна. Так, в исследовании TRACER [12] назначение после ОКС блокатора тромбоцитарного рецептора PAR1 ворапаксара вместе с аспирином и клопидогрелом не принесло дополнительной пользы в отношении профилактики ишемических событий, но сопровождалось существенным ростом числа крупных кровотечений. Особенно драматичным оказалось более чем трехкратное повышение относительного риска наиболее опасных кровотечений внутримозговой локализации.

Более обоснованным представляется усиление терапии за счет одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза. Данное положение исходит из патогенеза ОКС, связанного с активацией каскада коагуляции при контакте содержимого поврежденной бляшки, богатого тканевым фактором, с протекающей кровью [8–10]. Дейст-

вительно, кратковременное назначение парентеральных антикоагулянтов оказалось вполне успешным в остром периоде ОКС, характеризующемся максимальной интенсивностью внутрикоронарного тромбообразования. Еще в начале 1990-х гг. было показано, что добавление гепарина к аспирину у больных нестабильной стенокардией снижает ближайший риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти более чем на 50% [13–15]. В настоящее время парентеральные антикоагулянты являются стандартным компонентом консервативного и внутрисосудистого инвазивного лечения ОКС [1, 2–7]. Рекомендуемая продолжительность антикоагуляции в острую фазу болезни невелика. Для больных ОКС с подъемом сегмента ST она составляет восемь дней (либо короче при ранней выписке из стационара или успешно выполненном ЧКВ). При ОКС без подъема сегмента ST период лечения также ограничивается выполнением ЧКВ или пребыванием в стационаре, необходимым для стабилизации состояния (при консервативной тактике лечения).

К сожалению, несмотря на широкое внедрение ранних ЧКВ и применение новых мощных антитромбоцитарных препаратов, риск смерти и повторных сердечно-сосудистых событий у больных, переживших ОКС, достаточно долго остается высоким. Так, в наблюдательном проекте PROSPECT [16], включившем 697 больных ОКС, подвергнутых успешной ЧКВ «целевого» сосуда, частота повторных коронарных осложнений за три года наблюдения превысила 20%. По данным одного из наиболее крупных исследований — PLATO (n = 18,624) [17], суммарная частота ишемических событий в течение года после перенесенного ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST достигла 11,7% и 9,8% в группах больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, включающую соответственно клопидог-

рел или тикагрелор. Следует подчеркнуть, что исследование PLATO выглядело практически безупречно в отношении всех современных стандартов лечения ОКС. Так, все больные получали парентеральный антикоагулянт, 97% — длительную двойную антитромбоцитарную терапию, 89% — бета-блокаторы и статины, 26% — блокаторы гликопротеина IIb/IIIa, а раннее ЧКВ было выполнено в 61% случаев.

Одна из возможных причин относительно высокой частоты развития повторных ОКС заключается в сохранении внутрисосудистой активации свертывания крови на поверхности поврежденной атеромы, заживление которой происходит существенно позже по сравнению с исходной клинической стабилизацией болезни. Косвенным подтверждением этого является высокий уровень лабораторных маркеров тромбинемии (фрагмент протромбина 1+2, D-димер и т. д.), отмечающийся в течение ближайшего года после эпизода ИМ или нестабильной стенокардии [18, 19]. Повышенное содержание в крови данных маркеров, в частности D-димера, некоторые авторы склонны считать даже более сильным предиктором тромботических осложнений, чем «классические» клинические и биохимические факторы риска [20—22].

Обсуждаемые маркеры отражают заинтересованность целого ряда систем: свертывания крови, фибринолиза, воспаления и т. д. объединенных между собой множеством положительных обратных связей. Можно предположить, что высвобождение из места повреждения сосуда и последующая диссеминация в кровотоке факторов воспаления, лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, различных матриксных металлопротеиназ и, самое главное — тромбина, являющегося активатором тромбоцитов и мощнейшим фактором роста гладкомышечных и эндотелиальных клеток, служат причиной распространения и прогрессирова-

ния атеросклеротического процесса. Возможно, именно поэтому в половине случаев повторные обострения болезни возникают в сегментах коронарных артерий, не имеющих отношения к исходному эпизоду ОКС [16].

Таким образом, в качестве перспективного направления антитромботической терапии у больных, переживших ОКС, можно рассматривать продленное назначение антикоагулянтов в дополнение к антитромбоцитарному лечению. Одним из первых исследований, продемонстрировавших пользу такого подхода, было FRISC II [24], в котором продление терапии эноксапарином до 90 дней в подгруппе больных нестабильной стенокардией, леченых консервативно, снижало частоту смерти и инфаркта миокарда на 29%. Заметим, однако, что в большинстве других исследований, особенно подразумевавших раннее инвазивное лечение, удлинение парентеральной антикоагуляции не приводило к снижению частоты ишемических событий, но повышало риск развития серьезных кровотечений.

Вероятно, больше перспектив имеется у длительной терапии пероральными антикоагулянтами. На сегодняшний день наибольший опыт накоплен в отношении антагонистов витамина К (ABK) [25, 26]. Не вызывает сомнений, что данные препараты (прежде всего варфарин) не уступают аспирину в способности предотвращать повторные коронарные осложнения у больных ИБС. Более того, при высоких значениях МНО монотерапия ABK даже превосходит монотерапию аспирином. Комбинация аспирина и ABK лучше монотерапии аспирином и, возможно, сопоставима со стандартной ДАТТ в отношении профилактики повторных коронарных осложнений после ОКС.

Вполне обнадеживающим был опыт использования после ОКС одного из первых представителей нового поколения пероральных антикоагулянтов (НОАК) — ксимелагатрана. Как

показало исследование ESTEEM, 2003 г. [27], длительное лечение ксимелагратраном в дополнение к аспирину, начатое через 14 дней от момента ОКС, ассоциировалось с уменьшением на 24% частоты первичной конечной точки, включавшей смерть, ИМ и повторные эпизоды тяжелой ишемии миокарда. Достоверного увеличения риска крупных кровотечений при этом не отмечалось. Таким образом, исследование с ксимелагратраном имело позитивный результат, однако препарат в 2006 г. был отозван с рынка из-за обнаруженного токсического влияния на печень [28].

Следует подчеркнуть, что обсуждавшиеся выше испытания, продемонстрировавшие эффективность и приемлемую безопасность продолженной антикоагуляции, проводились до получения доказательств эффективности ДАТТ и ранней ЧКВ у больных с ОКС. Естественно, что назначение антикоагулянта на фоне подобного более агрессивного лечения сопряжено со значительно большим количеством проблем.

Результаты клинических регистров, выполненных в скандинавских странах, показали, что добавление АВК к двойному антиагрегантному лечению не снижало смертность, в т. ч. от ишемических событий, и приводило к почти четырехкратному увеличению относительно риска крупных кровотечений [29–31]. В связи с этим совместное назначение АВК с одним и тем более двумя антитромбоцитарными препаратами у больных, перенесших ОКС и/или подвергнутых ЧКВ, не рекомендуется, за исключением абсолютных показаний, связанных с фибрилляцией предсердий (ФП), внутрисердечным тромбозом, недавней венозной тромбоземболией (ВТЭО) и т. д.

Появление НОАК, более удобных в сравнении с АВК и потенциально более безопасных в отношении кровотечений, в первую очередь внутрисердечных, оживило интерес к длительной антикоагуляции после ОКС. Возможности

такого лечения были изучены со всеми современными НОАК: дабигатраном, апиксабаном и ривароксабаном. Подавляющее большинство (75–98%) больных в этих исследованиях получали ДАТТ, не менее половины были подвергнуты ЧКВ в связи с индексным событием.

Результаты двух исследований — REDEEM (с дабигатраном) [32] и APPRAISE-2 (с апиксабаном) [33] оказались негативными из-за недопустимого увеличения риска кровотечений и отсутствия значимого влияния на ишемические исходы. В исследовании 2-й фазы с ривароксабаном (ATLAS ACS TIMI 46) [34] также было обнаружено дозозависимое увеличение частоты кровотечений. Тем не менее анализ эффективности и безопасности позволил отобрать две дозы препарата (2,5 и 5 мг 2 р/сут), пригодные для дальнейшего изучения у больных с ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 [35].

В данное испытание было включено 15 526 больных, перенесших ОКС менее недели назад и в дальнейшем получавших рандомизированное лечение на протяжении в среднем 13,1 мес. Условиями для его начала были завершение первоначальной стратегии лечения (ЧКВ) и прекращение введения парентеральных антикоагулянтов. Протоколом было предусмотрено включение пациентов высокого коронарного риска — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии с депрессией сегмента ST на ЭКГ более 1 мм или риском смерти и ИМ по шкале TIMI ≥ 4 баллов. Для больных в возрасте от 18 до 54 лет обязательным было наличие сахарного диабета или перенесенного ИМ. Еще раз обратим внимание на назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей аспирин и тиагопирин, у подавляющего большинства больных (93%), а также выполненную на момент рандомизации реваскуляризацию в связи с индексным событием более чем в 60% случаев.

Частота событий, определенных как первичная конечная точка эффективности (сосудистая смерть, ИМ и любой инсульт), была достоверно ниже в группе ривароксабана в сравнении с плацебо: 8,9% против 10,7% (ОР = 0,84, 95% ДИ 0,74–0,96; $p = 0,008$). Изучаемые дозы ривароксабана 2,5 и 5,0 мг были сопоставимы в отношении влияния на данную конечную точку. При отдельном анализе ее компонентов оказалось, что только более низкая доза препарата (2,5 мг 2 р/сут) улучшала выживаемость, значительно снижая риск смерти от сосудистых и любых причин на 32% и 34% соответственно.

Такие положительные эффекты отчасти были обусловлены большей безопасностью ривароксабана 2,5 мг по сравнению с 5,0 мг. Заметим, что обе дозы лекарства ассоциировались с увеличением в 2–4 раза частоты всех видов кровотечений. Частота данных событий при приеме 2,5 мг была меньше, чем при приеме 5,0 мг ривароксабана: 1,8% против 2,4% для крупных кровотечений, не связанных с операцией шунтирования, 12,9% против 16,2 % для кровотечений, требующих обращения к врачу, и, наконец, 0,1% против 0,4% для смертельных кровотечений, частота которых, к тому же, на дозе 2,5 мг была сопоставима с частотой в группе плацебо (0,2%, $p = 0,66$).

Результаты нескольких субанализов подтвердили результаты основного исследования, продемонстрировавшего пользу от добавления ривароксабана к двойной антитромбоцитарной терапии у больных, переживших ОКС.

Как уже было отмечено, 63% больных ($n = 9,631$), включенных в настоящее исследование, были подвергнуты ЧКВ. В связи с этим требует отдельного обсуждения проблема, связанная с относительно редко встречающимся, но потенциально фатальным осложнением данной процедуры — тромбозом стента [36].

Частота доказанного и вероятного тромбозов стента, определенных в соответствии с классификацией ARC (Academic Research Consortium), была на треть меньше в группе ривароксабана, чем в группе плацебо: 1,9% против 1,5% (ОР = 0,65; $p = 0,017$ для обеих доз и ОР = 0,61; $p = 0,023$ для дозы 2,5 мг). Важно, что защитное действие ривароксабана на данную конечную точку начало проявляться уже в первые 30 дней лечения и сохранялось на протяжении 30 мес., т. е. уже после отмены ДАТТ. При анализе эффективности 2,5 мг и 5,0 мг ривароксабана оказалось, что риск тромбоза стента достоверно снижался только при использовании более низкой дозы. Более того, в подгруппе больных, подвергнутых стентированию и продолживших двойную антитромбоцитарную терапию, дополнительное назначение указанной дозы ривароксабана ассоциировалось с достоверным снижением смертности до 1,35% против 2,27% в группе плацебо (ОР = 0,56; 95% ДИ: 0,35–0,89). Таким образом, улучшение выживаемости при приеме 2,5 мг ривароксабана, обнаруженное при анализе всей когорты больных, включенных в исследование, определялось в т. ч. меньшей частотой тромбозов стентов.

Еще один субанализ [37] включал наиболее тяжелую категорию больных – с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, составивших половину всех участников исследования. Назначение ривароксабана в дозах 2,5 или 5,0 мг в сравнении с плацебо достоверно снижало частоту комбинированной конечной точки с 10,6% до 8,4% (ОР = 0,81, 95% ДИ: 0,67–0,97, $p = 0,019$). При этом положительное влияние на наиболее важный компонент первичной конечной точки — смертность было зарегистрировано только для дозы 2,5 мг, что полностью соответствовало данным основного исследования. Так же как и во всем исследовании, меньшая доза ривароксабана оказалась более безопасной в

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 комбинации с терапией с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином – клопидогрелем или тиклопидином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В по классификации Child-Pugh; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); клинические данные об 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 (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсисбан, 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 ОСТОРОЖИЕМ – при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутриполостном 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 кровоизлиянии в анамнезе); – при лечении пациентов с 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 противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позконазолом) или ингибиторами протазы 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 кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, 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 противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. В связи с фармакологическим механизмом действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска 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 принимающие 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 анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), 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), кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из ран), ушиб, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), поражение почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови), носовое кровоизлияние, кровохарканье, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, 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.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ОКС – острый коронарный синдром.

* ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров.

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

¹ Тромбозы стента подтвержденные или вероятные (согласно определениям 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.

отношении всех кровотечений и не увеличивала риск фатальных геморрагий. Положительное действие ривароксана достоверно не зависело от самого факта реперфузионного лечения и способа достижения реперфузии с помощью ЧКВ или тромболизиса. Таким образом, результаты субанализа могут быть экстраполированы практически на всех больных ОКС п ST, за исключением лиц с кардиогенным шоком или жизненно опасными желудочковыми аритмиями, поскольку данные состояния исключали участие больных в исследовании ATLAS TIMI 51.

Еще одной подгруппой высокого риска традиционно считаются больные с ОКС с повышением маркеров некроза миокарда в крови, т. е. с ИМ, в т. ч. мелкоочаговым. В исследовании ATLAS TIMI 51 повышение маркеров некроза миокарда в связи с индексным событием было обнаружено у 12 626 больных. В этой когорте больных назначение ривароксана также оказалось эффективным и снижало риск комбинированной конечной точки почти на 20% (ОР = 0,81, 95% ДИ 0,71–0,93, $p = 0,003$) [38]. Отдельный анализ подгруппы пациентов с ИМ без ИИ или ТИА в анамнезе обнаружил почти двукратное снижение смертности на терапии ривароксаном 2,5 мг 2 раза (ОР = 0,55, ДИ 0,41–0,74). Отсутствие биохимических критериев ИМ, напротив, ассоциировалось с утратой пользы от приема препарата.

Таким образом, баланс эффективности и безопасности ривароксана в отличие от других НОАК свидетельствует о возможности его использования во многих подгруппах больных ОКС высокого риска — с ОКСпST, подвергнутых ЧКВ, а также с повышением маркеров повреждения миокарда (рис. 1).

Естественно, что реализация подхода к вторичной профилактике ОКС, включающей дополнительный антикоагулянтный препарат, требует особой осторожности из-за потенци-

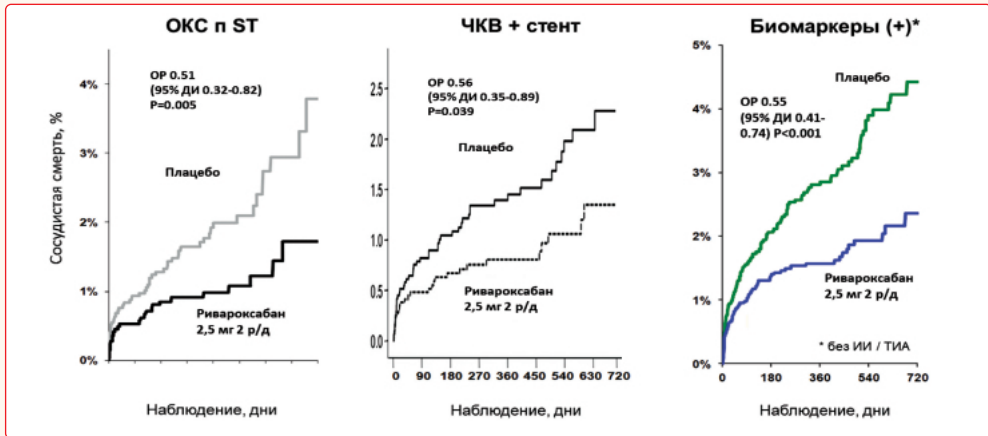
ального риска развития серьезных кровотечений. В этой связи считаем целесообразным обсудить особенности исследований НОАК при ОКС для определения категорий пациентов, которым возможно рекомендовать такое лечение.

Еще раз подчеркнем, что залог успеха заключается в правильном выборе дозы антикоагулянта. Дозы НОАК, применяемые в комбинации с ДАТТ для вторичной профилактики ОКС, очевидно, должны быть существенно меньше, чем у больных с ВТЭО или с ФП.

Так, исследование APPRAISE 2 с апиксабаном в «стандартной» дозе 5 мг 2 р/сут было прекращено досрочно в связи с неприемлемо высоким риском крупных кровотечений, в т. ч. фатальных, полностью нивелировавших возможные положительные эффекты в виде некоторого снижения частоты ишемических событий (ишемических инсультов и тромбозов стента) [33].

Исследование REDEEM с дабигатраном [32], назначаемым вместе с ДАТТ в течение 6 мес. после ОКС, также сопровождалось существенным увеличением частоты крупных и клинически значимых кровотечений при использовании «стандартных лечебных» доз препарата 110 мг и 150 мг: соответственно 7,9% и 7,8%. В группах больных, рандомизированных для приема низких доз 50 мг и 75 мг, процент кровотечений был меньше, хотя и превышал таковой в группе плацебо: соответственно 3,5% и 4,3% против 2,2%, $p = 0,001$. В отличие от других антикоагулянтов ни одна из изучаемых доз дабигатрана не оказывала положительного влияния на развитие ишемических событий: сосудистой смерти, нефатального ИМ и ишемического инсульта (ИИ). Причины подобного неуспеха разнообразны [цит. по 39]. Обсуждается специфичное для дабигатрана ulcerогенное действие, проявлявшееся в комбинации с ДАТТ даже при ис-

РИСУНОК 1. ATLAS TIMI 51: влияние ривароксабана на сосудистую смертность в подгруппах высокого риска



пользовании низких доз. Следует также иметь в виду некоторое увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений на терапии дабигатраном в сравнении с таковым при применении варфарина, обнаруженное в исследовании RELY и метаанализах, включавших больных фибрилляцией предсердий и ВТЭО. Ряд ученых склонны связывать этот факт с повышением уровня провоспалительных маркеров и замедлением регенерации эндотелия, обнаруживавшихся на фоне назначения прямых ингибиторов тромбина, однако точного объяснения пока не получено. Так или иначе на сегодняшний день оснований для назначения дабигатрана вне стандартных показаний, связанных с ФП и ВТЭО, у больных, перенесших ОКС, нет.

Ривароксабан в исследованиях ATLAS TIMI также дозозависимо увеличивал риск кровотечений. В связи с этим еще раз подчеркнем, что лишь доза 2,5 мг 2 р/сут характеризовалась наилучшим соотношением эффективности/безопасности и может быть предложена для длительного использования после ОКС.

Очень важным для выбора анти тромботического лечения является правильная оценка факторов риска кровотечений. В краткосрочном аспекте разумно ориентироваться на шкалу CRUSADE [40], создание и валидизация которой проводились на крупных когортах госпитализированных больных с ОКС, подвергаемых преимущественно инвазивному лечению. Как известно, факторами риска являются женский пол, сердечная или почечная недостаточность, сахарный диабет, сопутствующее сосудистое заболевание (в первую очередь — перенесенный инсульт), а также тахикардия, гипотония и низкий уровень гематокрита. Напомним, что в исследование с ривароксабаном не включались больные со значимой анемией (уровень гемоглобина менее 10 г/дл) и умеренным / тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). По сравнению с другими исследованиями НОАК при ОКС, ATLAS ACS 2-TIMI 51 характеризовалось меньшей отягощенностью больных в отношении клинических факторов риска кровотечений. В первую очередь это определялось дизайном исследования, а имен-

но – ограничением для включения больных с сопутствующей цереброваскулярной болезнью, получающих два антиагрегантных препарата, чего не было в исследованиях с другими НОАК. В обсуждаемом исследовании доля лиц с цереброваскулярной болезнью составила всего 0,3% (в APPRAISE-2 — 10,2%). Обращает на себя внимание довольно низкая встречаемость хронической болезни почек (10%) и сахарного диабета — 32%. В исследовании APPRAISE-2 частота указанной патологии составила 28,3% и 48,7% соответственно.

Возможными кандидатами для дополнительного назначения антикоагулянта являются относительно молодые больные. Так, в ATLAS ACS 2-TIMI 51 средний возраст больных составил 61,8 года, что было почти на пять лет меньше, чем в исследовании APPRAISE-2. Существующие рекомендации экспертов не дают четкого определения «безопасной» границы возрастного диапазона для назначения ривароксабана. Следует, однако, иметь в виду, что в большинстве испытаний антитромботических препаратов (тромболитиков, антиагрегантов, антикоагулянтов) границей для модификации лечения / увеличения риска кровотечений был возраст старше 75 лет.

Дополнительные расчеты, выполненные по окончании исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, показали, что наилучшее соотношение эффективности и безопасности, выражавшееся наибольшим числом предотвращенных ишемических событий при минимальном количестве фатальных и симптомных внутричерепных кровотечений, отмечалось у больных с повышением маркеров некроза миокарда в крови и не имевших в прошлом ИИ или ТИА. Таким образом, исходя из результатов исследования, именно у такой категории больных — с низким риском кровотечений, отсутствием ИИ/ТИА в анамнезе

и повышением уровня маркеров некроза миокарда в крови можно рассмотреть возможность назначения ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к ДАТТ (табл. 1) (цит. по 41).

Лечение следует начинать сразу после прекращения парентеральной фазы антикоагуляции и продолжать около года. Нельзя исключить, что этот период может быть и дольше. По крайней мере, в ATLAS ACS 2-TIMI 51 прием ривароксабана свыше 18 мес. был зарегистрирован у трети больных, а около 10% участников исследования получали лекарство свыше двух лет [42].

Говоря о ДАТТ, следует хорошо понимать, что изучение ривароксабана в исследованиях ATLAS было проведено с использованием клопидогрела в качестве ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Опыта назначения ривароксабана с более мощными ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов пока нет и делать это до получения каких-либо новых данных не следует. Нельзя исключить, что преимущества препарата в составе такой комбинации будут утрачены из-за увеличения риска кровотечений.

Учитывая тот факт, что лечение антиагрегантами начинается в ближайшие часы, а ривароксабаном — спустя несколько дней от момента ОКС, следует признать, что рекомендации Европейского кардиологического общества по предпочтительному использованию новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (прежде всего тикагрелора) у больных высокого риска [3, 6, 7] существенно сужают спектр потенциальных кандидатов для тройной антитромботической терапии. Очевидные возможности для нее сохраняются у больных, подвергнутых тромболизису либо не получавших реперфузионного лечения в связи с отсутствием данных о применении тикагрелора в этих условиях. Кроме

ТАБЛИЦА 1. Результаты анализа приема ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в добавление к ДАТТ у больных, переживших ОКС

Группа больных	Первичная конечная точка: сумма случаев ССС, ИМ или ИИ	Сердечно-сосудистая смерть	Эффективность* и безопасность**
Все больные	ОР 0,84 95% ДИ 0,72—0,97 Снижение АР — 1,6% NNT — 63	ОР 0,66 95% ДИ 0,51—0,86 Снижение АР — 1,6% NNT — 63	Эффективность: -125 Безопасность: +10
Больные без ИИ или ТИА в анамнезе	ОР 0,81 95% ДИ 0,69—0,94 Снижение АР — 1,8% NNT — 56	ОР 0,63 95% ДИ 0,48—0,82 Снижение АР — 1,5% NNT — 67	Эффективность: -143 Безопасность: +8
Больные с повышением уровня маркеров некроза миокарда в крови и без ИИ или ТИА в анамнезе	ОР 0,80 95% ДИ 0,69—0,94 Снижение АР — 2,1% NNT — 48	ОР 0,55 95% ДИ 0,41—0,74 Снижение АР — 2% NNT — 50	Эффективность: -159 Безопасность: +3

АР — абсолютный риск; ОР — относительный риск; NNT (number need to treat) — число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода.

* Предотвращенные ССС (не от кровотечений), ИМ или ИИ.

** Фатальные кровотечения, внутричерепные кровотечения с симптомами.

того, следует учитывать потенциальные ограничения для назначения тикагрелора из-за одышки, брадиаритмий, подагры и т. д. Немаловажным фактором также является существенно более высокая в сравнении со стоимостью дженериков клопидогрела стоимость тикагрелора, далеко не всегда покрываемая существующими страховыми программами.

Вообще, следует отметить, что в реальной клинической практике частота назначения новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов относительно невысока. На сегодняшний день одним из наиболее крупных много-

центровых регистров является BMC2-PCI (Мичиган, США), объединивший за период 2012—2014 гг. данные о 64 тыс. больных, подвергнутых ЧКВ, 80% которых были экстренными [43]. В целом частота назначения клопидогрела была существенно выше, чем празутрела и тикагрелора: 72% против 20% и 8% соответственно. Отметим, что в течение трех лет существования регистра тикагрелор стал использоваться более активно. Однако даже в 2014 г. доля больных, получавших данный препарат, не превышала 20%. Аналогичные данные были недавно получены и в других странах Западной

Европы и Северной Америки: SCAAR [44], EYE-SHOT [45] и ACS Reflective Program [46]. Ситуация с лечением новыми блокаторами P2Y₁₂ наиболее неблагоприятна в Российской Федерации [47]. Так, по данным Московского регистра, частота раннего назначения тикагрелора при ОКС составила всего 4,3%. Соответственно, именно в Российской Федерации потенциальные возможности для назначения ривароксабана выглядят наиболее оптимистично.

Резюмируя все изложенное выше, необходимо подчеркнуть, что ривароксабан включен во все Европейские рекомендации, касающиеся больных с ОКС. В 2012 г. в рекомендациях по лечению ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ отмечено [6], что назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут может быть рассмотрено у отдельных больных с низким риском кровотечения, получающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрел. В рекомендациях по реваскуляризации миокарда от 2014 г. [3] также отмечено, что назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут может быть рассмотрено у отдельных больных ОКС с низким риском кровотечения, подвергнутых ЧКВ и получающих АСК и клопидогрел. И наконец, в последних европейских рекомендациях по лечению ОКС без подъема сегмента ST от 2015 г. [7] указано, что больным с ОКС без подъема сегмента ST, получающим АСК и клопидогрел, с низким риском кровотечения и без ИИ или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, после прекращения лечения парентеральными антикоагулянтами возможно назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут на срок около 1 года.

Заметим, что класс всех этих рекомендаций относительно невысок — Ib, уровень доказательности — В. При этом речь идет об отдельных больных, клинические характеристики которых нуждаются в дальнейшей де-

тализации. По мнению ряда авторов [39], дополнительным аргументом в пользу назначения ривароксабана является перенесенный тромбоз стента (в случае адекватного подавления функции тромбоцитов на терапии клопидогрелом). Потенциальную пользу от назначения ривароксабана можно ожидать в случае эктазий / аневризм коронарных артерий, затрудняющих оптимальное позиционирование стента и повторно тромбирующихся после эпизода ОКС примерно в 30% случаев [48]. Нельзя забывать и о больных, которым в течение ближайшего года после ОКС пришлось отменить тикагрелор в связи с побочными эффектами, специфичными для данного препарата, в частности, одышкой. Напомним, что в исследовании PLATO она регистрировалась почти у 14% лиц, получавших тикагрелор. Строго говоря, возможность замены тикагрелора на клопидогрел с последующим дополнительным назначением низкой дозы ривароксабана не оговаривается в существующих клинических рекомендациях. Тем не менее оснований для отказа от такой тактики при правильной оценке ишемического / геморрагического риска, скорее всего, нет.

В заключение следует отметить, что возможности использования НОАК, в т. ч. ривароксабана, в сочетании с тем или иным видом антитромбоцитарного лечения будут, вероятно, расширяться. Проводимые в настоящее время клинические испытания включают широкий круг больных — с недавним ОКС (GEMINI ACS I), со стабильными проявлениями атеротромбоза в коронарном / периферическом сосудистых бассейнах (COMPASS), с ИБС и декомпенсированной сердечной недостаточностью (COMMANDER HF) и, наконец, больных с ФП, подвергаемых ЧКВ (PIONEER-AF PCI).



ИСТОЧНИКИ

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Ред. Руда М.Я. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Приложение 1*, 2007, 6(8): 415-500.
2. Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Приложение 6*, 2009, 8(6).
3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
4. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC*, 2013, 61(4): e78-140.
5. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, 64(Issue 24): e139-e228.
6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2012, 33: 2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
7. 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.
8. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA et al. Atherothrombosis and High-Risk Plaque. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 937-54.
9. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherothrombosis: mechanisms and clinical therapeutic approaches. *Vascular Medicine*, 1998, 3: 231-239.
10. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: C7-12.
11. Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. *Heart*, 2006, 92(4): 453-460.
12. Tricoci P, Huang Z, Held C et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2012, 366: 20-33.
13. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 1988, 319: 1105-11.
14. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*, 1990, 336: 827-30.
15. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina a meta-analysis. *JAMA*, 1996, 276: 811-5.
16. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective naturalhistory study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226-235.
17. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
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: 2793-2799.
19. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*, 1994, 90: 61-68.
20. Folsom AR, Aleksic N, Park E, Salomaa V, Juneja H, Wu KK. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 2001, 21(4): 611-617.
21. Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe G. 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.
22. Morange PE, Bickel C, Nicaud V, Schnabel R, Rupprecht HJ, Peetz D, Lackner KJ, Cambien F, Blankenberg S, Tiret L. 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.
23. Komarov A, Panchenko E, Dobrovolsky A, et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J*, 2002 Aug, 23(16): 1309-16.
24. Husted SE, Wallentin L, Lagerqvist B, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Benefits of extended treatment with dalteparin in patients with unstable coronary artery disease eligible for revascularization. *European Heart Journal*, 2002, 23: 1213-1218.
25. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969-74.
26. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: An updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*, 2006, 27: 519-526.
27. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial

- infarction: The ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362: 789-797.
28. AstraZeneca. AstraZeneca decides to withdraw ExantaTM. 2006. Available at: <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20060214—AstraZeneca-Decides-to-Withdraw-Exanta> (Accessed 19 June 2014).
29. Hansen M L, Sørensen R, Clausen M T et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010, 170(16): 1433-1441.
30. Sørensen R, Hansen M L, Abildstrom S Z, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*, 2009, 374: 1967-74.
31. Lamberts M, Gislason G H, Olesen J B, et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 981-9.
32. 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: 2781-2789.
33. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011, 365: 699-708.
34. Mega L, 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.
35. Jessica L Mega, Eugene Braunwald, Stephen D Wiviott et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9-19.
36. Gibson C.M, Chakraborti A K, 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: 286-90.
37. Mega J L, Braunwald E, Murphy S A, et al. Rivaroxaban in Patients Stabilized After a ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1853-9.
38. 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.
39. Stachon P, Ahrens I, Bode C, Zirikli A. Dual pathway therapy in acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. DOI 10.1007/s11239-015-1306-3.
40. <http://www.crusadebleedingscore.org>.
41. Аверков О.В., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Руда М.Я., Сыркин А.Л., Шахнович Р.М., Явелов И.С. Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, переживших острый коронарный синдром. *Неотложная кардиология*, 2015, 3: 38-44.
42. Xarelto Assessment report EMA/342289/2013. www.ema.europa.eu.
43. Karve AM, Seth M, Sharma M. Contemporary Use of Ticagrelor in Interventional Practice (from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). *Am J Cardiol*, 2015 Jun 1, 115(11): 1502-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.049.
44. Damman P, Varenhorst C, Koul S et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated With Prasugrel or Clopidogrel (from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry [SCAAR]). *Am J Cardiol*, 2014, 113: 64e69.
45. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. <http://acc.sagepub.com/content/early/2014/11/20/2048872614560505>.
46. Gandhi S, Zile B, Tan MK. Increased Uptake of Guideline Recommended Oral Antiplatelet Therapy: Insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Reflective. *Canadian Journal of Cardiology*, 2014. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.011.
47. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский, Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники Московского регистра ОКС. Первый Московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*, 2013, 12: 4-13.
48. Boles U, Rakhit R, Shiu M F, Patel K, Henein M. Coronary artery ectasia as a culprit for acute myocardial infarction: review of pathophysiology and management. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013, 13: 695-701.

МАНУАЛЬНАЯ ТРОМБОЭКСТРАКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

А.С. ТЕРЕЩЕНКО, Е.В. МЕРКУЛОВ, д.м.н., **В.М. МИРОНОВ**, к.м.н.,
Р.М. ШАХНОВИЧ, д.м.н., **А.Н. САМКО**, д.м.н., профессор
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Дистальная эмболия коронарных артерий (ДЭКА) — серьезное осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Дистальная эмболия приводит к заметному снижению перфузии миокарда, вплоть до полного ее отсутствия, несмотря на восстановление кровотока в окклюзированном сегменте инфаркт-связанной артерии. Частота развития дистальной эмболии при ЧКВ, по разным данным, составляет около 25%. Для выявления дистальной эмболии разработаны различные методики, как инвазивные, так и неинвазивные. С целью предотвращения ДЭКА во время ЧКВ существуют разные устройства. Наиболее зарекомендованные — это устройства для тромбозэкстракции. Их можно разделить на мануальные и реолитические. Реолитические тромбозэкстракторы (с наличием механизированной части) не показали преимуществ по сравнению с обычным ЧКВ. Другое важное направление — мануальная тромбозэкстракция. Все устройства для мануальной тромбозэкстракции схожи по строению, но различаются материалом, кончиком, а также диаметром просвета. Крупные исследования по мануальной тромбозэкстракции не показали преимуществ этого устройства перед стандартным ЧКВ. Однако в настоящее время еще остается ряд вопросов по эффективности тромбозэкстракции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мануальная тромбозэкстракция, инфаркт миокарда, дистальная эмболия коронарных артерий

Дистальная эмболия коронарных артерий (ДЭКА) — серьезное осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1]. В основном речь идет об эмболии тромботическими массами, реже — фрагментами нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ).

При использовании катетеров, проводников, баллонов во время ЧКВ могут происходить фрагментация тромбов, разрыв АСБ с последующей ДЭКА. Это подтверждается морфологическими исследованиями, согласно кото-

рым у больных, умерших от инфаркта миокарда (ИМ), в артериях обнаруживаются эмболы, которые состояли из фрагментов АСБ, кристаллов холестерина, гиалина и склеенных тромбоцитов [2, 3]. Такой же состав эмболов был выявлен в ходе аутопсии у некоторых больных, которые умерли в течение 3 нед. после баллонной ангиопластики коронарных артерий [4].

ДЭКА приводит к заметному снижению перфузии миокарда, вплоть до полного ее отсутствия, несмотря на восстановление кровотока в

окклюзированном сегменте инфаркт-связанной артерии (ИСА). ДЭКА часто является причиной феномена неполной реперфузии «no-reflow». Вследствие неудовлетворительного восстановления коронарного кровотока существенно увеличивается объем пораженного миокарда, становится более выраженной дисфункция миокарда левого желудочка, чаще развиваются нарушения ритма сердца, в т. ч. фибрилляция желудочков [5]. ДЭКА приводит к ухудшению как краткосрочного, так и долгосрочного прогноза [6].

Частота развития ДЭКА при ЧКВ, по разным данным, составляет около 25% [6]. Вероятность ДЭКА увеличивается у больных с осложненными атеросклеротическими поражениями, выраженным внутрикоронарным тромбозом, многососудистым поражением и/или протяженными стенозами коронарных артерий, а также у больных с сахарным диабетом, наличием ИМ в анамнезе, сниженной фракцией выброса (менее 30%), у женщин и у больных в возрасте старше 60 лет [7]. Некоторые технические особенности процедуры ЧКВ также способствуют развитию ДЭКА: использование высокого давления при предилатации инфаркт-связанного сегмента и постдилатации стентов, большое количество и продолжительность дилатаций [7]. Есть данные, что прямое стентирование (без предилатации) уменьшает вероятность ДЭКА [8].

Для выявления ДЭКА разработаны различные методики, как инвазивные, так и неинвазивные.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЭКА

Самым доступным и легко интерпретируемым неинвазивным методом является оценка электрокардиограммы (ЭКГ). Однако ЭКГ позволяет лишь косвенно и недостоверно судить

о наличии реперфузии и ее степени. На основании ЭКГ нельзя определить причину нарушения перфузии. Можно лишь исходя из общих представлений о механизмах развития «no-reflow» говорить о высокой вероятности ДЭКА. Это справедливо для всех неинвазивных методик, описанных ниже. Снижение сегмента ST более 70% от исходного уровня через 1,5–3 ч после восстановления коронарного кровотока указывает на хорошую реперфузию миокарда и является прогностически благоприятным признаком, в то время как сохраняющаяся или нарастающая элевация сегмента ST указывает на неблагоприятную реперфузию и прогноз [9].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет визуализировать дефекты перфузии миокарда (исследование с гадолинием). МРТ с высокой чувствительностью позволяет определить даже относительно небольшие очаги поврежденного миокарда, возникшие в результате ДЭКА и/или дисфункции микроциркуляторного русла после проведения ЧКВ [10].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с использованием макроагрегатов альбумина позволяет выявить нарушение перфузии миокарда, особенно после реваскуляризации коронарных артерий при ИМ. Остаточные дефекты перфузии говорят о нарушении микрососудистой циркуляции даже при нормальном кровотоке по коронарным артериям [11].

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЭКА

Основной и наиболее точный способ выявления микроэмболии коронарных артерий — это коронароангиография. О нарушении перфузии миокарда говорит замедление или отсутствие антеградного коронарного кровотока (феномены «slow-reflow» и «no-reflow»). Феномен отсутствия дистального коронарного

кровотока «no-reflow» после успешно выполненного ЧКВ встречается примерно у 0,5–1% пациентов [12].

Существуют качественные и количественные методы оценки перфузии миокарда во время ЧКВ:

- Степень антеградного кровотока по TIMI.
- Степень антеградного кровотока по количеству кадров (TIMI Frame Count).
- Степень миокардиального свечения (myocardial blush grade, MBG).
- Качественно оценить степень реперфузии возможно с помощью шкалы TIMI. Эта шкала широко используется в практике уже более 20 лет [13]. Методика основана на оценке скорости заполнения коронарных артерий рентгенконтрастным препаратом, при отсутствии большого резидуального стеноза. Кровоток 3-й степени по TIMI после ЧКВ расценивается как полностью восстановленный коронарный кровоток, степень кровотока от 0 до 2 по шкале TIMI рассматривается как феномен «no-reflow» (некоторые авторы расценивают 2-ю степень по шкале TIMI как феномен «slow-reflow»).
- TIMI 0 (отсутствие кровотока) — отсутствие антеградного поступления рентгенконтрастного препарата дистальнее места окклюзии.
- TIMI 1 (минимальный кровоток) — рентгенконтрастный препарат поступает дистальнее места окклюзии, но в небольших количествах и не может полностью заполнить дистальный сегмент ИСА.
- TIMI 2 (неполное восстановление кровотока) — рентгенконтрастный препарат поступает дистальнее окклюзии и заполняет дистальный сегмент ИСА. Заполнение и освобождение коронарной артерии от рентгенконтрастного препарата происходит медленнее, чем в другой коронарной артерии.
- TIMI 3 (полное восстановление кровотока) — нормальный антеградный кровоток.

Однако шкала TIMI не обладает высокой чувствительностью [14]. В работе Van't Hof et al. [15] было показано, что после «успешного» восстановления антеградного кровотока в ИСА (TIMI 2–3) только у 50% пациентов отмечались другие критерии восстановления микроперфузии: полная (>70%) резольюция сегмента ST, MBG 3-й степени (MBG 3) и степень антеградного кровотока по количеству кадров <20–24 (TIMI Frame Count).

Анализ степени антеградного кровотока по количеству кадров (TIMI Frame Count) — количественный метод. Он заключается в количественной оценке степени антеградного кровотока в зависимости от числа кадров, необходимых, чтобы фиксировать полное заполнение коронарных артерий рентгенконтрастным препаратом. Видеозапись ангиограмм анализируется на скорости 25–30 кадров в секунду [16]. При заполнении коронарных артерий рентгенконтрастным препаратом позже, чем на 28-м кадре, можно говорить о феномене невосстановленного кровотока (феномен «no-reflow») [16]. У этого метода существует ряд ограничений. Скорость прохождения контрастного препарата зависит от нескольких факторов [16]:

- Ручное введение контрастного препарата замедляет заполнение коронарных артерий на 2 кадра.
- Введение нитратов ускоряет заполнение коронарных артерий на 6 кадров ($p < 0,001$).
- Введение контрастного препарата в начале диастолы замедляет заполнение коронарных артерий на 6 кадров.
- Увеличение частоты сердечных сокращений на каждые 20 сокращений ускоряет заполнение коронарных артерий на 5 кадров ($p < 0,001$).

Покадровый метод определения степени антеградного кровотока является хорошим методом диагностики невосстановленного

кровотока только при полном соблюдении всех правил.

Другим показателем оценки реперфузии миокарда служит степень MBG), которая показывает степень «пропитывания» миокарда рентгенконтрастным препаратом [17]. По интенсивности свечения миокарда и скорости выведения рентгенконтрастного препарата из миокарда можно говорить о степени реперфузии миокарда

- MBG 0 — отсутствие перфузии миокарда.
- MBG 1 — свечение регистрируется во время введения контрастного препарата, но немедленно исчезает после вымывания контраста из ствола коронарной артерии.
- MBG 2 — свечение регистрируется во время введения контраста и на протяжении менее 3 сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола коронарной артерии.
- MBG 3 — свечение регистрируется во время введения контраста и на протяжении более 3 сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола коронарной артерии, но успевает исчезнуть до нового введения контрастного вещества.
- MBG 4 — свечение отмечается на протяжении длительного периода времени и не успевает полностью исчезнуть до нового введения контрастного вещества.

При оценке миокардиального свечения придерживаются нескольких правил:

1. Оптимальными ангиографическими проекциями для правильного воспроизведения результатов оценки — ПКА (левая косая проекция с краниальной ангуляцией), ПНА (правая косая проекция с краниальной ангуляцией), ОА (правая косая проекция с каудальной ангуляцией).
2. Продолжительность записи — не менее трех сердечных циклов вымывания контраста из ствола ЛКА.

3. Оценка перфузии должна выполняться в середине фазы диастолы.

4. Пропитывание миокарда рекомендуется сравнивать с тем же участком миокарда до введения контраста.

Определение MBG является одним из самых точных методов оценки реперфузии миокарда во время ЧКВ.

С целью предотвращения ДЭКА во время ЧКВ разработаны различные устройства. Все приспособления можно условно разделить на несколько типов:

- Стенты с дополнительной оболочкой из микросетки (mesh-covered stent).
- Устройства для тромбоэкстракции (ТЭ):
— для мануальной (вакуумной) тромбоэкстракции;
— для реолитической тромбоэкстракции.
- Устройства для дистальной защиты.
- Устройства для проксимальной защиты.

При использовании устройств для проксимальной защиты происходит временная окклюзия проксимального сегмента ИСА баллонным катетером. Далее, через раздутый баллонный катетер аспирируется кровь с фрагментами тромбов, после чего через этот же катетер выполняется ЧКВ.

К устройствам для дистальной защиты можно отнести фильтры-ловушки и мягкие баллонные катетеры, окклюзирующие дистальное русло.

Фильтры-ловушки устанавливаются дистальнее окклюзированного сегмента и улавливают крупные частицы тромботических масс. Принцип работы мягких баллонных катетеров схож с таковым устройства проксимальной защиты.

Последние два типа устройств не зарекомендовали себя в качестве эффективных устройств по предотвращению дистальной микроэмболии коронарных артерий.

Один из стентов с дополнительной оболочкой из микросетки — голометаллический

стент MGuard™. Стент покрыт ультратонкой защитной полимерной сеткой, которая разработана в оптимальной геометрической конфигурации. Такая конфигурация обеспечивает гибкость стента с сохранением ее прочности. В исследовании MASTER [18] изучалась эффективность стента MGuard при ИМпСТ. В исследование было включено 433 больных с ИМпСТ. Первичная конечная точка — снижение сегмента ST $\geq 70\%$ через 90 мин после процедуры. При использовании стентов MGuard снижение сегмента ST отмечалось в 57,8% случаев, по сравнению с контрольной группой — 44,7%, $p = 0,008$. В группе пациентов с использованием стентов MGuard кровоток 3-й степени по шкале TIMI 3 был достигнут в 91,7%, по сравнению с контрольной группой — 82,9%, $p = 0,006$. Смертность в группе стентов MGuard была 0%, в контрольной группе — 1,9%, $p = 0,06$. Частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 1,8% по сравнению с 2,3%, $p = 0,75$. Стент MGuard безопасен и эффективен при стентировании коронарных артерий при ИМпСТ. Однако есть существенный недостаток — высокая частота компримации боковых ветвей, что связано с конструкцией стента, и возможной дислокации тромботических масс по краям стента.

Сообщение о первой успешной вакуумной эвакуации тромба с помощью специального катетера из проксимального сегмента ПКА принадлежит Dr. Jean Marc Lablanche, выполнившему данную процедуру в 1989 г. [19]. В дальнейшем такие манипуляции стали проводиться при помощи специальных устройств — тромбоаспирационных катетеров.

Во время этой манипуляции происходит фрагментация тромба на множество мелких частиц, которые аспирируются по мере того, как аспирационный катетер перемещается внутри коронарной артерии.

УСТРОЙСТВА ДЛЯ ТРОМБОЭКСТРАКЦИИ

Устройства для тромбоэкстракции можно разделить на мануальные и реолитические. Механизм работы реолитической системы заключается в создании мощного эффекта вакуума при подаче под высоким давлением гепаринизированного раствора (эффект Бернулли). В результате интракоронарный тромб втягивается ретроградно в катетер, где фрагментируется еще до извлечения из коронарной артерии. В крупном исследовании AIMI [20] реолитическая тромбоэкстракция не показала преимуществ по сравнению с обычным ЧКВ. Были зафиксированы достоверно более частые перфорация коронарных артерий и тампонада сердца [13].

К другому типу тромбоаспираторов относятся устройства для мануальной тромбоэкстракции. Особенности этих устройств являются простота использования и относительно низкая цена. Все устройства для мануальной ТЭ схожи по строению, но различаются материалом, кончиком, а также диаметром просвета.

Аспирационный катетер Eliminate™ был разработан с акцентом на легкость проведения и устойчивость к изломам катетера.

С ноября 2010 г. по октябрь 2011 г. было проведено исследование TROFY [21], целью которого была оценка эффективности катетера Eliminate™ у больных с ИМпСТ ($n = 141$). В качестве первичной конечной точки была выбрана минимальная площадь просвета стента в ИСА через полгода. Для ее оценки использовалась оптическая когерентная томография (ОКТ). Через 6 мес. наблюдения не отмечалось разницы по минимальной площади просвета стента между группами: группе с использованием ТЭ — $6,05 \text{ мм}^2$ по сравнению с группой без ТЭ $5,61 \text{ мм}^2$, $p = 0,31$ [22]. Исследование не показало преимущества катетера Eliminate перед стандартным ЧКВ.

Другой катетер — DiverCE. Особенности этого катетера — гибкость стержня с гидрофильным покрытием дистальной части, который обеспечивает лучшую проводимость; поперечный срез с расширенным просветом (для более эффективной тромбаспирации). Польза применения катетера изучалась в исследованиях REMEDIA и PINRATE.

REMEDIA [23] — одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. Первичная конечная точка: степень MBG >2 и снижение элевации сегмента ST $>70\%$ от исходной величины. В исследование было включено 100 больных. Результаты исследования показали, что использование ТЭ связано с лучшим восстановлением антеградного кровотока. MBG >2 -й степени отмечалась в 58% в группе ТЭ по сравнению с 36,7% в группе стандартного ЧКВ, $p = 0,034$. Снижение сегмента ST $>70\%$ наблюдалось в 46,0% в группе ТЭ по сравнению с 24,5% в группе без ТЭ, $p = 0,025$.

В исследовании PINRATE [24] были включены больные с ИМпСТ в первые 6 ч от начала заболевания. Первичная конечная точка — снижение сегмента ST $>70\%$ через 60 мин после ЧКВ. Тромбоэкстракция считалась эффективной, если удалось провести аспирационный катетер за место тромбоза, аспирировать тромб и восстановить антеградный кровоток. По результатам исследования снижение сегмента ST $>70\%$ отмечалось у 41% больных в группе с использованием ТЭ по сравнению с группой, где ТЭ не проводилась — 26%, $p < 0,05$. MBG 3-й степени отмечалось у 76% больных в группе ТЭ по сравнению с 58% в группе без ТЭ, $p < 0,03$. По частоте наступления летальных исходов группы не различались. Положительные результаты этих исследований стали основанием для использования этих катетеров в клинической практике.

В исследовании EXPOR была продемонстрирована высокая степень реперфузии миокарда

у пациентов с использованием ТЭ. В этом исследовании использовали аспирационный катетер ExportXT — Export® AP — катетер с полнотенной оплеткой, которая снижает риск перекручивания. Проксимальная оплетка стержня обеспечивает жесткость, а дистальная оплетка стержня — гибкость. Наконечник из мягкого материала с коротким скошенным кончиком снижает риск травматизации сосуда, а также увеличивает площадь захвата тромба.

Исследование EXPORT [25] — одноцентровое проспективное рандомизированное исследование по оценке восстановления коронарного кровотока. В исследование было включено 249 пациентов с ИМпСТ, и оценивалась степень реперфузии миокарда (достижение MBG 3 и/или снижение сегмента ST $>50\%$ от исходного). Результаты исследования показали, что MBG 3-й степени было достигнуто у 85,0% больных в группе ТЭ по сравнению с 71,9% в группе стандартного ЧКВ, $p = 0,025$.

В дальнейшем были проведены более масштабные исследования, в которых оценивали и клинические исходы. В исследованиях EXPIRA и TAPAS уже оценивали выживаемость.

В исследовании EXPIRA [26] включили больных с ИМпСТ передней локализации. Эффективность ТЭ и обычного ЧКВ оценивалась на основании анализа степени перфузии миокарда и размеров зоны инфаркта (по данным МРТ с гадолинием).

В исследовании приняли участие 175 больных с ИМпСТ. Кардиальная смерть за 9 мес. наблюдения составила 4,6% в группе стандартной ЧКВ по сравнению с 0% в группе ТЭ, $p = 0,02$. Также дополнительно оценивались степень MBG ≥ 2 и снижение сегмента ST $>70\%$ через 90 мин. Степень миокардиального свечения ≥ 2 достигалась чаще в группе ТЭ (88% по сравнению с 60%, $p = 0,001$). Снижение элевации сегмента ST $>70\%$ отмечалось у 64% боль-

ных из группы ТЭ по сравнению с 39% в группе стандартного ЧКВ, $p = 0,001$.

Одноцентровое исследование TAPAS [27, 28] — одно из первых крупных рандомизированных исследований. В исследование был включен 1 071 больной с ИМпСТ. ТЭ считалась успешной, если было подтверждено наличие тромботического материала при гистопатологическом исследовании. Оценивались ангиографические и ЭКГ показатели реперфузии миокарда и клинические исходы. Первичной конечной точкой была степень миокардиального свечения от 0 до 1 (отсутствие или минимальная реперфузия миокарда) и снижение сегмента ST > 70%. Вторичной конечной точкой были кардиальные осложнения, наблюдаемые в течение 1 года после ЧКВ. Миокардиальное свечение 0–1-й степени отмечалось у 17,1% в группе с ТЭ и у 26,3% пациентов в группе стандартного ЧКВ ($p < 0,001$). Снижение сегмента ST > 70% отмечалось у 56,6% группы с ТЭ и 44,2% в группе без ТЭ ($p < 0,001$).

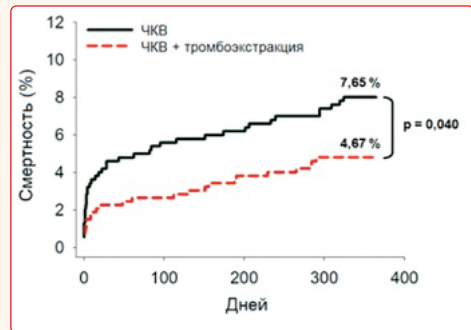
Кардиальная смертность через 1 год составила 3,6% (19 из 535 пациентов) в группе с проведением ТЭ и 6,7% (36 из 536) в группе стандартного ЧКВ, $p = 0,020$ [28]. Данные о смертности от всех причин за год наблюдения представлены на *рисунке 1*.

Кардиальная смертность или повторный инфаркт миокарда через год отмечались у 5,6% (30 из 535) пациентов в группе с ТЭ и у 9,9% (53 из 536) в группе стандартного ЧКВ, $p = 0,009$.

В исследовании L. De Luca et al. изучалось влияние ТЭ на ремоделирование ЛЖ [29]. В исследовании приняли участие 78 больных с ИМпСТ передней локализации. Всем больным дважды проводилось эхокардиографическое исследование — сразу после выполнения ЧКВ и через 6 мес. наблюдения. Оценивалась частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, эхо-

кардиографические показатели (КДО, КСО), степень реперфузии по TIMI и миокардиальное свечение (MBG). Результаты исследования показали, что при использовании ТЭ отмечалась более высокая степень миокардиального свечения по сравнению со стандартным ЧКВ. В группе без ТЭ через 6 мес. наблюдался больший КДО (138,1 мл в группе с ТЭ по сравнению с 152,5 мл в группе без ТЭ, $p < 0,0001$) и КСО (75,3 и 82 мл, $p < 0,0001$).

РИСУНОК 1. Смерть от всех причин за 1 год наблюдения (исследование TAPAS)



Достоверной разницы в наступлении сердечно-сосудистых событий получено не было (10,5% в группе без ТЭ по сравнению с 8,6% в группе ТЭ, $p > 0,05$). Это исследование показало, что улучшение перфузии положительно отражается на процессах ремоделирования после ИМ.

В 2009 г. был опубликован метаанализ, включивший в себя 11 крупных рандомизированных исследований. Результаты метаанализа подтвердили, что проведение ТЭ ассоциировано с меньшим числом смертей от любых причин за год наблюдения ($p = 0,049$), с меньшим числом серьезных нежелательных кардиальных событий за год наблюдения ($p = 0,011$) по сравнению со стандартным ЧКВ [30].

На основании этого метаанализа и вышеуказанных исследований проведение ТЭ в 2014 г. было отнесено в класс IIa, уровень доказательности A (т. е. высокий уровень рекомендаций) Европейских рекомендаций по лечению ИМпСТ [31].

Широкое изучение эффективности мануальной ТЭ продолжилось, и в 2013 г. были опубликованы результаты исследования TASTE [32]. В это рандомизированное многоцентровое исследование было включено 7 244 пациента из Шведского регистра (SCAAR). Первичной конечной точкой являлась смертность за 30-дневный период наблюдения. Результаты исследования показали, что смерть от любых причин за 30 дней была и составила 2,8% в группе ТЭ и 3,0% в группе без ТЭ, $p = 0,63$ (рис. 2).

Частота госпитализаций по поводу повторного ИМ в течение 30 дней была 0,5% в группе ТЭ+ и 0,9% в группе ТЭ-, $p = 0,09$. Частота тромбоза стента была выше в группе ТЭ- (0,5 и 0,2%), $p = 0,06$.

Результаты однолетнего наблюдения [33] также не показали достоверной разницы: смерть от всех причин в группах ТЭ+ и ТЭ- составила 5,3 и 5,6%, $p = 0,94$ (рис. 3).

Также не было получено разницы по частоте повторных ИМ (2,7 и 2,7%, $p = 0,97$) и тромбозов стента (0,7 и 0,9%, $p = 0,84$). На основании исследования TASTE ведущие эксперты сделали заключение о том, что до получения дополнительных достоверных данных решение о выполнении тромбозэкстракции принимается в каждом конкретном случае индивидуально, исходя из клинической ситуации и ангиографической картины. Немного позже были опубликованы Американские рекомендации по лечению больных с ИМпСТ (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Guidelines for STEMI 2013), в которых применение мануальной тромбозэкст-

РИСУНОК 2. Смерть от всех причин в течение 30 дней (результаты исследования TASTE)

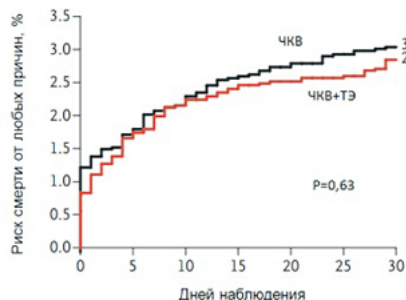
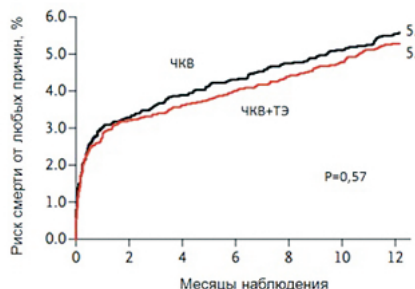
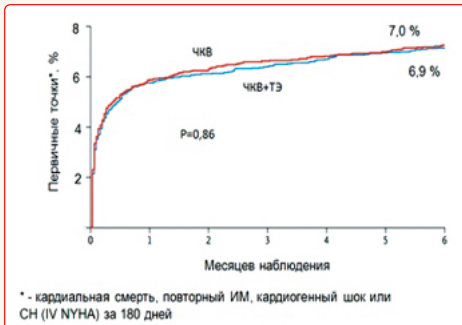


РИСУНОК 3. Смерть от всех причин в течение 1 года (результаты исследования TASTE)



ракции находилось во IIa классе доказательности и уровне B [34].

В 2015 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования TOTAL [35]. В исследование было включено 10 732 больных с ИМпСТ в первые 12 ч от развития заболевания для выполнения первичной ЧКВ. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для выполнения мануальной тромбозэкстракции. Первичная конечная точка: кардиальная смерть, повторный ИМ, кардиогенный шок или СН (IV NYHA) за 180 дней. В группе с ТЭ первичная точка была до-

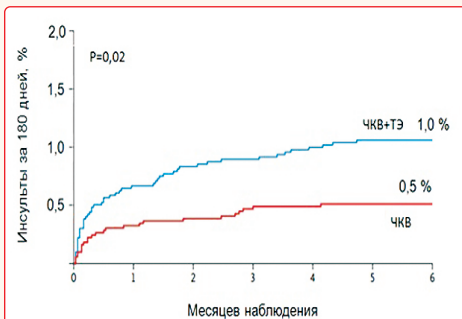
РИСУНОК 4. Достижение первичной конечной точки в исследовании TOTAL

стигнута у 347 из 5 033 больных (6,9%), в группе без ТЭ — у 351 из 5 030 больных (7,0%), $p = 0,86$ (рис. 4), т. е. отличий не было.

Кардиальная смертность составила 3,1% в группе ТЭ по сравнению с 3,5% в группе без ТЭ, $p = 0,34$. При отсутствии клинической пользы обращала на себя внимание большая частота инсультов в группе ТЭ. Инсульты за 30 дней наблюдались у 33 больных (0,7%) в группе с ТЭ по сравнению с 16 (0,3%) больными в группе без ТЭ, $p = 0,02$. За 180 дней наблюдения это осложнение было зафиксировано у 1,0% больных из группы ТЭ по сравнению с 0,5% больных из группы без ТЭ, $p = 0,002$ (рис. 5).

Развитие инсультов во время ЧКВ и в ближайшее время после процедуры может быть непосредственно связано с ТЭ. При аспирации тромб не всегда полностью аспирируется в катетер, а фиксируется на кончике тромбоэкстрактора. Тем самым при выведении тромбоэкстрактора в направляющий катетер может произойти дислокация тромба с его миграцией в артерии головного мозга. Вместе с тем в группе ТЭ инсульты развивались чаще и в более поздний период. Этот феномен не получил пока убедительного объяснения (табл. 1).

На основании результатов исследований TASTE (однолетнее наблюдение) и TOTAL рутин-

РИСУНОК 5. Частота инсультов за 180 дней наблюдения в исследовании TOTAL**ТАБЛИЦА 1. Частота инсультов в исследовании TOTAL**

	ЧКВ + ТЭ (n = 5 033) (%)	ЧКВ + ТЭ (n = 5 030) (%)	ОР	95% ДИ	p
0—48 ч	15 (0,30%)	5 (0,10%)	3,00	1,09—8,25	0,025
> 48 ч < 7 дней	5 (0,10%)	4 (0,08%)	1,25	0,34—4,66	0,74
7 < 30 дней	13 (0,26%)	7 (0,14%)	1,85	0,74—4,65	0,18
30 < 30 дней	11 (0,23%)	8 (0,16%)	1,37	0,55—3,41	0,49
90—180 дней	8 (0,17%)	2 (0,04%)	3,99	0,85—18,8	0,06

ной тромбозэкстракции присвоен III класс (применение не показано) Американских рекомендаций по лечению больных с ИМпСТ (American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Guidelines for STEMI 2015) [36]. В то же время важно подчеркнуть, что применение тромбозэкстракции у отдельных групп больных рекомендовано на уровне IIa-класса.

Суммируя современные представления о роли мануальной тромбозэкстракции в лечении больных с ИМпСТ, можно сказать, что эта техника в целом не приносит существенной пользы.

Вместе с тем накоплен достаточно большой практический опыт, согласно которому применение ТЭ во многих случаях позволяет добиться оптимального восстановления коронарного кровотока и миокардиальной перфузии. Исследования ближайших лет, по-видимому, будут направлены на поиск групп больных (на основании анализа клинических, ангиографических, инструментальных, лабораторных показателей и особенностей терапии), у которых ТЭ позволит улучшить результаты ЧКВ при ИМ.



ИСТОЧНИКИ

1. Erbel R, Heusch G. Brief review: coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 22-4.
2. Самко А.Н., Меркулов Е.В. Применение ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST. *Болезни сердца и сосудов*, 2009, 1: 34-40.
3. Heusch G, Schulz R, Haude M et al. Coronary microembolization. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37: 23-31.
4. Saber RS, Edwards WD, Bailey KR et al. Coronary embolization after balloon angioplasty or thrombolytic therapy: an autopsy study of 32 cases. *Am Coll Cardiol*, 1993, 22: 1283-8.
5. Davies MJ, Thomas AC. Plaque Assuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*, 1985, 53: 363-73.
6. Herrmann J. Periprocedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2493-519.
7. Rogers C., Huynh R., Seifert P.A., et al. Embolic protection with filtering or occlusion balloons during saphenous vein graft stenting retrieves identical volumes and sizes of particulate debris. *Circulation*, 2004, 109: 1735-40.
8. Brosh D, Assali AR, Mager A. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six month mortality. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 442-445.
9. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2004, 110: e506-e510.
10. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation*, 2001, 103: 2780-3.
11. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *Am Coll Cardiol*, 1985, 5: 593-8.
12. Good CW, Blankenship JC, Scott TD et al. Feasibility and safety of ad hoc percutaneous coronary intervention in the modern era. *Invasive Cardiol*, 2009, 21: 194-200.
13. Antman EA, Cohen M, Bernink P et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. *JAMA*, 2000, 284: 835-842.
14. Steigen TK, Claudio C, Abbott D et al. Angiographic core laboratory reproducibility analyses: implications for planning clinical trials using coronary angiography and left ventriculography end-points. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008, 24: 453-62.
15. Van't Hof et al. *Lancet*, 1997, 350: 615.
16. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*, 1996, 93: 879-88.
17. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*, 1998, 97: 2302-6.
18. Gregg W, Abizaid A, Silber S et al. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh-Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 6 November, 60(Issue 19): 1975-1984.

19. LaBlanche JM, Fourrier JL, Gommeaux A et al. Percutaneous aspiration of coronary thrombus. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*, 1989, 17(2): 97-8.
20. Ali A, Cox D, Dib N et al. AIMI Investigators. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 244-252.
21. Serruys PW. Six-month results of randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in STEMI patients: An optical frequency domain imaging study (TROFI). Presented at: EuroPCR, May 16, 2012, Paris, France.
22. Serruys PW. Six-month results of randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in STEMI patients: An optical frequency domain imaging study (TROFI). Presented at: EuroPCR, May 16, 2012, Paris, France.
23. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 371-6.
24. Dudek D, Mielecki W, Burzotta F et al. Thrombus aspiration followed by direct stenting: a novel strategy of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Results of the Polish-Italian-Hungarian Randomized Thrombectomy Trial (PIHRATE Trial). *Am Heart J*, 2010, 160: 966-72.
25. Chevalier B, Gilard M, Lang I et al. Systematic primary aspiration in acute myocardial percutaneous intervention: a multicentre randomised controlled trial of the export aspiration catheter. *Euro Intervention*, 2008, 4: 222-8.
26. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 309-15.
27. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2008, 358: 557-67.
28. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*, 2008, 371: 1915-20.
29. De Luca L, Sardella G, Davidson CJ et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodeling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. *Heart*, 2006, 92: 951-957. doi: 10.1136/hrt.2005.074716.
30. Francesco Burzotta1, Maria De Vita1, Youlan L Gu et al. Clinical impact of thrombectomy in acute STElevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *European Heart Journal*, 2009, 30: 2193-2203. doi:10.1093/eurheartj/ehp348.
31. 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). *European Heart Journal* 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
32. Fröbert O, Lagerqvist B, Göran K et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1587-97.
33. Lagerqvist B, Fröbert O, Göran K et al. Outcomes 1 Year after Thrombus Aspiration for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1111-1120.
34. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): e78-e140.
35. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S et al. TOTAL Investigators. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1389-98.
36. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1235-1250.

ВАРФАРИН: МЕСТО В СОВРЕМЕННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. НОВИКОВА, д.м.н., профессор, А.Н. ВОЛОВЧЕНКО

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

Фибрилляция предсердий является наиболее частым кардиальным источником системной эмболии и кардиоэмболического инсульта. Антикоагулянты рекомендованы для предотвращения инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Варфарин уменьшает риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий приблизительно на две трети. В течение последних лет все большее распространение получают новые пероральные антикоагулянты. Но, несмотря на это, остается ряд клинических ситуаций, когда единственно возможным антикоагулянтом является варфарин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, шкала $\text{SAMe-TT}_2\text{R}_2$

С внедрением в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) (дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана) позиции варфарина в качестве, по сути, единственного перорального антикоагулянта значительно изменились.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2012 г., рекомендациям Канадского общества кардиологов (Canadian Cardiovascular Society) от 2012 г., рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американского общества кардиологов (American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, AHA/ACC/HRS) от 2014 г., дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан являются препаратами выбора для профилактики тромboэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), и в большинстве случаев целесообразно приме-

нение именно новых пероральных антикоагулянтов, нежели прием традиционных антагонистов витамина К [1–3]. Аналогичные данные приведены и в российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению ФП [4]. За годы после выхода рекомендаций опубликовано множество работ, в т. ч. субанализов исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, по результатам которых продолжают расширяться возможные показания для использования новых пероральных антикоагулянтов.

Однако остается ряд ситуаций, когда терапия варфарином является предпочтительной. В первую очередь нужно отметить, что НОАК зарегистрированы к применению при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. При клапанной ФП, под которой в последних рекомендациях ESC подразумевается ФП при выраженных митральных пороках (преимущественно при митральном стенозе) и протезированных клапанах сердца [5], по-прежнему показан прием варфарина под кон-

тролем международного нормализованного отношения (МНО). Другим показанием к приему варфарина являются собственно протезированные клапаны сердца. Применение НОАК у таких пациентов может быть небезопасным. В частности, исследование дабигатрана у пациентов с механическими протезами клапанов сердца (исследование RE-ALIGN) было приостановлено досрочно в связи с более высокой частотой тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений, чем при терапии варфарином, в обеих группах пациентов (начало терапии сразу после имплантации клапана и через 3 мес. после операции) [6]. Приводятся сообщения о развитии тромбов на протезированном клапане сразу после перехода с варфарина на дабигатран. Это небольшое исследование, хотя не является окончательным, предполагает, что дабигатран не является эффективным для пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Терапия варфарином показана в течение 3 мес. после установки биопротеза аортального, митрального и трехстворчатого клапанов и на протяжении всей жизни после установки механических протезов [37]. Целевое МНО в последнем случае определяется тромбогенностью протеза и факторами риска у конкретного пациента (замена митрального или трикуспидального клапана, тромбоэмболия в анамнезе, митральный стеноз любой степени, ФП и фракция выброса левого желудочка <35%) [7].

У четверти больных с ФП имеют место другие пороки клапанов сердца: недостаточность митрального, трикуспидального, аортального клапанов, аортальный стеноз. В исследовании ROCKET-AF 14% пациентов имели клинически значимые поражения клапанов сердца, а в исследовании ARISTOTLE — 26% [8, 9].

В обоих исследованиях эффект применения НОАК был сходен с эффектом терапии варфарином, но терапия ривароксабаном приводила

к более высокому риску кровотечения, чем терапия варфарином [8]. В исследовании ARISTOTLE на фоне терапии апиксабаном частота кровотечения была ниже [9]. Пациенты в приведенных исследованиях отличались по возрасту, риску тромбоэмболических осложнений, наличию инсульта или системных эмболий в анамнезе. Таким образом, пациентам с клапанной ФП в настоящее время показано назначение только антагонистов витамина К. Термин «клапанная фибрилляция» предсердий должен применяться при умеренном или тяжелом митральном стенозе или механических протезах клапанов [37].

У пациентов с неклапанной ФП применение варфарина оправданно при высокой степени приверженности лечению и хорошем контроле МНО, переход на НОАК таким больным не рекомендуется. К сожалению, адекватный лабораторный контроль МНО в нашей стране представляет собой проблему, однако в последнее время все большее распространение получают устройства для самостоятельного контроля свертываемости крови на фоне терапии варфарином, в частности, портативный коагулометр Coaguchek.

Пациенты с хорошо контролируемой интенсивностью антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне > 70%) имеют низкий риск тромбоэмболии и кровотечения [10–12]. Европейским обществом кардиологов рекомендовано нахождение МНО в терапевтическом диапазоне > 70% времени для полноценной антикоагулянтной терапии [13]. В рандомизированных исследованиях эффект НОАК по сравнению с таковым варфарина для профилактики инсульта и риска кровотечения сохранялся независимо от времени нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне, и явное снижение относительного риска внутричерепных кровоизлияний при

ТАБЛИЦА 1. Сравнение НОАК и варфарина в зависимости от TTR в профилактике инсульта и системных эмболий

	TTR < 66%	TTR ≥ 66%
Дабигатран 150 мг х 2 р/сут	0,54 (0,39, 0,73)	0,81 (0,58, 1,11)
Дабигатран 110 мг х 2 р/сут	0,91 (0,69, 1,19)	0,90 (0,66, 1,24)
Ривароксабан 20 мг х 1 р/сут	0,81 (0,65, 1,01)	0,72 (0,47, 1,10)
Апиксабан 5 мг х 2 р/сут	0,79 (0,62, 1,00)	0,79 (0,60, 1,05)

применении НОАК по сравнению с таковым антагонистов витамина К сохранялось, хотя достоверность различий нивелировалась (табл. 1, 2). Мета-анализ исследований НОАК показал выраженное снижение частоты больших кровотечений на фоне терапии НОАК в сравнении с таковой на фоне приема варфарина при неадекватном контроле МНО (время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне < 66%) (ОР 0,69, 95% ДИ 0,59—0,81 против 0,93, 0,76—1,13; $p = 0,022$) [14].

Для оценки вероятности достижения оптимальной антикоагуляции при терапии антагонистами витамина К была разработана шкала SAMe-TT₂R₂: женский пол, возраст < 60 лет, наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний (наличие как минимум 2-х из сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), атеросклероз периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инсульт, заболевания легких, болезни почек или печени), терапия препаратами, взаимодействующими с варфарином (например, амиодарон), курение > 2 лет, раса (не европеоидная раса). При наличии ≤ 2 баллов вероят-

ность поддержания МНО в терапевтическом диапазоне >65–70% достаточно велика и терапия антагонистом витамина К окажется безопасной и эффективной (рис. 1) [15–17].

Эффективность применения антагонистов витамина К у пациентов со стабильной ИБС бесспорно доказана, в то время

ТАБЛИЦА 2. Частота кровотечений на фоне терапии НОАК и варфарина в зависимости от TTR

	TTR < 66%	TTR ≥ 66%
Дабигатран 150 мг х 2 р/сут	0,76 (0,62, 0,94)	1,15 (0,94, 1,40)
Дабигатран 110 мг х 2 р/сут	0,74 (0,61, 0,91)	0,86 (0,69, 1,06)
Ривароксабан 20 мг х 1 р/сут	0,92 (0,77, 1,10)	1,30 (1,01, 1,69)
Апиксабан 5 мг х 2 р/сут	0,57 (0,45, 0,71)	0,81 (0,67, 0,98)

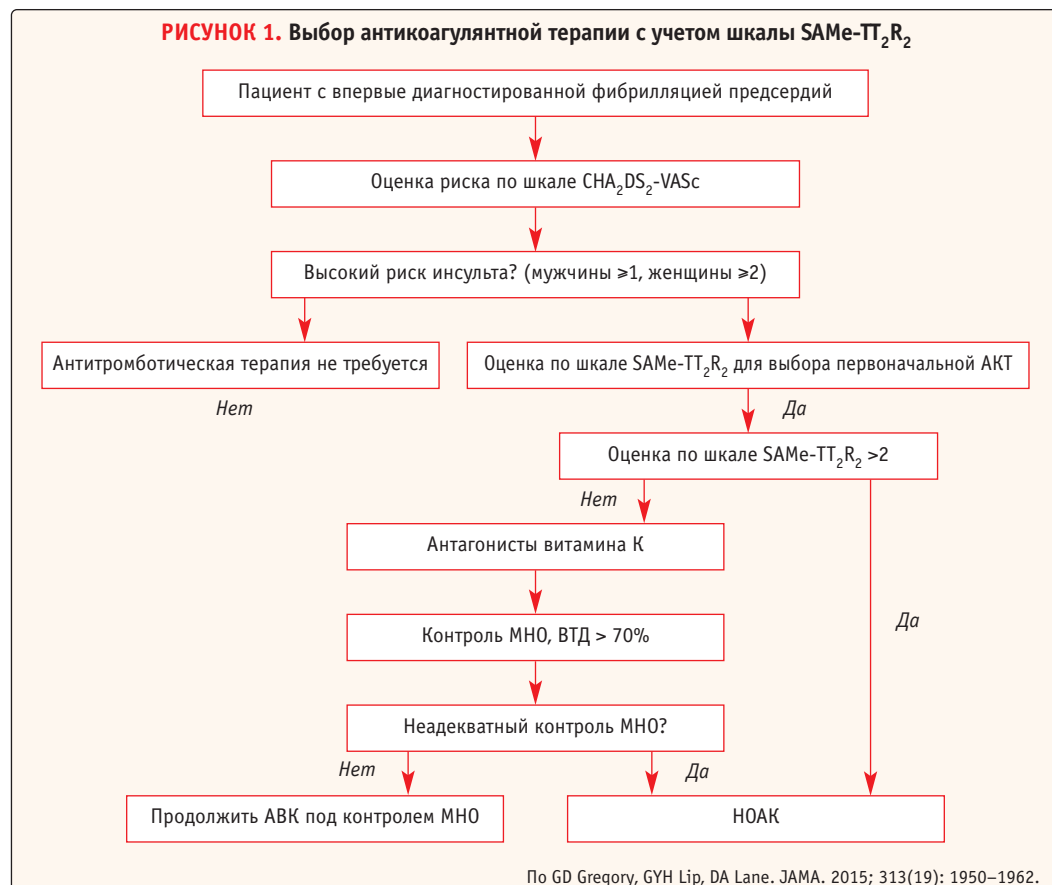
как применение НОАК менее изучено у данной группы больных. Субанализ основных исследований НОАК показал, что в группах пациентов, получавших монотерапию антагонистом витамина К и монотерапию НОАК, частота острых коронарных событий была очень небольшой (около 1,5% в год). Естественно, что субанализ представляет собой слабые доказательства, и требуются большие рандомизированные исследования для выбора оптимальной терапии у пациентов со стабильной ИБС и неклапанной ФП. В настоящее время допускается назначение НОАК как при стабильной ИБС, так и при острых коронарных синдромах (ОКС), стентировании коронарных артерий.

В рандомизированное клиническое исследование оптимальной антитромботической и антикоагулянтной терапии у пациентов, которым проводится стентирование коронарных артерий (The What is the Optimal Antiplatelet

and Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting (WOEST) trial), было включено 573 больных со стабильной ИБС. Применение клопидогрела в сочетании с пероральными антикоагулянтами не приводило к повышению частоты тромбозов и тромбоэмболий (ИМ, инсульт, процедура реваскуляризации и тромбоз стента) (ОР 0,60, ДИ 0,38—0,94, $p = 0,025$), по сравнению с таковой на фоне тройной антитромботической терапии. При этом при одновременном применении аспирина, клопидогрела и варфарина частота кровотечений была закономерно больше, чем при двойной антитромботической терапии [18]. Исследование ISAR-TRIPLE было пер-

вым, в ходе выполнения которого пытались определить оптимальную продолжительность приема клопидогрела после имплантации стентов с лекарственным покрытием больным, имеющим показания к применению пероральных антикоагулянтов. Результатом исследования является получение данных об отсутствии преимуществ применения трехкомпонентной терапии в течение 6 нед. по сравнению с ее использованием в течение 6 мес. по влиянию на основной комбинированный показатель общей смертности, частоты развития ИМ, системных тромбоэмболий, инсульта или тяжелого кровотечения по классификации TIMI [19]. По данным метаанализа 10 исследований с

РИСУНОК 1. Выбор антикоагулянтной терапии с учетом шкалы SAMe-TT₂R₂



участием 1 349 пациентов, риск больших кровотечений возрастает с 2,2% в течение 1-го мес. тройной антитромботической терапии до 4–12% в течение 1 года такого лечения, т. е. частота кровотечений тем больше, чем больше продолжительность антитромботической терапии [20]. Следовательно, одним из ключевых моментов в снижении риска кровотечений является сокращение сроков тройной антитромботической терапии во всех возможных случаях. В целом считается, что у пациентов, которым показана длительная антикоагулянтная терапия, при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) применение стентов с лекарственным покрытием в большинстве случаев неоправданно, т. к. пользу от снижения риска рестеноза перевешивает увеличение риска кровотечений. В связи с этим у таких больных более рациональна имплантация стентов без лекарственного покрытия либо стентов нового поколения, что позволяет отказаться от длительной тройной антитромботической терапии [21, 22]. В настоящее время продолжаются исследования, благодаря которым мы получим новые данные о применении варфарина и НОАК в сочетании с аспиринот и клопидогрелом (REDUAL-PCI для дабигатрана, PIONEER-AF-PCI для ривароксабана, AUGUSTUS для апиксабана). В 2014 г. опубликован европейский консенсус по лечению пациентов, нуждающихся в тройной антитромботической терапии [23].

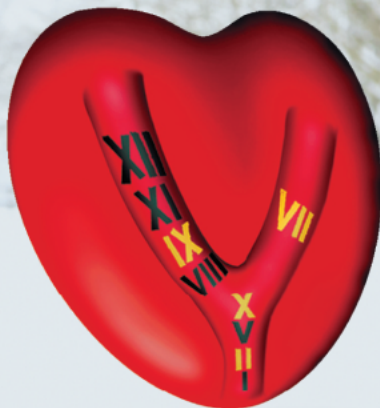
Также необходимо помнить и о показаниях к приему варфарина при остром ИМ, а именно при высоком риске тромбоэмболических осложнений: при больших передних инфарктах, внутрисердечном тромбозе, эпизодах тромбоэмболий в большом и малом кругах кровообращения.

Пациенты с нарушением функции почек имеют высокий риск как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений. Назначение

высоких доз НОАК пациентам со сниженным клиренсом креатинина (КК) может значительно повышать риск кровотечений. Дабигатран имеет самый высокий почечный клиренс — около 80% [24]. Почечный клиренс апиксабана и ривароксабана составляет, соответственно, 27% и 36% [25, 26]. Пациенты с КК < 30 мл/мин исключались из исследований RE-LY и ROCK-ET-AF, из исследования ARISTOTLE исключались пациенты с КК < 25 мл/мин или креатинином плазмы > 2,5 мг/дл. Доза дабигатрана в исследовании RE-LY составляла 150 мг и 110 мг 2 р/сут без учета скорости клубочковой фильтрации (СКФ). FDA на основе фармакокинетического моделирования одобрило дозу дабигатрана 75 мг 2 р/сут для пациентов с КК от 15 до 30 мл/мин [27, 28], однако в исследованиях данную дозу не оценивали, и в настоящее время ни в Европе, ни в России данная доза не зарегистрирована. Таким образом, больным с тяжелой почечной недостаточностью, СКФ < 30 мл/мин в связи с отсутствием клинических данных в этой популяции пациентов терапия НОАК противопоказана [29]. В случае проведения процедуры или операции с высоким риском кровотечения пациенты с выраженной почечной недостаточностью, принимающие НОАК, так же как и принимающие варфарин, требуют более долгого срока отмены терапии [18]. Еще одним недостатком НОАК может являться отсутствие количественного анализа, который позволяет подобрать необходимую дозу препарата и оценить степень и эффективность антикоагуляции, а также оценить приверженность пациентов терапии [30, 31]. Вследствие короткого периода полураспада НОАК происходит быстрое снижение антикоагулянтной активности, в отличие от варфарина, что может значительно повышать риск развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений при нарушении больным режима приема, пропуске следующей до-

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, эмболий артерий; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Способ применения и дозы:** Варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению. **Противопоказания:** установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность, тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами, бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, 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 снижаются, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы

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 2016.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

зы препарата [30]. До последнего времени у НОАК не существовало специфических антидотов, однако в настоящее время FDA зарегистрировало первый антидот для дабигатрана этексилата — идаруцизумаб (Праксбайнд) [31], также проходит III фазу клинических испытаний антидот ривароксабана — Аднексанет [32]. Однако в России до настоящего времени нет доступных антидотов для НОАК. Опубликованное в 2013 г. практическое руководство European Heart Rhythm Association по использованию НОАК у пациентов с опасными для жизни кровотечениями на фоне терапии НОАК рекомендует назначение концентрата протромбинового комплекса или активированного концентрата протромбинового комплекса [33].

Одним из немаловажных преимуществ варфарина перед НОАК является экономическая составляющая. В настоящее время применение

НОАК приводит к большим затратам, даже несмотря на расходы на регулярный лабораторный контроль варфарина [34].

Итак, в настоящее время, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику НОАК, таких как дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан, сохраняются показания для применения традиционного антикоагулянта варфарина. К таким показаниям относятся наличие протезированных клапанов сердца, ФП при выраженных митральных пороках и протезированных клапанах сердца, ФП в сочетании с ИБС в виде ОКС и/или при необходимости ЧКВ, ФП у пациентов с тяжелым и терминальным поражением почек. Также применение варфарина целесообразно при хорошем контроле МНО и высокой приверженности лечению у пациентов, которые уже получают данный препарат.



ИСТОЧНИКИ

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 2012, 33: 2719-2747.
2. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*, 2012 Mar-Apr, 28(2): 125-36.
3. January CT, Wann ST, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. *JACC*, 2014; DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
4. Сулимов В.А. и коллектив авторов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2012.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 2012, 33: 2719-2747.
6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 369(13): 1206-1214.
7. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012, 33: 2451-2496.
8. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Likhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker

- RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3377-3385.
9. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the ARISTOTLE trial. *Circulation*, 2015, 132: 624-632.
10. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008, 1: 84-91.
11. Gallego P, Roldan V, Marin F, Romera M, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*, 2013, 110: 1189-1198.
12. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Sjalander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*, 2015, 113: 1370-1377.
13. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JL. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*, 2013, 110: 1087-1107.
14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JL, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014, 383: 955-962.
15. Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Lip GY. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*, 2014, 127: 1083-1088.
16. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAMeTT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*, 2014, 146: 719-726.
17. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. *Chest*, 2013, 144: 1555-1563.
18. 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.
19. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1619-1629.
20. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*, 2010, 121: 2067-2070.
21. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary — Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2010, 31: 1311-1318.
22. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 522-534.
23. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Document R, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European

- Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 3155-3179.
24. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(3): 292-303.
25. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug metab dispos: biol fate chem.*, 2009, 37(1): 74-81.
26. Wein C, Schwarz T, Kubitz D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(5): 1056-1064.
27. Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(1 Suppl): 119S-125S.
28. Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, Staab A, Clemens A, Reilly PA, Friedman J. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol.*, 2012, 52(9): 1373-1378.
29. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014, 130(23): 2071-104.
30. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013, 2013: 464-70.
31. Dugi K. US FDA Grants Breakthrough Therapy Designation to Pradaxa (dabigatran etexilate) specific Investigational Antidote [Boehringer-Ingelheim press release]. Ingelheim, Germany, 2014.
32. Portola-Pharmaceuticals. Andexanet alpha: FXa inhibitor antidote: Portola Pharmaceuticals, 2014.
33. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2013, 34(27): 2094-106.
34. Albert NM. Use of novel anticoagulants for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications. *Heart Lung*, 2014, 43: 48-59.
35. 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, 17: 1467-1507.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

О.Л. БАРБАРАШ, д.м.н., профессор

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ

В обзорной статье представлены современные данные по одному из ключевых вопросов современной кардиологии — продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом. Проведен анализ актуальных клинических рекомендаций, освещены результаты недавних клинических исследований и проведенных метаанализов. Представлена шкала оценки рисков ишемических и геморрагических событий, сформированная по результатам исследования DAPT.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: двойная антитромбоцитарная терапия, продолжительность, ишемические события, кровотечения, ацетилсалициловая кислота, тиропиридины

В последние годы активно обсуждаются подходы к управлению рисками ишемических и геморрагических событий у пациентов с перенесенными эпизодами острых коронарных событий (ОКС). Один из таких подходов состоит в назначении ДАТТ сроком на 1 год с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии независимо от факта проведения и способа реваскуляризации [1–3, 5, 6]. Вариации сроков ДАТТ предполагаются только при выявлении у пациента высокого риска развития кровотечения, когда возможно их сокращение до 1 мес. при использовании голых металлических стентов (BMS) и до 6 мес. — при использовании стентов с лекарственным покрытием (DES) [4, 7].

Основной пункт различий в рекомендациях американских и европейских экспертов, относящийся к срокам ДАТТ, состоит в том, что ев-

ропейским рекомендациям присущ демократизм — в возможном сокращении этих сроков, американские же эксперты категоричны в необходимости такой терапии — минимум 12 мес. у пациентов с ОКС независимо от использования стратегии, вида реваскуляризации и стента [3, 8]. Основой для определения срока — 1 год для пациентов с ОКС явились результаты крупного исследования CURE. Гипотеза этого исследования строилась на представлении о том, что высокий риск смертельного исхода у пациентов с перенесенным ИМ сохраняется на протяжении 1 года [9]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CURE (12 562 пациента) было первым крупным исследованием, в котором продемонстрированы преимущества ДАТТ (ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел) продолжительностью до 1 года перед монотерапией АСК при ОКС без подъема сегмента ST — дополни-

тельная эффективность по снижению риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта (на 20%) без статистически значимого увеличения частоты жизнеугрожающих геморрагических осложнений [10]. Последующее исследование CREDO подтвердило эффективность такой стратегии и для пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС), которым было запланировано выполнение чрескожного вмешательства (ЧКВ). Эффективность оценивалась через 28 дней, что проявилось снижением относительного риска комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, неотложная реваскуляризация) на 18,5%, и через 1 год — снижением относительного риска (смерть, ИМ, ишемический инсульт) на 27%. Не было выявлено статистически значимого увеличения риска кровотечений [11].

Основой дизайна проведенных в дальнейшем исследований, оценивающих эффективность и безопасность новых антиагрегантов — тикагрелора и празугрела, явилось использование периода ДАТТ — 1 год. При этом средний срок наблюдения за пациентами составил 12 мес. в исследовании PLATO и 15 мес. в исследовании TRITON-TIMI 38 [12, 13].

Многочисленные исследования, доказавшие эффективность ДАТТ в отношении снижения вероятности ишемических событий, констатировали важную проблему — повышение частоты развития кровотечений. И хотя проведенные исследования не показали увеличения риска жизнеугрожающих кровотечений, риск больших кровотечений был явно повышен. При этом «новые» дезагреганты продемонстрировали большее увеличение риска кровотечений на фоне ДАТТ, чем клопидогрел [14].

В связи с этим главной тенденцией последнего десятилетия явился поиск аргументов в отношении возможного сокращения сроков ДАТТ с целью повышения ее безопасности. Одно из первых исследований, гипотеза которо-

го строилась на возможности сокращения (без уменьшения эффективности) длительности ДАТТ, явилось исследование PRODIGY [15]. В исследование вошли 1 970 пациентов как с ОКС, так и со стабильными формами ИБС, подвергнутых стентированию коронарных артерий. Сравнивались две стратегии ДАТТ — в течение 6 и 24 мес. Результатом этого исследования была констатация факта отсутствия различий по частоте ишемических событий на фоне пролонгированной (24 мес. — 10,1%) и укороченной (6 мес. — 10%) ДАТТ, при этом выявлено значимое увеличение частоты геморрагических исходов в группе пролонгированной ДАТТ (7,4%) по сравнению с группой укороченного курса ДАТТ (3,5%, $p < 0,001$). В последующем был проведен ряд других исследований и метаанализов, близких по дизайну [16, 17]. Однако вряд ли их результаты можно считать серьезным аргументом в отношении обоснования возможности сокращения сроков ДАТТ. Большинство исследований, оценивающих эффективность и безопасность сокращения сроков ДАТТ, проведены на смешанной популяции пациентов с использованием разнообразия стентов, сроков ДАТТ, вида антиагрегантных препаратов. Важно подчеркнуть и отсутствие в анализируемых исследованиях такой важной конечной точки, как тромбоз стента. По-видимому, приведенная выше гетерогенность исследований — главная причина отсутствия различий в эффективности кратковременной и длительной ДАТТ [18]. Итак, до сих пор вопрос целесообразности сокращения сроков ДАТТ, особенно у пациентов после перенесенного ОКС, — предмет дебатов.

В последние годы активно обсуждается противоположная тенденция — целесообразность продления сроков ДАТТ на период более 1 года, что является наиболее актуальным для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в т. ч. после перенесенного ИМ. Аргументом

в пользу такой точки зрения являются данные о том, что высокая вероятность развития повторного ИМ не заканчивается промежутком 1 год после перенесенного эпизода ОКС. Примерно 40% повторных ИМ возникают в период через 2—5 лет после первого [19].

О целесообразности подходов к агрессивному лечению такого рода пациентов наиболее очевидно свидетельствуют результаты регистра APOLO, объединившего популяцию более 150 тыс. пациентов, выписанных из стационаров четырех стран — США, Великобритании, Швеции и Франции после перенесенного ИМ [20]. Доказано, что в течение первого года после перенесенного ИМ кумулятивная частота развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составляет 18,3%. Однако у выживших в течение 1 года пациентов риск развития сердечно-сосудистых событий в течение второго и третьего годов оставался также крайне высоким. Данные этого регистра акцентировали внимание на возрастном аспекте оценки сердечно-сосудистого риска. Так, наивысшие показатели развития сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет после перенесенного ИМ были у пациентов пожилого возраста. Значимость для развития неблагоприятных исходов постинфарктного периода таких факторов риска, как возраст, перенесенные ИМ, инсульты, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, мужской пол, заболевания периферических артерий, предшествующие госпитализации по поводу кровотечений, наличие коморбидной патологии (сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, анемии), одинаково важна для пациентов всех стран, и влияние этих факторов не ослабевает с течением времени.

В недавно опубликованном анализе большого шведского регистра, представившего результаты наблюдения за 108 315 пациентами с

ИМ, показано, что пациент через 1 год после ИМ сохраняет высокий риск повторного события, особенно при наличии дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска [19]. В качестве таких факторов выступают возраст, перенесенные ранее ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, СД, не проведенные реваскуляризации по поводу индексного события. По-видимому, пациенты с максимально высоким сердечно-сосудистым риском должны и максимально выигрывать от агрессивного подхода к вторичной профилактике, польза которого доказана многочисленными рандомизированными исследованиями [21, 22], а усиление или продление ДАТТ может рассматриваться в качестве одного из вариантов такого агрессивного лечения. Долгие годы отсутствие доказательств необходимости приема ДАТТ более 1 года приводило к тому, что у большинства пациентов ДАТТ заканчивалась после 1 года лечения. Однако закончившийся в последние годы ряд исследований ставит под вопрос целесообразность прекращения ДАТТ у определенной категории пациентов.

Одним из первых исследований, показавших пользу продленной ДАТТ у пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска, явилось исследование CHARISMA [1]. Однако основополагающими для продвижения концепции о возможности и целесообразности продления ДАТТ явились результаты исследования Dual Antiplatelet Therapy Study (DAPT) [23]. В исследование был включен 9 961 пациент с ДАТТ по поводу имплантации стента в коронарные артерии. В исследование вошли только те пациенты, у которых не было ишемических событий и значительных кровотечений на протяжении первых 12 мес. открытой ДАТТ (АСК + тиаенопиридин) после ЧКВ. После 12 мес. ДАТТ пациенты были рандомизированы в 2 группы: принимающие в течение последующих 18 мес. ДАТТ и группу плацебо (АСК). Первичной

конечной точкой эффективности явились тромбоз стента, смерть, ИМ и инсульт в течение 12–30 мес. наблюдения. Первичной конечной точкой безопасности было развитие умеренных или больших кровотечений. 9 961 больной наблюдался в течение 12–30 мес. Пациенты, включенные в это исследование, были достаточно гетерогенны: 30% — с ОКС, большая часть которых представлена ИМ с подъемом ST. В качестве ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов были использованы как клопидогрел (65%), так и празугрел (35%), не было ограничений и по виду имплантированных стентов (применялись 4 вида DES). Исследование выполнено в большей степени на пациентах из Северной Америки (89%). Анализ эффективности позволил прийти к выводу о том, что продление ДАТТ более 1 года эффективно в отношении снижения количества ишемических событий. Так, в группе продленной ДАТТ частота тромбозов стентов снизилась на 71% по сравнению с таковой в группе АСК и составила 0,4% (в группе АСК — 1,4%, $p < 0,001$), а все сердечно-сосудистые и cerebro-васкулярные события — на 53% (в группе пролонгированной ДАТТ — 4,3%, а в группе АСК — 5,9%, $p < 0,001$). В группе пролонгированной двойной терапии отмечено достоверное снижение риска развития ИМ (4,1% в группе АСК и 2,1% в группе пролонгированной ДАТТ, $p < 0,001$), причем 55% данного снижения было достигнуто за счет ИМ, не связанного с тромбозом стента. Кроме того, в субисследовании DAPT были оценены эффекты продленной ДАТТ у пациентов с наличием и отсутствием ИМ как повода к реваскуляризации [24]. Выяснилось, что продленная ДАТТ в период до 30 мес. позволила снизить частоту развития тромбоза стента с 1,9% (группа только АСК) до 0,5% у пациентов с ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), что было подтверждено и в группе пациентов с электрокардиограммой ЧКВ, где частота тромбозов стен-

тов составила 0,4%, а в группе АСК — 1,1% ($p < 0,001$) соответственно. Длительная ДАТТ была также эффективна в двух анализируемых подгруппах пациентов и в отношении снижения риска комбинированной конечной точки эффективности (МАССЕ): у пациентов с ИМ — 6,8% в группе АСК и 3,9% — в группе пролонгированной ДАТТ ($p < 0,001$); у пациентов без ИМ частота развития МАССЕ составила 5,3% в группе АСК и 4,4% — в группе пролонгированной ДАТТ соответственно ($p = 0,08$). Таким образом, длительная ДАТТ снизила риск развития ишемических событий и тромбоза стента у пациентов как с ИМ, так и с плановыми ЧКВ. Величина такого эффекта была больше у пациентов с ИМ. Однако и пациенты с электрокардиограммой ЧКВ, оказывается, могут выигрывать от длительной ДАТТ.

Исследование DAPT акцентировало внимание на серьезной проблеме — при длительном использовании ДАТТ степень снижения числа ишемических событий, не ассоциированных со стентом, — важный фактор соотношения риск/преимущество. Этот факт был подтвержден в ряде других исследований [1, 11, 25] и может быть использован в качестве аргумента для девиза «лечить пациента, а не стент».

С другой стороны, в отношении первичной конечной точки безопасности в исследовании DAPT — умеренных и массивных кровотечений — в группе пролонгированного приема тикагрелора частота развития их была закономерно выше. Сильные и средние кровотечения развились соответственно в 2,5% в группе пролонгированной двойной терапии и в 1,6% случаев в группе АСК ($p = 0,001$).

Целесообразность применения длительной ДАТТ показана и при использовании другого антиагреганта — тикагрелора. PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-

Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) — первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее эффекты долгосрочной двойной антитромботической терапии в популяции пациентов после перенесенного ранее ИМ, основанной на использовании низких доз АСК (до 100 мг/сут) и тикагрелора в различных дозировках (60 и 90 мг 2 р/сут) [26].

В исследование PEGASUS-TIMI 54 было включено 21 162 пациента с перенесенным ранее (от 1 до 3 лет) ИМ. Медиана времени от перенесенного ИМ до включения в исследование составила 1,7 года, у половины (56,3%) пациентов ранее был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST. Категория пациентов, включенных в исследование, характеризовалась максимально высоким риском ишемических событий и высокой комплаентностью в отношении приема препаратов в постинфарктном периоде. Наблюдение за пациентами длилось в среднем 33 мес.

Доказано, что по сравнению с плацебо (группой, использующей только АСК) применение тикагрелора в обеих дозировках ассоциируется с абсолютным преимуществом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий: приводит к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт.

Важным аргументом в пользу продленной ДАТТ у пациентов после ИМ явились данные J.A. Udell et al. (2015), представившими мета-анализ рандомизированных исследований, включивший 33 435 пациентов, средний срок наблюдения составил 31 мес. [27]. Критерий включения исследований в анализ — пациенты с перенесенным более чем 1 год назад ОКС (93% с ИМ) и наличием дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска: пожилого возраста, СД, мультифокального атеросклеро-

за. При этом критериями исключения из исследований явились факторы, повышающие риск развития кровотечений: исключали пациентов, принимающих антикоагулянты, пациентов со стабильной ИБС и недавним элективным ЧКВ. У малого количества пациентов в анамнезе были инсульт или транзиторная ишемическая атака, 84% пациентов ранее перенесли ЧКВ. Таким образом, результаты мета-анализа в первую очередь распространяются на пациентов с анамнезом ИМ, успешно перенесших лечение в течение 12 мес. ДАТТ без значительных кровотечений и сохранения их риска. Сравнивали эффективность и безопасность двух стратегий — монотерапии АСК и ДАТТ, основанной на приеме АСК и любого антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Одно из исследований включало только пациентов с перенесенным более 1 года назад ИМ (PEGASUS-TIMI 54), в других в анализ включались данные по подгруппам пациентов с ИМ. В качестве второго антиагреганта в составе ДАТТ были включены все 3 известных препарата: клопидогрел (DES-LATE, CHARISMA MI, PRODIGY, ARCTIC-Interruption, DAPT), тикагрелор (PEGASUS-TIMI 54) и празугрел (ARCTIC-Interruption, DAPT).

Определено, что продление ДАТТ снижает риск больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с приемом одной АСК (6,4% против 7,5%; OR = 0,78; ДИ 0,67—0,90; p = 0,001) и сердечно-сосудистой смертности (2,3% против 2,6%; OR = 0,85; ДИ 0,74—0,98; p = 0,03). При этом повышения некардиальной смертности в группе пролонгированной ДАТТ не происходило (OR = 1,03; 0,76). Продление сроков приема ДАТТ также позволило снизить частоту повторных ИМ (OR = 0,70; ДИ 0,55—0,88; p = 0,003), инсультов (OR = 0,81; ДИ 0,68—0,97; p = 0,02) и тромбозов стентов (OR = 0,50; ДИ 0,28—0,89; p = 0,02). В группе продленной ДАТТ значимо повышался риск больших кро-

вотечений (1,85% в группе пролонгированной ДАТТ против 1,09% в группе АСК, ОР = 1,73; ДИ 1,19–2,50; $p = 0,004$), однако без значимого повышения частоты фатальных кровотечений (0,14% против 0,17; ОР = 0,91; ДИ 0,53–1,58; $p = 0,75$). Не было различий в снижении риска развития комбинированной конечной точки (ККТ) в выбранных исследованиях (исследования не были гетерогенны). Преимущество ДАТТ не зависело от того, включались или не включались в исследования пациенты с ЧКВ. Таким образом, на большом количестве наблюдений у пациентов с анамнезом перенесенного ИМ независимо от факта проведенного ЧКВ были получены доказательства преимущества длительной ДАТТ, что позволяет расценивать этот факт не только как «профилактику тромбоза стента».

На Европейском конгрессе кардиологов 2015 г. были озвучены обновленные рекомендации по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Возможность и целесообразность продления ДАТТ более 1 года или укорочения сроков ДАТТ у таких пациентов представлены следующей фразой рекомендаций: «...двойная дезагрегантная терапия может укорачиваться (до 3–6 мес. у пациентов при имплантации стентов с лекарственным покрытием и высоким риском кровотечений (II b, A)) или продляться (например, до 30 мес. (II b, A)) у отдельных пациентов, если это требуется» [28]. Основанием столь осторожного представления позиции продленной ДАТТ, безусловно, явились показатели безопасности, прежде всего — кровотечения. Ведь всякое усиление или продление антиагрегантной терапии ассоциировано с увеличением риска развития кровотечений.

До сих пор актуальна проблема оценки соотношения рисков ишемических и геморрагических событий при выборе схем агрессивной антитромботической профилактики. Необходи-

димо выделять категорию пациентов, с одной стороны, имеющих высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий. К таким, безусловно, должны быть отнесены больные с перенесенным ранее ишемическим событием, имеющие проявления мультифокального атеросклероза и многососудистого поражения коронарного русла, а также СД и почечную дисфункцию. С другой стороны, у таких пациентов не должен быть высоким риск развития кровотечений, в т. ч. наличие в анамнезе перенесенных кровотечений и потребности в длительном приеме антикоагулянтов. Возможно, более жесткий отбор пациентов с риском геморрагических событий позволит максимально их минимизировать при проведении ДАТТ.

С позиции этого актуален выбор оптимальных инструментов (шкал) для оценки вероятности развития геморрагических осложнений у стабильных пациентов, поскольку в настоящее время для данной категории пациентов с ИБС такие шкалы отсутствуют [29]. Интересной представляется шкала, предложенная R.W. Yeh et al. [30], позволяющая индивидуально оценивать соотношение пользы/риска при решении вопроса о целесообразности продления двойной антиагрегантной терапии более 12 мес., основанная на результатах исследования DAPT (*табл.*). Модель оценки ишемических рисков анализировала различия в развитии ИМ или тромбоз стента в период с 12 по 30 мес. от проведения индексного ЧКВ, включая летальные исходы, в то время как модель оценки геморрагических рисков в этот же промежуток времени предполагала оценку умеренного или тяжелого кровотечения согласно критериям GUSTO, включая летальные исходы в группах с продленной ДАТТ и плацебо. Итогом данного анализа явилась шкала, предполагающая балльную оценку риска. Предполагаемый клинический эффект выражался в сумме баллов, имеющих отрицатель-

ТАБЛИЦА. Балльная оценка шкалы DAPT

Характеристики	Баллы
<i>Пациенты</i>	
Возраст (лет)	
≥75	-2
65—75	-1
<65	0
Сахарный диабет 2-го типа	1
Курение (сигарет)	1
ИМ и/или ЧКВ в анамнезе	1
ХСН или ФВЛЖ <30%	2
<i>Индексное вмешательство</i>	
ИМ при поступлении	1
ЧКВ венозного шунта	2
Диаметр стента <3 мм	1

ное и положительное значение. Выяснилось, что пациенты, набирающие по шкале DAPT <2 баллов, имеют низкий риск развития ишемических событий, однако высокий — геморрагических событий (рис. 1). У такой категории пациентов нецелесообразно продление ДАТТ > 1 года, поскольку ее продление не сопровождается снижением риска ишемических событий, при этом повышается вероятность развития геморрагических осложнений. Наоборот, пациенты, набравшие ≥2 баллов, имеют наибольшую выгоду от продления ДАТТ > 1 года в виде снижения риска ишемических событий, при этом не увеличивался риск геморрагических событий (рис. 2). Среди пациентов, имевших низкий балл по шкале DAPT (< 2), количество пациентов, лечение которых требуется провести для предотвращения одного ишемического события, составило 153, а для развития одного кровотечения — 64. Эти показатели для пациентов, имевших высокий балл по шка-

РИСУНОК 1. Эффективность пролонгированной ДАТТ у пациентов с количеством баллов по шкале DAPT менее 2 [30], N = 5731

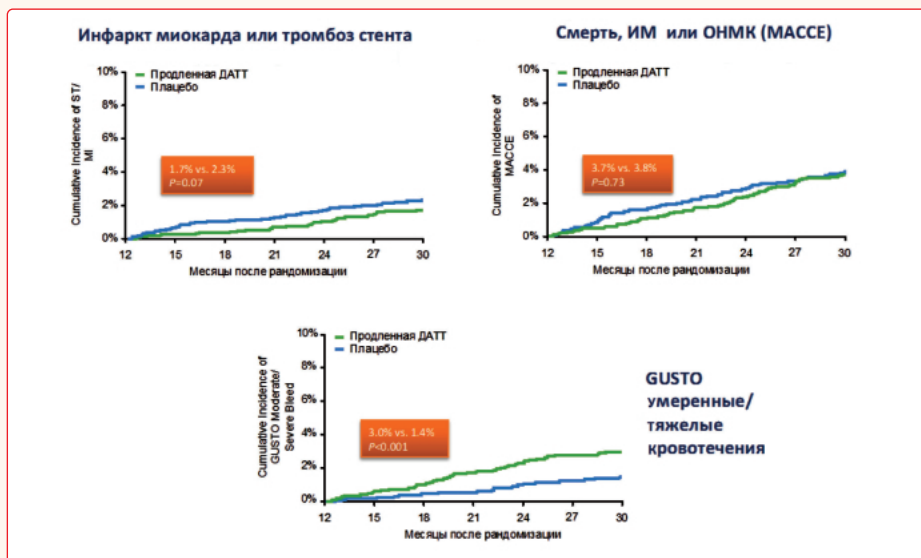


РИСУНОК 2. Эффективность пролонгированной ДАТТ у пациентов с количеством баллов по шкале DAPT 2 и более [30]

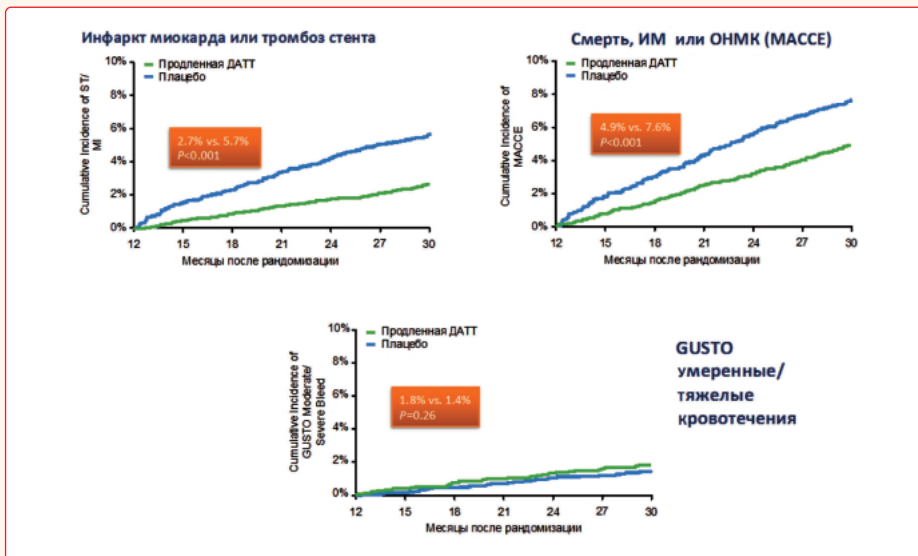
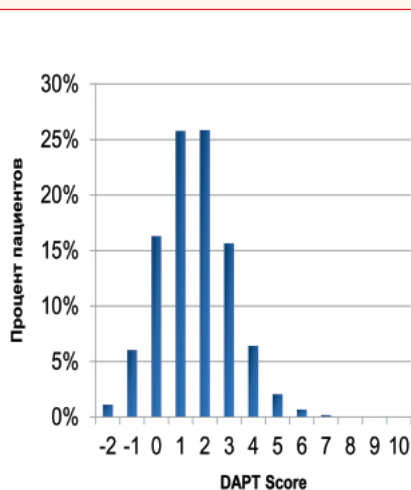


РИСУНОК 3. Распределение баллов DAPT Scores среди пациентов в исследовании DAPT [30]



ле ДАТТ (≥ 2), составили 34 и 272 соответственно.

На рисунке 3 представлено распределение пациентов по балльной оценке риска шкалы DAPT. Необходимо отметить, что половина пациентов имела высокий риск ишемических (≥ 2 баллов), другая половина — высокий риск геморрагических (< 2 баллов) событий. Данный факт свидетельствует о том, что половина пациентов, у которых не развились ишемические и геморрагические события в течение 1 года после ЧКВ, выполненного как в связи с ОКС, так и в плановом порядке, могут получить пользу от продления ДАТТ > 1 года. Таким образом, шкала DAPT может быть полезна практическим врачам, принимающим решение о прекращении или продлении сроков ДАТТ у пациентов, подвергнутых стентированию коронарных артерий.

Итак, до сих пор нет понимания того, какова оптимальная длительность ДАТТ у пациен-

тов из группы высокого сердечно-сосудистого риска: 1 год (как в исследовании CURE, PLATO), 30 мес. (DAPT) или 48 мес. (PEGASUS-TIMI 54). Вряд ли стоит надеяться на результаты исследований и регистров, оценивающих плюсы и минусы сверхдлительной терапии, тем более что ни один из них не оценивает вариант пожизненного лечения [31].

Однако с учетом приведенного выше факта, что риск развития последующих ишемических

событий у пациентов, ранее перенесших ИМ, в течение 3 лет продолжает расти, по-видимому, наиболее разумным является пожизненное лечение пациентов из группы крайне высокого ишемического риска малыми дозами АСК и другим антитромботическим препаратом на фоне постоянного мониторинга показателей, обеспечивающих безопасность лечения.



ИСТОЧНИКИ

1. 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, 47: 1982-1988.
2. Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, Silvan J, Collet J-P, Montalescot G. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J — Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2015, 1: 198-204.
3. Montalescot G, Brieger D, Dalby A, Park S-J, Mehran R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *JACC*, 2015, 66(7): 832-847.
4. 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) European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
5. Cutlip DE, Kereiakes DJ, Mauri L, Stoler R, Dauerman HL. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2015, 8: 404-410.
6. Maury L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1020-1029.
7. 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. *JACC*, 2014, December 23, 64(24):e139-228.
8. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*, 2011, 124: 574-651.
9. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494-502.
10. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F et al. For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003, 107: 966-972.
11. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT^{3rd} et al. For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288: 2411-2420.
12. 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, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
13. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolini P, Legutko J, Niemhammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013, 369: 999-1010.
14. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel

- JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 2083-2093.
15. Campo G, Tebaldi M, Vranckx P et al. Short-versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 506-512.
16. Gwon HC, Hahn J, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DC, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 2012, 125: 505-513.
17. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, Sharma S, Pocock S, Dangas GD. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1298-1310.
18. Price MJ. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1311-1313.
19. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
20. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalov VV. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*, 2015, 6(2): 12-19.
21. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation*, 2002, 106: 1690-1695.
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1495-1504.
23. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2155-2166.
24. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC*, 2015, 65(20): 2211-2221.
25. Bonaca MP, Bhatt D, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Held P, Sabatine MS, Jensen EC. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014, 167: 437-444.e5.
26. Bonaca MP, Bhatt D, Cohen M, Steg PG, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Ophuis TO, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. Doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
27. Ubell JA, Bonaca MC, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L et al. Long-term antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2015. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
28. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015. European Heart Journal*. Doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
29. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol*, 2014, 6(11): 1140-1148.
30. Yeh R, Secemsky E, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ. Individualizing treatment duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: an analysis from the DAPT study. In American Heart Association conference, (2015, November), Orlando.
31. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care. *J Am Coll Cardiol*, 2015 Sep 15, 66(11): 1273-85. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.018.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФАКТЫ О РИВАРОКСАБАНЕ

И.С. ЯВЕЛОВ, д.м.н., ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»

В статье представлены результаты применения ривароксабана для профилактики инсульта и тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в широкой врачебной практике. Показано, что в целом эффективность и безопасность этого лекарственного средства в повседневной врачебной деятельности соответствует ожиданиям, сформировавшимся по итогам крупного контролируемого клинического испытания ROCKET-AF.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пероральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, ROCKET-AF, ривароксабан

После публикации результатов крупных проспективных контролируемых исследований ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF [2, 3, 4] и получения одобрения регулирующих инстанций началось широкое использование пероральных антикоагулянтов прямого действия (новых пероральных антикоагулянтов или пероральных антикоагулянтов, не зависящих от витамина К): апиксабана, дабигатрана этексилата и ривароксабана для профилактики инсульта и тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы при неклапанной фибрилляции предсердий.

К настоящему времени опубликованы результаты ретроспективного изучения многочисленных электронных баз данных, ряда регистров и одного крупного проспективного международного наблюдательного исследования, позволяющие охарактеризовать особенности и результаты применения этих лечебных подхо-

дов в повседневной врачебной практике. Известно, что при рутинном использовании лекарственных средства обычно назначаются более широкому контингенту больных без учета многих ограничений, имевшихся в рамках первоначальных клинических испытаний, что позволяет получить дополнительные сведения об их эффективности и безопасности в различных клинических ситуациях. Вместе с тем закономерности, выявленные при анализе данных такого рода, не столь очевидны, как итоги специально спланированных проспективных рандомизированных исследований, поскольку многие факторы, способные оказать существенное влияние на результат, остаются неизвестными, и важнейшее значение имеют объективные и субъективные причины, побудившие врача предпочесть тот или иной подход к лечению конкретного больного. Кроме того, опыт показывает, что на практике не всегда соблюдаются

правила выбора доз, изученные в рамках контролируемых клинических испытаний. Учесть все эти обстоятельства в регистрах и наблюдательных когортных исследованиях невозможно. Соответственно, основная задача последних — оценить, насколько эффекты, выявленные при первоначальном изучении, воспроизводятся в повседневной врачебной практике и каковы текущие особенности применения тех или иных лекарственных средств. При этом интерпретация любых найденных закономерностей требует осторожности (в особенности если они противоречат итогам проведенных ранее контролируемых исследований), полученный результат может служить только в качестве отправной точки (гипотезы) для планирования дальнейшего клинического изучения и не должен рассматриваться как несомненный и окончательно установленный факт. Эти соображения касаются как оценки эффективности и безопасности отдельных пероральных антикоагулянтов прямого действия, так и результатов их сопоставления в рамках одного регистра или когортного исследования, поскольку, несмотря на попытки с помощью различных статистических методов устранить неизбежные различия между группами по факторам, оказывающим существенное влияние на прогноз, никогда нет уверенности в том, что эта попытка оказалась успешной и были учтены все важные показатели, включая основания для выбора врачом того или иного лекарственного средства.

При анализе надежности данных, полученных при оценке повседневной врачебной практики, необходимо также учитывать характер проведенного изучения. Наименее надежны ретроспективные когортные исследования, основанные на анализе медицинской документации. Помимо указанных выше ограничений при подобном способе извлечения информации добавляются сомнения в точности и полноте введенных данных, обычно нет многих важных

сведений о состоянии больных и исходах заболевания. Кроме того, при анализе электронных баз данных страховых компаний для отбора больных и оценки прогноза часто используются коды Международной классификации заболеваний, не предназначенной для клинического применения. Наиболее надежны проспективные наблюдательные исследования, выполненные по заранее разработанному протоколу, с заранее разработанным алгоритмом отбора больных, сбора сведений о них, аудитом качества представленных данных и в идеале — верификацией конечных точек, запланированных для анализа, специально созданной группой специалистов.

АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ ВЫПИСАННЫХ ПРЕПАРАТОВ IMS LIFELINK В США

Для анализа доз пероральных антикоагулянтов прямого действия, которые назначают при неклапанной фибрилляции предсердий, была изучена база данных IMS LifeLink, включающая сведения о выписанных препаратах для более 70% всех больных в США [5]. С 19 сентября 2014 г. по 11 сентября 2015 г. были проанализированы 3 625 105 рецептов на ривароксабан и апиксабан, внесенных кардиологами. Оказалось, что уменьшенную дозу ривароксабана (15 мг 1 р/сут) предпочитали в 21,7% случаев, апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) — у 20,8% больных. При этом в исследовании ROCKET-AF сниженная доза ривароксабана применялась у 21,1% больных. Соответственно, в повседневной врачебной практике уменьшенная доза ривароксабана применялась ненамного чаще, чем в клиническом исследовании, послужившем основанием для его одобрения (чаще всего на 3% в относительном и на 0,6% в абсолютном выражении). В исследовании ARISTOTLE сниженная доза апиксабана потребовалась всего 4,7% больных, и в повседневной врачебной практике

сниженная доза апиксабана использовалась намного чаще (в 4,4 раза в относительном и на 16,1% в абсолютном выражении). Причины такого несоответствия неясны, и в качестве гипотез предлагают рассматривать различие контингентов больных, изученных в исследовании ARISTOTLE и в рутинной практике кардиологов США, а также более сложный алгоритм выбора дозы апиксабана. Кроме того, имевшиеся в базе данных сведения не позволили оценить соответствие выбранных доз существующим рекомендациям, что не исключает влияние субъективного фактора (например, стремление максимально уменьшить риск кровотечений у определенных групп больных даже ценой снижения эффективности защиты от инсульта). Соответственно, для понимания причин этой находки необходимо дальнейшее изучение.

АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАПИСЕЙ В БАЗЕ ДАННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ США

За период с 1 января 2013 г. по 31 марта 2014 г. были проанализированы электронные записи 27 467 больных, получавших ривароксабан для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, в базе данных лечебных учреждений Министерства обороны — одной из крупнейших систем здравоохранения США [5]. Поиск проводился с использованием кодов Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра. Частота крупных кровотечений составила 2,86 на 100 человеко-лет и, соответственно, была близка к отмеченной в исследовании ROCKET-AF (3,0 на 100 человеко-лет). Частота крупных кровотечений у больных в возрасте 55–64 года составляла 1,61 на 100 человеко-лет, в возрасте 65–75 лет — 2,0 на 100 человеко-лет, в возрасте 75–84 года — 3,38 на 100 человеко-лет, в возрасте 85 лет и

старше — 3,46 на 100 человеко-лет. Аналогичные показатели в группе ривароксабана исследования ROCKET-AF — 2,47, 3,03, 4,66 и 7,07 соответственно. При этом следует учитывать, что помимо различий в контингентах изученных больных критерии крупных кровотечений в данном анализе и исследовании ROCKET-AF не совпадали. Так, в данном анализе учитывались крупные кровотечения, потребовавшие госпитализации и указанные при выписке в качестве первого диагноза. Этот валидизированный алгоритм, предложенный A. Cunningham, имеет положительную предсказуемую ценность 89–99% и используется в других когортных исследованиях [6, 7]. Критерии крупных кровотечений в исследовании ROCKET-AF были более широкими и включали клинически явную кровопотерю со снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл или с переливанием ≥ 2 единиц крови / эритромассы, а также кровотечение в критическую анатомическую область или кровотечение, приведшее к смерти. Очевидно, что в последнем случае ожидаемая частота крупных кровотечений будет выше.

Наиболее часто отмечались желудочно-кишечные кровотечения (88,5%), доля внутричерепных кровотечений была небольшой и составляла 7,5%. Среди больных с крупными кровотечениями 63,2% получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут, 32,2% — в дозе 15 мг 1 р/сут. Летальность при крупных кровотечениях составляла 2,9%, что соответствует частоте смертельных кровотечений 0,08 на 100 человеко-лет. При этом смертельные кровотечения были в основном внутричерепными (50% случаев) или желудочно-кишечными (21,4% случаев), а средний возраст умерших составлял 82,4 года.

ИССЛЕДОВАНИЕ REVISIT-US — АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ US MARKETSCAN

За период с января 2012 г. по декабрь 2014 г. в базе данных заявок на выписку лекарствен-

ных средств US MarketScan были проанализированы сведения о взрослых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 , которым впервые были назначены пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан или варфарин) [8]. Согласно сообщению, представленному в марте 2016 г. на 12-м ежегодном конгрессе Европейского общества сердечных аритмий, для отбора записей использовались коды Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра с учетом только основных (первичных) диагнозов. К необходимым условиям относили выдачу рецептов как минимум в течение 180 дней. Больные с инсультом, тромбоэмболией не в сосуды центральной нервной системы или внутричерепным кровотечением в анамнезе не включались. В качестве первичной конечной точки рассматривали сумму случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений, которые выявляли по кодам Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра с учетом только основных (первичных) диагнозов с использованием валидизированного алгоритма поиска неблагоприятных исходов FDA Mini-Sentinel. В итоге для группы из 4 083 больных, получающих варфарин, была подобрана группа сравнения среди получавших апиксабан, сопоставимая по основным факторам риска. По риску суммы случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений статистически значимых различий между группами варфарина и апиксабана не было. Назначение апиксабана было сопряжено с тенденцией к увеличению риска ишемического инсульта (на 13%) и достоверным снижением риска внутричерепных кровотечений на 62%. При этом низкая доза апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) использовалась в 3 раза чаще, чем в исследовании ARISTOTLE. Из 11 411 больных, получавших ривароксабан, в 17,3% препарат назначали в уменьшенной дозе (15 мг 1 р/сут), что близко к

частоте применения этой дозы в исследовании ROCKET-AF (21,0%). При сравнении с варфарином назначение ривароксабана было сопряжено с достоверным снижением риска суммы случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений на 39%. При этом имела тенденция к более редкому возникновению ишемического инсульта (снижение риска на 29%), и отмечалось статистически значимое снижение риска внутричерепных кровотечений на 47%. Детальное изложение результатов исследования REVISIT-US пока недоступно.

АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ SYMPHONY HEALTH SOLUTIONS' (SHS) PATIENT TRANSACTIONAL DATASETS В США

За период с мая 2011 г. по июль 2013 г. в электронной базе данных Health Solutions' (SHS) Patient Transactional Datasets было отобрано 3 654 больных 18 лет и старше как минимум с двумя эпизодами фибрилляции предсердий и суммой баллов по шкале CHADS₂ ≥ 1 , которым выписывали ривароксабан [9]. Для них среди получавших варфарин была подобрана группа сравнения, состоявшая из 14 616 больных, при формировании которой стремились обеспечить сопоставимость по демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям, факторам риска инсульта и кровотечений. В итоге между группами не было статистически значимых различий по регистрируемым факторам риска, а также сумме баллов по шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, ATRIA и HAS-BLED.

Для выявления подходящих больных и неблагоприятных исходов использовались коды Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра.

Средний возраст изученных больных составлял 73,4 года, сумма баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASC — 2,0 и 3,5 соответственно. Сумма баллов по шкале CHADS₂ = 1 отмечалась у 40,8%

больных. Инсульт в анамнезе зарегистрирован в 9,8% случаев. Таким образом, больные, отобранные для анализа, имели меньший риск инсульта и артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, чем участники исследования ROCKET-AF.

У больных из группы ривароксабана частота крупных кровотечений составляла 3,3 на 100 человеко-лет, внутричерепных кровотечений — 1,8 на 100 человеко-лет, желудочно-кишечных — 9,5 на 100 человеко-лет. Сумма случаев инсульта и тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы составляла 4,6 на 100 человеко-лет. Очевидно, большинство из этих показателей (за исключением крупных кровотечений) оказались выше, чем в группе ривароксабана в исследовании ROCKET-AF (табл.), однако аналогичная тенденция отмечена и у получавших варфарин. Таким образом, судя по всему, речь идет о несопоставимости изученных контингентов больных и/или подходов к оценке конечных точек. В частности, наиболее очевидное несоответствие — использование для отбора больных и учета неблагоприятных исходов в данной базе данных только кодов Международной классификации заболеваний, что существенно отличается от подходов, применяемых в проспективных когортных исследованиях и контролируемых клинических испытаниях. Через 3 мес. использование ривароксабана (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) продолжалось у 84,5% больных, варфарина — у 75,6% ($p < 0,0001$), через 6 мес. — у 81,5 и 68,3% соответственно ($p < 0,0001$).

АНАЛИЗ БАЗ ДАННЫХ COMMERCIAL CLAIMS AND ENCOUNTERS И MEDICARE SUPPLEMENTAL AND COORDINATION OF BENEFITS В США

За период с октября 2010 г. по март 2013 г. в базах данных Commercial Claims and Encounters

и Medicare Supplemental and Coordination of Benefits было отобрано 30 337 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий [10]. Ривароксабан получали 7 259 человек, и для них в соотношении 1:1 была подобрана группа получавших дабигатрана этексилат, при формировании которой стремились обеспечить сопоставимость по демографическим показателям, географическому региону и клиническим характеристикам, включая сумму баллов по шкалам ATRIA и CHADS₂. Средний возраст изученных больных составлял 72 года, сумма баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составляла 1,8. Через 3 мес. использование ривароксабана (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) продолжалось у 81% больных, дабигатрана этексилата — у 78%, через 6 мес. — у 74 и 70%, через 1 год — у 64 и 60% соответственно. В целом риск оказаться не принимающим пероральный антикоагулянт при использовании ривароксабана был достоверно ниже на 11%. С достоверно более частым сохранением лечения были связаны проживание в отдельных географических областях, более высокая сумма баллов по шкале ATRIA, наличие сердечной недостаточности или ХОБЛ и более высокие невозмещаемые финансовые потери на лечение, с более редким — пожилой возраст, большая сумма баллов по шкале CHADS₂, большее число принимаемых препаратов.

АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАПИСЕЙ В БАЗЕ ДАННЫХ IMS® DISEASE ANALYZER В ГЕРМАНИИ

За период с января 2012 г. по август 2013 г. в базе данных IMS® Disease Analyzer в Германии были проанализированы 7 265 электронных записей амбулаторных больных 18 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым впервые был назначен пероральный антикоагулянт (дабигатрана

этексилат, ривароксабан или антагонист витамина К) [11].

Сохранение приема назначенных препаратов (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) через 6 мес. отмечено у 66,0% больных, которым выписывали ривароксабан, 60,3% больных, которым выписывали дабигатрана этексилат, и 58,1% больных, которым выписывали антагонист витамина К ($p < 0,001$ для сравнения ривароксабана с антагонистами витамина К; $p = 0,001$ для сравнения ривароксабана с дабигатрана этексилатом). Через 1 год указанные показатели составляли 53,1, 47,3 и 25,5% соответственно ($p < 0,001$ для сравнения ривароксабана и дабигатрана с антагонистами витамина К; $p = 0,026$ для сравнения ривароксабана с дабигатрана этексилатом). При многофакторном анализе применение ривароксабана вошло в число независимых предикторов сохранения лечения через 6 мес. от начала приема пероральных антикоагулянтов. С более частым сохранением лечения было связано наличие сахарного диабета, с более редким — нарушенная функция почек и одновременное использование антиагрегантов.

ДРЕЗДЕНСКИЙ РЕГИСТР НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Для оценки результатов применения ривароксабана был проведен анализ фрагмента продолжающегося проспективного неинвазивного регистра в административном районе Дрезден (Германия), в котором аккумулируются данные обо всех больных, как минимум 3 мес. получающих один из пероральных антикоагулянтов прямого действия для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий [12]. Единственным условием для участия в регистре является подписанное информированное согласие. С 1 октября 2011 г. по 28 февраля 2013 г. в него было включено 1 204 боль-

ных, получающих ривароксабан. Среднее время наблюдения составило 796 дней.

Доза ривароксабана 15 мг 1 р/сут использовалась у 384 больных (31,9%), и по сравнению с получавшими 20 мг 1 р/сут они были старше, имели большую распространенность хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, коронарной болезни сердца, периферического атеросклероза, а также большую сумму баллов по шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

При учете больных, которые продолжали принимать ривароксабан или прекратили лечение не более чем 3 дня назад, сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки и тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы составляла 1,7 на 100 человеко-лет и была выше при назначении препарата в дозе 15 мг 1 р/сут, чем 20 мг 1 р/сут (2,7 против 1,25 на 100 человеко-лет; $p = 0,016$).

Частота крупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу составляла 3,0 на 100 человеко-лет и была выше при назначении препарата в дозе 15 мг 1 р/сут, чем 20 мг 1 р/сут (4,5 против 2,4 на 100 человеко-лет; $p = 0,007$). Для их устранения хирургическое или иное вмешательство потребовалось в 43,6% случаев, концентрат протромбинового комплекса использовался в 14,1% (в основном при внутричерепных кровотечениях). Смертность составила 3,5 на 100 человеко-лет.

Частота отмены или незапланированного прекращения приема ривароксабана без намерения возобновить лечение за весь период наблюдения отмечена в 12 случаев на 100 человеко-лет. К концу первого года ривароксабан продолжали принимать 85% больных, через 2 года — 78,8%.

Таким образом представляется, что больные, получавшие ривароксабан в Дрезденском регистре, в целом характеризовались меньшим

риском ишемического инсульта, чем в исследовании ROCKET-AF (табл.). По основным показателям эффективности и безопасности итоги применения ривароксабана в широкой врачебной практике соответствовали результатам исследования ROCKET-AF. Более высокая частота ишемических/тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений при использовании ривароксабана в дозе 15 мг 1 р/сут соответствует более высокому исходному риску неблагоприятного течения заболевания у этой категории больных и не меняет представлений о порядке выбора доз ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий. При этом привлекает внимание более высокая, чем в исследовании ROCKET-AF, частота назначения сниженной дозы ривароксабана (31,9 против 21,7% соответственно), что может быть следствием различий в контингентах больных, а также не выясненных пока мотивов, которыми руководствуются врачи при выборе дозы ривароксабана. Так, в группе получавших сниженную дозу ривароксабана клиренс креатинина ниже 50 мл/мин в настоящее время или в анамнезе отмечен только у 29,7% больных, и причина снижения дозы в остальных случаях неясна. С учетом многочисленных различий по исходной тяжести не исключено, что на практике врачи могли использовать более низкую дозу ривароксабана в том числе у соматически тяжелых больных без существенного снижения функции почек.

ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В настоящее время опубликованы результаты единственного крупного международного проспективного исследования по оценке применения пероральных антикоагулянтов прямого действия при неклапанной фибрилляции предсердий в повседневной врачебной практике.

В проспективное исследование XANTUS в 311 лечебных учреждениях Европы, Израиля и Канады включались больные с неклапанной фибрилляцией предсердий в возрасте 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие при скрининге последовательно рассматриваемых кандидатов, которым было начато лечение ривароксабаном [13]. Наблюдение осуществлялось с интервалами примерно в 3 мес. на протяжении 1 года или как минимум 1 мес. после преждевременного прекращения приема препарата. К первичным конечным точкам относили сообщения о нежелательных побочных явлениях (с отдельным учетом серьезных), включающих в т. ч. частоту крупных кровотечений по определению Международного общества по тромбозу и гемостазу, а также общую смертность. В качестве вторичных конечных точек рассматривали тромбоэмболические осложнения и некрупные кровотечения. Сообщения о неблагоприятных исходах оценивались централизованно специально созданным независимым комитетом специалистов. Проводился выборочный аудит качества оценки и первичных данных (61 лечебное учреждение, 581 больной).

С июня 2012 г. до декабря 2013 г. было скринировано 10 934 больных; в исследование включено 6 784.

Возраст включенных больных составлял от 19 до 99 (в среднем 71,5) лет, среди них 41% женщин. Средние значения шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составляли 2,0 и 3,4 соответственно. Сумма баллов по шкале CHADS₂ 0 или 1 отмечалась у 2764 (40,8%) больных, CHA₂DS₂-VASc 0 или 1 — у 859 (12,7%) больных. Инсульт, транзиторную ишемическую атаку или тромбоэмболию не в сосуды центральной нервной системы ранее перенесли 19,0% больных. Таким образом, в исследовании XANTUS участвовали больные с меньшим риском инсульта, чем в исследовании ROCKET-AF, в которое специ-

ально отбирались больные только достаточно высокого риска (*табл.*). По исходной вероятности инсульта включенные в исследование XANTUS были ближе к больным, изученным в исследованиях ARISTOTLE с использованием апиксабана и RE-LY с применением дабигатрана этексилата. Соответственно, исследование XANTUS, так же как и рассмотренные выше базы данных и Дрезденский регистр, дает сведения об эффективности и безопасности ривароксабана, в т. ч. у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и достаточно низким риском инсульта, которые практически отсутствовали в исследовании ROCKET-AF.

Средняя продолжительность лечения составляла 329 дней. За этот срок большинство (96,1%) больных выжило, и у них отсутствовали крупные кровотечения, инсульт и тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы. Достаточно низкой оказалась частота крупных кровотечений (2,1 на 100 человеко-лет), включая желудочно-кишечные (0,9 на 100 человеко-лет) и внутричерепные (0,4 на 100 человеко-лет). Невысокой была и частота инсульта (0,7 на 100 человеко-лет), включая ишемический (0,2%) и геморрагический (0,5%). Умерли 118 человек (1,9 на 100 человеко-лет), в основном из-за декомпенсации сердечной недостаточности и злокачественных новообразований. Доля умерших от кровотечений составила 10,2% (5 человек умерли от внечерепного, 7 — от внутричерепного кровотечения). При дальнейшем анализе было подтверждено наличие ряда ожидаемых закономерностей — частота крупных кровотечений, а также сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки, тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы и инфаркта миокарда увеличивались с возрастом (от 0,9 на 100 человеко-лет у больных моложе 65 лет до 3,2 в возрасте старше 75 лет для крупных кровотечений, от 0,8 до 2,3 для ишемических/тромбоэм-

болических осложнений соответственно). При большей сумме баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc отмечена тенденция к увеличению частоты суммы случаев инсульта тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, крупного кровотечения и смерти. Все это является дополнительным свидетельством надежности полученного результата.

В целом частота неблагоприятных исходов и осложнений в исследовании XANTUS была сопоставимой с таковой в исследовании ROCKET-AF, притом что частота ишемического инсульта, крупных кровотечений (особенно желудочно-кишечных) оказалась ниже (*табл.*). Прямое сравнение этих результатов невозможно, поскольку имеются явные несовпадения контингента изученных больных (которые в исследовании XANTUS имели более низкий риск неблагоприятного течения заболевания) и подходов к учету неблагоприятных исходов. Тем не менее очевидно, что основные показатели безопасности и эффективности применения ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий в повседневной (реальной) врачебной практике не противоречат итогам контролируемого клинического испытания ROCKET-AF, ставшего основанием для одобрения препарата для широкого практического использования. Важной находкой представляется также достаточно низкая частота крупных желудочно-кишечных кровотечений, которые по данным исследования ROCKET-AF, при приеме ривароксабана встречались чаще, чем при применении варфарина.

Данные о клиренсе креатинина имелись у 4 452 (65,5%) больных, и он оказался ниже 50 мл/мин у 14,4% из них, что соответствует 9,4% от всех включенных в исследование. При этом сниженную дозу ривароксабана 15 мг 1 р/сут использовали заметно чаще — у 1 410 больных (20,8%), и среди больных с известным клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин 640 человек

ТАБЛИЦА. Проспективное изучение ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий

Исследование	ROCKET-AF	XANTUS	Дрезденский регистр новых пероральных антикоагулянтов
Число больных	14 264	6 784	1 204
Возраст (лет)	Медиана 73	В среднем 71,5	Медиана 75
Мужчин	60,3%	59,2%	52,4%
Средняя сумма баллов по шкале CHADS2	3,5	2,0	2,4
Сумма баллов по шкале CHADS2 0 или 1	0	40,8%	21,2%
Доля больных с инсультом, транзиторной ишемической атакой или тромбоэмболией не в сосуды центральной нервной системы в анамнезе	54,8%	19,0%	15,0%
Перешли с антагониста витамина К	62,4%	45,5%	
<i>Исходы</i>	<i>Число случаев на 100 человеко-лет</i>		
Инсульт или системная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы	1,7 (при анализе «по намерению лечить» 2,1)	0,8	1,7**
Инсульт	1,65	0,7	
ишемический	1,3	0,2	
геморрагический	0,3	0,5	
Системные тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы	0,04	0,1	
Инфаркт миокарда	0,9	0,4	
Крупные кровотечения	3,6	2,1	3,0**
смертельные	0,2	0,2	
в критический орган	0,8	0,7	
внутричерепные	0,5	0,4	n=10
желудочно-кишечные	2,0	0,9	
с падением гемоглобина ≥ 2 г/дл	2,8	0,9	
требующие переливания ≥ 2 единиц крови или эритроцитарной массы	1,6	0,9	
Некрупные	11,8*	15,4	22,75*
Общая смертность	1,9	1,9	3,5

* Учитывались только клинически значимые некрупные кровотечения.

** При учете больных, которые продолжали принимать ривароксабан или прекратили лечение не более чем 3 дня назад.

(36%) получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут. С другой стороны, 15% больных без умеренного и выраженного снижения функции почек получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/сут. Все это наводит на мысль, что основания для выбора дозы ривароксабана в широкой врачебной практике были шире, чем в исследовании ROCKET-AF, и при принятии решения врачи ориентировались не только на клиренс креатинина, но и на общее суждение о тяжести состояния больного и риске кровотечения, что перекликается с данными Дрезденского регистра. Так, у получавших пониженную дозу ривароксабана отмечалась тенденция к более высокой смертности, а также более частому возникновению крупных кровотечений и тромбоэмболических осложнений, что может указывать на стремление врачей снизить дозу ривароксабана у больных с более высоким общим риском. Однако, с другой стороны, это могло быть следствием применения стандартной дозы препарата у части больных со сниженным клиренсом креатинина и неоправданным ее уменьшением у части больных с сохранной функцией почек. К сожалению, данные, собранные в исследовании XANTUS, не позволили детальнее охарактеризовать причины этих находок и сопоставить результат лечения с выбранной дозой ривароксабана при учете различий по другим факторам риска.

При возникновении крупных кровотечений неспецифические методы устранения эффекта пероральных антикоагулянтов прямого действия (введение концентрата протромбинового комплекса, транексамовой кислоты или этамзилата) использовались в единичных случаях.

О хотя бы одном временном прекращении применения ривароксабана, медиана длительности которого составляла 4 сут, сообщалось у 598 (8,8%) больных. Препарат отменили у 20,1% больных, в основном из-за появления

побочных эффектов. В целом 75,1% больных сообщили врачу, что они «очень довольны» или «довольны» проводимым лечением. Очевидно, что эти результаты близки к данным Дрезденского регистра и свидетельствуют о возможности достаточно длительного надлежащего лечения, если при неклапанной фибрилляции предсердий применяется ривароксабан.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа различных баз данных, проспективного Дрезденского регистра и проспективного наблюдательного исследования XANTUS не вызывают обеспокоенности безопасностью ривароксабана при его широком клиническом применении и в целом соответствуют ожиданиям, сформировавшимся на основании итогов крупного проспективного контролируемого исследования ROCKET-AF. При этом, хотя ривароксабан, по сведениям одной из баз данных в США и базы данных в Германии, показал наилучшие результаты по частоте сохранения лечения через 1 год при сравнении с дабигатраном этексيلاتом, и особенно с варфарином, доля сохранивших лечение за этот срок оказалась заметно ниже, чем при анализе других баз данных и при проспективном изучении. Причина таких несоответствий неясна. По-видимому, они могут быть связаны с особенностями контингентов изученных больных и/или подходов к оказанию им медицинской помощи. В пользу последнего предположения свидетельствует зависимость данного показателя от региона проживания, выявленная при анализе баз данных в США.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени факты свидетельствуют, что при использовании ривароксабана у широкого круга больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в повсед-



Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ♦ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 15 миллионов пациентов^{4,5}
- ♦ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с аспиринсалициловой кислотой или с аспиринсалициловой кислотой и тиклопидином – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическому оперативному вмешательству на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неслучайного происхождения (для таблеток 15/20 мг); лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); 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 с антиагрегантами, антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энксапарин, далапарин, и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда ИФГ назначается у низкого риска для поддержания близости центрального венозного или артериального катетера, наследственная непереносимость лактозы или галактозии (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушение функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.
Дополнительно для таблеток 10 мг: цирроз печени и нарушение функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.
Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющийся или недавно перенесенный желудочно-кишечный язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном,

спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозная мальформация, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, тяжелой болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном 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 кровоизлиянии в анамнезе; при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, вортиконазолом и позаконазолом) 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.

ПОБОНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Частыми побочными эффектами, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения 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 шоком, 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 соответствующее лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровоизлияние после хирургической манипуляции (включая послеоперационную анемия и кровоизлияние из ран), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровоизлияние из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности печеночных трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровоизлияние, зуд (включая частые 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 04.08.2015; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.06.2015.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия.

Отпускать по рецепту врача.

Поробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883-91. 2. Camm J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Ear Heart J.* 2015; 6(10):1093. <http://eurheartj.ahajournals.org/> 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. *Clin. Cardiol.* 2013; 36(2): 63-8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Calculation based on IMS Health MIDAS Database. Monthly Sales June 2015. 6. IMS Health MIDAS Database. Monthly Sales June 2015.

LRU.MKT.GM.12.2015.0774

невной врачебной практике показатели эффективности и безопасности соответствуют итогам контролируемого клинического испытания ROCKET-AF, ставшего основанием для одобрения препарата для рутинного клинического применения. Об этом свидетельствуют результаты ретроспективного анализа различных баз данных, итоги Дрезденского регистра, а также крупного проспективного международного наблюдательного исследования XANTUS. В широкой врачебной практике доля больных,

продолжающих принимать ривароксабан через 1 год от начала лечения, может достигать до 80%. Выявление факторов, способствующих приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами, является насущной практической задачей. До конца не выясненными остаются основания для снижения дозы пероральных антикоагулянтов прямого действия в широкой врачебной практике, которые, по некоторым данным, выходят за рамки учета только сниженного клиренса креатинина.



ИСТОЧНИКИ

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
3. Connolly SJ, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1351.
4. Nguyen E, White CM, Patel MR, Fields LE, Peacock WF, Crivera C, Coleman CI. Doses of Apixaban and Rivaroxaban Prescribed in Real-World United States Cardiology Practices Compared to Registration Trials. *Current Medical Research and Opinion*, 2016. Doi: 10.1185/03007995.2016.1170672.
5. Tamayo S, Peacock WF, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, Sarich T, Wu S, Yannicelli D, Yuan Z. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol*, 2015, 38: 63-68.
6. Cunningham A, Stein CM, Chung CP et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20: 560-566.
7. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2014, 129: 1577-1585.
8. Coleman CI, Antz M, Simard E, Evers T, Bowrin K, Bonnemeier H, Cappato R. REAL-WORLD EVIDENCE OF STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN THE UNITED STATES: THE REVISIT-US STUDY. *J Interv Cardiac Electrophysiol*, 2016, 45(3): 15-48. Режим доступа: <http://rd.springer.com/article/10.1007/s10840-016-0108-7/fulltext.html>.
9. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH et al. Realworld comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 1317-1325.
10. Nelson WW, Song X, Thomson E, Smith DM, Coleman CI, Damaraju CV et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban and dabigatran etexilate among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31: 1831-1840.
11. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*, 2016, doi:10.1093/europace/euv421.
12. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, Sahin K, Titt L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*, 2016, 115: <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840>.
13. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AGG on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart J*, 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv466.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИДОТЫ К НОВЫМ ПЕРОРАЛЬНЫМ АНТИКОАГУЛЯНТАМ

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

Профиль безопасности у новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран) лучше, чем у варфарина. Однако риск больших (в т. ч. жизнеугрожающих) кровотечений составляет не менее 2,3—3,1% в год. В настоящее время на разных этапах изучения и клинического внедрения находятся три специфических антидота к НОАК. Идаруцизумаб представляет собой моноклональное антитело, немедленно и необратимо связывающее дабигатран. Андексанет альфа представляет собой рекомбинантную модифицированную молекулу Ха-фактора, который связывает и блокирует действие пероральных и парентеральных ингибиторов Ха-фактора (ривароксабана, апиксабана, эдоксабана, фондапаринукса, гепаринов). В настоящее время уже проходит исследование 3b фазы с участием андексанета, в конце 2016 г. — начале 2017 г. ожидается разрешение его применения в клинической практике. Цирапарантаг представляет собой малую молекулу, нековалентно связывающуюся как с ингибиторами Ха-фактора, так и с дабигатраном (т. е. являющуюся универсальным антидотом). На данном этапе опубликованы многообещающие результаты исследования 1 фазы с участием арипазина. В статье рассмотрены практические аспекты применения антидотов, тактика лечения жизнеугрожающих кровотечений на фоне лечения НОАК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антидот, кровотечение, новые антикоагулянты, праксбайнд, идаруцизумаб, андексанет, аннекса, цирапарантаг, арипазин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан

В течение последних шести лет на фармацевтический рынок вышли четыре препарата, существенно изменившие представление о постоянной антикоагулянтной терапии. Новые антикоагулянты (НОАК) (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) значительно проще в использовании, поскольку не требуют титрации дозы и рутинного лабораторного контроля, значительно меньше взаимодействуют с другими лекарствами, продуктами питания, алкоголем [1]. У пациентов с неклапанной фибрилляцией пред-

сердий (ФП) и венозной тромбоэмболией данные препараты как минимум сопоставимы по эффективности с варфарином и превосходят его по безопасности (в первую очередь за счет меньшей частоты внутричерепных кровоизлияний) [2].

Традиционно обсуждаемым специалистами узким местом НОАК являлось отсутствие специфических антидотов. Это обстоятельство несколько сдерживало энтузиазм и врачей, и пациентов, зачастую предпочитавших привычный варфарин.

А ТАК ЛИ УЖ НЕОБХОДИМЫ АНТИДОТЫ К НОАК: PRO ET CONTRA

Накопление постмаркетинговых данных об использовании НОАК, а также дополнительный анализ результатов клинических испытаний показали, что даже в отсутствие специфических антидотов исходы больших кровотечений, возникших на фоне лечения НОАК, как минимум не хуже, чем у получающих варфарин пациентов, для которых существует возможность прервать действие антикоагулянта. Так, анализ данных всех основных исследований с участием дабигатрана показал, что в случае развития кровотечений госпитализация происходила в 57% случаев у получавших дабигатран и в 56,5% случаев у получавших варфарин пациентов; смертность через 30 дней от момента развития кровотечения составляла 9,1% у получавших дабигатран и 13% у получавших варфарин (различия недостоверны) [3]. В исследовании ROCKET-AF смерть от всех причин, произошедшая после кровотечения, была зарегистрирована у 20,4% пациентов, получавших ривароксабан, и у 26,1% получавших варфарин (различия также недостоверны) [4].

В качестве фармакологического метода прекращения действия НОАК на сегодня экспертами рекомендуется введение активированного протромбинового комплекса (аРСС), при его неэффективности — активированного рекомбинантного VII фактора (rVIIa) [5, 6]. Хотя клинических исследований эффективности и безопасности лечения кровотечений этими препаратами у пациентов, получающих НОАК, не проводилось, есть сообщения об успешном применении аРСС в клинической практике без развития тромботических осложнений [7]. В исследовании RE-LY 2,2% пациентов с большими кровотечениями на фоне приема дабигатрана получали препараты факторов свертывания (в т. ч. аРСС и VIIa фак-

тор) [3]. В исследовании ROCKET-AF 0,9% пациентов с большими кровотечениями на фоне ривароксабана получали РСС [4]. По данным Дрезденского регистра применения НОАК в условиях реальной клинической практики у пациентов с большими кровотечениями РСС использовались в 18,2% случаев у получающих дабигатран и в 9,1% случаев — у получающих ривароксабан [8, 9].

Тем не менее пероральные антикоагулянты все еще лидируют в списке причин госпитализации и смерти из-за побочного действия лекарственных препаратов [10]. Хотя прием НОАК характеризуется меньшей частотой больших и фатальных кровотечений, этот эффект достигнут за счет практически двукратного снижения частоты внутричерепных кровоизлияний, тогда как частота других больших кровотечений (в т. ч. желудочно-кишечных) сопоставима с таковой при приеме варфарина [11, 12]. Более того, согласно метаанализу Ruff et al. [11] (включившему все четыре основных исследования III фазы у пациентов с ФП), у пациентов, рандомизированных к приему высоких доз НОАК, частота желудочно-кишечных кровотечений выше, чем у принимающих варфарин (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p = 0,043$).

Согласно Дрезденскому регистру частота больших кровотечений у принимающих дабигатран пациентов достигает 2,3% в год [8], ривароксабан — 3,1% в год [9]. Абсолютное количество пациентов, получающих НОАК, стремительно растет, расширяются показания к их приему. Проводятся клинические испытания эффективности и безопасности применения НОАК в лечении венозных тромбозов редкой локализации (церебральные вены, вены брюшной полости), поверхностных тромбофлебитов, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, ОКС, цереброваскулярной болезни, у детей, онкологических пациентов. Поэто-

му абсолютное число пациентов с большими кровотечениями на фоне приема НОАК будет со временем только увеличиваться.

Безусловно, НОАК характеризуются благоприятными с точки зрения безопасности терапии особенностями фармакокинетики: широкое терапевтическое окно, предсказуемость эффекта и, самое главное, короткий период полувыведения. Зачастую прекращать действие этих препаратов просто не требуется — достаточно пропустить следующий прием лекарства. Однако в ряде клинических ситуаций, таких как тяжелое или некупируемое кровотечение, серьезная травма, потребность в экстренном хирургическом вмешательстве, передозировка препарата, насущной необходимостью является быстрое, полное и безопасное (без развития тромботических осложнений) прекращение действия НОАК.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА АНТИДОТОВ

В настоящее время разработаны и находятся на разной стадии изучения и внедрения в клиническую практику три антидота к НОАК:

- 1) специфический для дабигатрана препарат идаруцизумаб;
- 2) класс-специфический препарат, прекращающий действие ингибиторов Ха-фактора — андексанет альфа;
- 3) универсальный антидот, связывающий нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярный гепарины (НМГ), а также ингибиторы IIa и Ха факторов, — цирапарантаг.

Идаруцизумаб

Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела (Fab), связывающего дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином [13]. Анти-

дот взаимодействует и со свободным, и с тромбин-связанным дабигатраном. Также идаруцизумаб необратимо связывает активный метаболит дабигатрана — глюкуронид. Идаруцизумаб не оказывает тромбиноподобного действия, как можно было бы ожидать исходя из его структуры (имеет в составе регион, очень близкий по структуре каталитическому активному центру тромбина). Препарат не связывается с факторами свертывания V, VIII, XIII, фибриногеном, фактором фон Виллебранда, протеином C и протеаз-активируемым рецептором (PAR-1); не влияет на свертывание крови и функцию тромбоцитов [14, 15].

In vitro и in vivo идаруцизумаб моментально и необратимо связывает дабигатран в соотношении 1:1 [16]. Использование инфузионных растворов, применяемых в интенсивной терапии кровотечений, не влияет на эффективность антидота (показано на животной модели геморрагического шока) [17].

И сам антидот, и комплекс идаруцизумаб — дабигатран выводятся почками. У пациентов с сохранной почечной функцией время полужизни идаруцизумаба после внутривенного введения составляет 45 мин и, соответственно, возрастает у пациентов с нарушенной почечной функцией [15].

В рамках клинического испытания 1 фазы 110 здоровых добровольцев 18—45 лет получали антидот или плацебо в соотношении 3:1. Испытывались различные режимы дозирования: инфузия в течение 1 ч в дозах от 20 мг до 8 г либо инфузия в течение 5 мин в дозах 1, 2 или 4 г. Каких-либо значимых побочных эффектов выявлено не было [18].

В следующем исследовании 47 здоровых мужчин получали 220 мг дабигатрана 2 р/сут в течение 4 дней, после чего им проводилась инфузия идаруцизумаба или плацебо в соотношении 3:1. Антидот назначался в виде инфузии в течение 5 мин в дозе 1, 2 или 4 г, либо в виде

2 инфузий 5 г + 2,5 г по 5 мин с интервалом в 1 ч. Действие антидота развивалось немедленно и зависело от дозы. Тромбиновое время (разбавленное) (dTT) восстанавливалось на 74% у получивших 1 г препарата, на 98% – у получивших 4 г и на 99% – у получивших инфузию 5 г + 2,5 г. Терапия идаруцизумабом не сопровождалась развитием значимых побочных эффектов [13].

В еще одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 46 добровольцев обоих полов [19]. Здоровые лица получали дабигатран в дозе 220 мг 2 р/сут, добровольцы с начальным и умеренным нарушением функции почек — 150 мг 2 р/сут в течение 4 дней. Идаруцизумаб вводился через 2 ч после последнего приема дабигатрана в дозах 1 г, 2,5 г, 5 г или 2,5 г 2 раза с интервалом в 1 ч в виде инфузии длительностью 5 мин. Для трех последних режимов дозирования было показано, что к моменту прекращения инфузии антидота свободный дабигатран полностью связывался, показатели свертывания нормализовывались. У получивших 1 г идаруцизумаба через 2–4 ч развивалось частичное восстановление антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Введение антидота хорошо переносилось. Назначение дабигатрана через 24 ч после инфузии антидота позволяло достичь полного антикоагулянтного эффекта препарата. Повторное введение идаруцизумаба через 60 дней было полностью эффективно и безопасно.

В настоящее время продолжается проспективное открытое исследование III фазы, посвященное изучению эффективности и безопасности идаруцизумаба в неотложных ситуациях у пациентов, принимающих дабигатран (REVERS-AD) [20]. Широкие критерии включения охватывают разнообразные ситуации, которые могут встречаться в реальной клинической практике и являться показаниями для экс-

тренного прекращения действия антикоагулянта. Больные включаются в две когорты: 1) группа А — пациенты с неконтролируемым или жизнеугрожающим кровотечением, у которых требуется прекратить действие дабигатрана; 2) группа В — пациенты, которым должно быть выполнено экстренное хирургическое вмешательство, которое не может быть отложено на 8 ч и более. Антидот вводится в виде 2 инфузий по 2,5 г в течение 5–10 мин с интервалом 15 мин. Такая доза антидота способна заблокировать дабигатран в концентрации, зафиксированной у большинства пациентов, включенных в исследование RE-LY. Первичная конечная точка — максимальная степень нейтрализации действия дабигатрана, достигнутая в интервале времени от момента окончания первой инфузии до 4 ч после окончания второй инфузии, измеренная по таким показателям, как dTT и экариновое время свертывания (ECT). В исследование планируется включить 300 пациентов.

В 2015 г. были опубликованы промежуточные результаты исследования, оцененные у 90 пациентов (51 в группе А и 39 в группе В) [21]. Исходно dTT и/или ECT было повышено у 81 пациента (что свидетельствует об активном антикоагулянтном действии дабигатрана). В течение первых 4 ч после введения антидота медиана максимальной нейтрализации действия дабигатрана составила 100%. Через 4, 12 и 24 ч почти у 90% пациентов с исходно повышенными значениями dTT и ECT уровень этих показателей находился в пределах нормальных значений. Концентрация свободного дабигатрана < 20 нг/мл (уровень, когда препарат уже не оказывает антикоагулянтного действия) сразу после введения антидота была зафиксирована у всех, кроме 1 пациента, через 24 ч — у 79% пациентов. Повышение уровня свободного дабигатрана обусловлено переходом препарата из тканей в сосудистое русло.

Возможно, это явление потребует изучения целесообразности дополнительного введения идаруцизумаба.

Что касается клинических исходов, то в группе А медиана времени достижения полного гемостаза составила 11,4 ч. В группе В благодаря идаруцизумабу удалось избежать гемодиализа у 1 пациента с передозировкой дабигатрана. Еще у 2 пациентов оперативное вмешательство не проводилось в связи с тяжестью состояния. Из оставшихся 36 пациентов нормальный интраоперационный гемостаз был зафиксирован у 33, умеренно нарушенный — у 1, слабо нарушенный — у 2. В первые 72 ч после введения идаруцизумаба был зафиксирован 1 тромботический эпизод у больного, которому не была возобновлена терапия антикоагулянтами.

В настоящее время идаруцизумаб одобрен для использования в клинической практике в США и Европейском союзе как специфический препарат, нейтрализующий антикоагулянтное действие дабигатрана в случаях экстренного хирургического вмешательства / срочных процедур или в угрожающих жизни ситуациях и при неконтролируемом кровотечении. Рекомендованный режим дозирования — два бо-

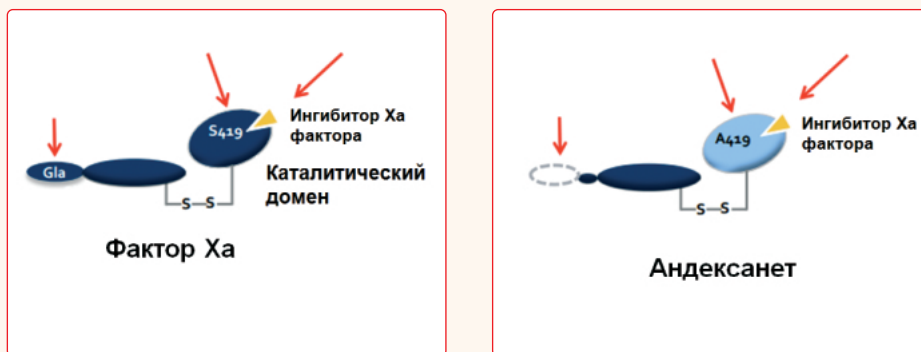
люса или две последовательные инфузии по 2,5 г препарата. Введение идаруцизумаба в случае внутричерепного кровоизлияния на фоне лечения дабигатраном рекомендовано экспертами Американского общества интенсивной терапии в неврологии и Американского общества интенсивной терапии [22].

Андексанет альфа

Андексанет альфа (аннекса, AnXa, PRT064445) представляет собой молекулу каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха-фактора (рис. 1), которая высокоаффинно связывает прямые ингибиторы Ха-фактора, дозозависимо блокируя их действие [23]. Также андексанет альфа блокирует способность непрямых ингибиторов Ха-фактора (фондапаринукса и НМГ) связываться с антитромбином III, тем самым нивелируя их антикоагулянтный эффект [24].

Основные замены: 1) в положении 419 в каталитическом центре аминокислота серин заменена на аланин, в связи с чем молекула утратила каталитическую активность и, соответственно, способность расщеплять протром-

РИСУНОК 1. Андексанет альфа: генно-инженерная версия человеческого фактора Ха (адаптировано из [25])



бин; 2) удален участок, содержащий так называемые GLA-домены, без которого модифицированный Ха-фактор не может связываться с мембраной, встраиваться в протромбиназный комплекс и оказывать прокоагулянтное действие); 3) белок дополнительно модифицирован для снижения иммуногенности.

Поскольку андексанет альфа связывает также ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), блокируя его активность, введение этого антидота приводит к транзиторному повышению уровня фрагментов протромбина 1.2, комплекса тромбин-анти тромбин и D-димера. Этот феномен в значительной степени ослаблен у лиц, получающих ингибиторы Ха-фактора, поскольку они конкурируют с TFPI за молекулы андексанета [26]. Значимость этого процесса до конца пока не ясна; к настоящему времени нет каких-либо данных о развитии тромботических осложнений у лиц, получавших андексанет. У животных, не получающих ингибиторы Ха-фактора, введение андексанета не приводило к снижению степени кровопотери [23].

В серии начальных экспериментов *in vitro* (человеческая плазма) и *in vivo* (животные модели) было показано, что андексанет быстро и дозозависимо инактивирует ингибиторы Ха-фактора аписабан, ривароксабан и бетриксабан, что было подтверждено коагулогическими тестами (включая тест генерации тромбина) *in vivo* [27–30].

На животных моделях изучались фармакокинетика препарата и его эффективность: после введения андексанета в режиме болюс 4 мг с последующей инфузией 4 мг в течение 1 ч отмечались быстрое снижение концентрации свободного ривароксабана, временное повышение общей концентрации препарата (за счет перераспределившегося из тканей лекарства) с последующим ее снижением. Повышалась в основном концентрация связанного с

белками препарата, поскольку свободный ривароксабан очень быстро связывается антидотом [23].

В серии экспериментов с нанесением повреждений на хвост крыс или печень кролика было показано, что у получающих ривароксабан животных, которым вводился андексанет, степень кровопотери уменьшалась на 84–85%. При использовании аналогичной схемы эксперимента у крыс, получавших эноксапарин или фондапаринукс, введение андексанета приводило к тому, что степень кровопотери была сопоставима с таковой у животных, не получавших антикоагулянты. Снижение степени кровопотери становилось достоверным уже через 10–15 мин после введения антидота [28–30]. Еще в одном эксперименте на кроликах андексанет сравнивался с неактивированным концентратом протромбинового комплекса (содержащим 4 фактора). В отличие от концентрата протромбина андексанет нормализовывал степень кровопотери и быстро снижал степень анти-Ха активности в плазме [31].

В исследовании 1 фазы андексанет в разных дозах или плацебо вводился 32 здоровым добровольцам. Затем проводили забор плазмы и *ex vivo* добавляли в плазму ривароксабан в концентрации, которая обычно бывает у пациентов, принимающих ривароксабан в лечебной дозе. Регистрировались дозозависимое прекращение анти-Ха активности и восстановление показателей теста генерации тромбина [32].

Была проведена серия исследований (двойных слепых плацебо-контролируемых) 2 фазы, выполненных по близкому дизайну для ривароксабана, аписабана, эдоксабана и эноксапарина [33–36]. Здоровым молодым добровольцам назначались ингибиторы Ха-фактора в течение 6 дней, после чего участники исследования делились на несколько когорт, в каждой из которых вводилась возрастающая доза

андексанета. Было продемонстрировано, что андексанет быстро блокирует анти-Ха активность в степени, зависящей от дозы антидота. Также отмечалось восстановление показателей теста генерации тромбина, уменьшалась степень удлинения активированного времени свертывания, протромбинового времени (ПВ). Через 1–2 ч после введения болюса андексанета анти-Ха активность частично восстанавливалась, что говорит о необходимости проведения дополнительной инфузии антидота. Результаты исследований 2 фазы позволили определиться с дозами антидота, эффективными для каждого из ингибиторов Ха-фактора: для подавления действия апиксабана требуется меньшая доза андексанета, чем для ривароксабана и эдоксабана, поскольку концентрация принимаемого дважды в день апиксабана в плазме ниже.

В дальнейшем было выполнено 2 параллельных исследования 3 фазы с идентичным дизайном (двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые), включавшие добровольцев 50–75 лет [37]. Каждое исследование состояло из 2 частей: в первой оценивалась эффективность введения болюса андексанета, во второй — болюса с последующей двухчасовой инфузией. В программе ANNEXA-A участники получали апиксабан 5 мг 2 р./сут 3,5 дня, после чего на пике концентрации препарата им вводился андексанет 400 мг или плацебо (во второй части исследования за болюсом следовала инфузия в дозе 4 мг/мин). В исследовании ANNEXA-R через 4 дня приема ривароксабана в дозе 20 мг/сут вводился антидот в виде болюса 800 мг или болюса с последующей инфузией (8 мг/мин). Было показано, что введение болюса антидота быстро (в течение 2–5 мин) блокирует более 90% анти-Ха активности антикоагулянтов, однако для сохранения устойчивого эффекта требовалась последующая инфузия андексанета. Также после ве-

дения антидота отмечалась нормализация генерации тромбина.

Во всех исследованиях с участием добровольцев не было зарегистрировано ни тромботических, ни каких-либо иных значимых побочных эффектов.

В настоящее время продолжается исследование 3b-4 фазы ANNEXA-4, оценивающее эффективность и безопасность андексанета у пациентов с острыми большими кровотечениями на фоне терапии ингибиторами Ха-фактора. В зависимости от результатов этого исследования ожидается одобрение препарата FDA в конце 2016 — начале 2017 г.

Цирапарантаг

Цирапарантаг — водорастворимая молекула малого размера, исходно синтезированная в качестве антидота к гепарину. Связывается со своими мишенями за счет ионных и водородных связей [38]. В дальнейшем выяснилось, что этот препарат также взаимодействует с ингибиторами Ха-фактора и дабигатраном [38]. В исследованиях с применением тромбоэластографии, на модели с нанесением повреждения на хвост крысы было показано, что цирапарантаг блокирует антикоагулянтное действие всех перечисленных препаратов [39]. Антидот не связывается с белками плазмы (в т. ч. с альбумином). Кроме того, было показано, что препарат не взаимодействует с основными сердечно-сосудистыми, противоэпилептическими и обезболивающими лекарственными средствами.

Точный механизм действия препарата требует уточнения. На модели с повреждением печени кролика введение цирапарантага приводило к снижению степени кровопотери на 76%. Однако при этом не регистрировалось каких-либо значимых изменений таких показателей, как анти-Ха активность, активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ) или ПВ (в отличие от андексанета, введение которого сопровождалось сопоставимым снижением степени кровопотери и значимыми изменениями перечисленных коагулологических показателей) [41].

Еще в одной работе на животной модели было показано, что введение цирапарантага без предшествующей антикоагулянтной терапии приводит к снижению степени кровопотери на 23%. Кроме того, *in vitro* было показано, что цирапарантаг вызывает активацию тромбоцитов [42]. Безусловно, выявленные протромботические феномены требуют уточнения в клинических испытаниях.

К настоящему времени опубликованы результаты одного исследования 1 фазы [43], выполненного на здоровых добровольцах ($n = 80$), которым вводился цирапарантаг или плацебо в различных дозах (от 5 до 300 мг) как на чистом фоне, так и после приема эдоксабана 60 мг. Контролируемым показателем антикоагулянтного действия эдоксабана было время свертывания цельной крови. После приема эдоксабана время свертывания в среднем повышалось на 37%. После введения 1 болюса цирапарантага (в дозах от 100 до 300 мг) время свертывания снижалось и превышало исходный уровень не более чем на 10%. У получавших плацебо такое восстановление свертывания происходило только через 12–15 ч. Снижение времени свертывания происходило в течение 10 мин и менее после введения антидота, действие которого сохранялось в течение суток. Введение цирапарантага также приводило к восстановлению архитектуры тромба, оцениваемой по данным электронной микроскопии. Каких-либо значимых побочных эффектов введения антидота выявлено не было.

В настоящее время проводятся исследования 2 фазы на здоровых добровольцах, принимающих различные ингибиторы Ха-фактора.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДОТОВ

Показания к применению антидотов

Поскольку антидоты к НОАК перестали быть только экспериментальными молекулами, а один из них появился на рынке, возникла необходимость регламентировать их применение. В начале 2016 г. были опубликованы рекомендации Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH), посвященные применению антидотов к НОАК [44]. В *таблице 1* перечислены потенциальные показания к их введению согласно мнению экспертов ISTH.

Лабораторный контроль

Введение антидота без каких-либо предварительных анализов является оправданным только у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями (например, внутричерепными) или у тех больных, которым показано экстренное хирургическое вмешательство в связи с жизнеугрожающим состоянием (например, по поводу разрыва аневризмы аорты). Во всех прочих ситуациях следует оценить, присутствует ли антикоагулянт в крови в достаточном количестве, т. е. есть ли субстрат для антидота (*табл. 2*). Если антидот введен, проведение коагулологических тестов в динамике позволяет оценить эффективность прекращения действия антикоагулянта [44].

Повторное введение антидота

Каких-либо исследований, на которые можно было бы ориентироваться при решении вопроса о повторном введении антидота к НОАК, практически нет. Эксперты Американского общества интенсивной терапии в неврологии и Американского общества интенсивной терапии рекомендуют в вопросах повторного введения

ТАБЛИЦА. Показания к применению антидотов к НОАК (рекомендации ISTH)

<i>Антидоты следует применять</i>
• Жизнеугрожающие кровотечения: внутричерепное кровоизлияние, симптомная или быстронарастающая эпидуральная гематома, неконтролируемое кровотечение • Кровотечения в закрытых пространствах или жизненно важных органах: интраспинальные, интраокулярные, перикардальные, легочные, ретроперитонеальные, внутримышечные с развитием синдрома сдавливания • Продолжающиеся большие кровотечения, несмотря на местные мероприятия, проведенные для достижения гемостаза, либо высокий риск рецидива кровотечения в связи с нарушенным выведением НОАК или их передозировкой • Необходимость экстренного инвазивного вмешательства с высоким риском кровотечения, которое не может быть отложено до момента выведения антикоагулянта • Срочное хирургическое вмешательство или манипуляция с высоким риском перипроцедурального кровотечения: нейрохирургические операции (на головном и спинном мозге), люмбальная пункция, кардиохирургическое вмешательство, операция на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательства на печени или иные оперативные вмешательства большого объема
<i>Антидоты, возможно, следует применять</i>
• Потребность в экстренной хирургической операции или вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью
<i>Антидоты не следует применять</i>
• Плановая хирургия • Желудочно-кишечные кровотечения, которые купируются местными манипуляциями • Высокая концентрация антикоагулянтов, выраженная гипокоагуляция без клинических проявлений в отсутствие кровотечения • Потребность в экстренной хирургической операции или вмешательстве у пациентов с острой почечной недостаточностью

антидота в случае внутричерепного кровоизлияния ориентироваться только на продолжающееся кровотечение, а не на какие-либо лабораторные показатели [22]. Для дабигатрана возможной альтернативой повторному введению антидота в случае рефрактерного кровотечения может быть гемодиализ.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИМИ ИЛИ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ НА ФОНЕ ПРИЕМА НОАК [44–46]

1. Обследование. Степень и глубина обследования будут зависеть, разумеется, от состояния пациента. В идеале следует получить

следующую информацию: обстоятельства, приведшие к кровотечению (спонтанное, травма, инвазивное вмешательство); тип, доза и время последнего приема лекарств, влияющих на свертывание крови (и взаимодействующих с ними); показания к приему антикоагулянтов (для оценки риска тромботических осложнений); сопутствующие заболевания (в первую очередь — почек и печени), которые могут влиять на метаболизм антикоагулянтов.

При осмотре необходимо выявить источник и интенсивность кровотечения, в случае отсутствия видимого источника определить зоны спонтанной или провоцируемой пальпацией болезненности, провести пальцевое ректальное исследование. Следует оценить состояние

ТАБЛИЦА. Показатели, которые следует оценить перед введением антидота [44—46]

Время последнего приема антикоагулянта и клиренс креатинина

- Пациенту с клиренсом креатинина > 60 мл/мин антидот вводить целесообразно в течение интервала времени, соответствующего 3—5 периодам полувыведения* НОАК (по мнению экспертов ISTH, этот период времени составляет 24 ч).
- У пациента с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и продолжающимся кровотечением антидот может быть введен и позднее.

Коагулологические показатели

	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Эдоксабан
Специфические показатели коагулограммы, позволяющие оценить антикоагулянтный эффект НОАК (должны быть откалиброваны для каждого препарата)	Разбавленное тромбиновое время (dTT). Этакриновое время свертывания (ЕСТ)	Анти-Ха активность		
Неспецифические показатели (результаты могут сильно зависеть от приборов и реактивов, ориентироваться на них можно лишь косвенно)	Удлинняет АЧТВ, тромбиновое время (ТВ) в большей степени, чем ПВ. ТВ — самый чувствительный показатель. Нормальное ТВ — дабигатран не действует; нормальное АЧТВ (чувствительный тест) — маловероятно, что дабигатран является причиной кровотечения	Практически не влияет на ПВ и АЧТВ Нормальные базовые коагулологические показатели не исключают значительного эффекта препарата	Ривароксабан и эдоксабан удлиняют ПВ больше, чем АЧТВ, не влияют на ТВ	

Концентрация антикоагулянта в плазме

- При серьезном кровотечении антидот следует вводить при концентрации препарата > 50 нг/мл.
- Перед экстренным хирургическим вмешательством с высоким риском кровотечения антидот следует вводить при концентрации препарата > 30 нг/мл.
- Важно знать время последнего приема НОАК (чтобы прогнозировать, будет ли концентрация лекарства в дальнейшем расти или падать)

* Период полувыведения дабигатрана — 12—14 ч, ривароксабана — 5—9 ч (11—13 у пожилых), апиксабана — 12 ч, эдоксабана — 10—14 ч).

гемодинамики (ориентируясь на АД и ЧСС) и неврологический статус.

При поступлении необходимо выполнить: клинический анализ крови (количество эритроцитов и тромбоцитов, уровень гемоглобина), биохимический анализ крови (в первую очередь — показатели функции почек и печени), коагулологический анализ крови (по возможности включить в него показатели, специфически

изменяющиеся под воздействием принимаемого пациентом НОАК), оценить показатели кислотно-щелочного баланса и определить группу крови. Методами лучевой диагностики или эндоскопии можно уточнить локализацию кровотечения, степень распространения крови в ткани и органы, а также использовать полученную информацию для планирования возможных операций или инвазивных вмешательств.

РИСУНОК 2. Алгоритм прекращения действия НОАК в случае развития тяжелого кровотечения



возможности необходимо замедлить всасывание или ускорить выведение препарата. Показано, что прием 50 г активированного угля снижает всасывание дабигатрана (если был принят не более 2 ч назад) и апиксабана (если был принят не более 6 ч назад). По мнению экспертов, активированный уголь может быть использован и для адсорбции других НОАК (если они были приняты не более 4 ч назад). Элиминацию дабигатрана можно в значительной степени

2. Общие мероприятия. По возможности осуществить местный гемостаз (лед, компрессия, тампонада, прошивание, коагуляция сосуда и пр.). Наладить мониторинг показателей гемодинамики и степени кровопотери. Обеспечить инотропную поддержку (кристаллоиды и коллоиды, инотропы, вазопрессоры). Оценить необходимость переливания эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы (особенно в случае сопутствующей терапии антиагрегантами). Оценить необходимость переливания криопреципитата или концентрата фибриногена (особенно при снижении уровня фибриногена < 1 г/л). При необходимости использовать местно, перорально или внутривенно антифибринолитические препараты (десмопрессин, транексамовая кислота). При необходимости выполнить гемостаз путем хирургического, эндоскопического или иного инвазивного вмешательства.

3. Мероприятия в отношении НОАК (рис. 2). Антикоагулянты следует отменить. По

пени увеличить путем проведения гемодиализа. Если антикоагулянт был принят недавно или подозревается передозировка НОАК, может быть проведено промывание желудка.

Тяжелые кровотечения, в т. ч. требующие экстренного хирургического вмешательства, требуют прекращения действия антикоагулянтов.

Необходимо оценить показания к введению антидотов. В случае отсутствия специфических антидотов может быть использован концентрат комплекса протромбина, предпочтительно — активированный, в дозе 50 Ед/кг массы тела (суточная доза не должна превышать 200 Ед/кг массы тела). В качестве препарата второго выбора может быть использован активированный рекомбинантный фактор VII в дозе 90 мкг/кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических испытаний антидотов к НОАК достаточно многообещающи: но-

вые агенты эффективно и безопасно прекращают действие антикоагулянтов. Один из них — идаруцизумаб — уже одобрен для применения в клинической практике. Важным практическим соображением по поводу лечения новыми антидотами является необходимость выработки каждой клиникой четкого алгоритма отбора пациентов для введения препаратов, поскольку на данном этапе они достаточно дороги (сейчас идаруцизумаб в США стоит порядка 3500 долл. за 1 дозу).

Безусловно, этим препаратам предстоит еще долгий путь клинических испытаний для уточнений показаний к применению (в т. ч. повторному). Перспективным представляется исследование применения антидотов у пациентов, переносящих на фоне лечения НОАК ишемический инсульт, с тем, чтобы сделать возможным проведение тромболизиса. Возможно так-

же, что у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений введение антидота непосредственно перед плановым хирургическим вмешательством вместо отмены антикоагулянта за 48 ч позволит сократить период без антикоагулянтной защиты и снизить риск тромботических осложнений.

Важно понимать, что антидоты к НОАК вряд ли принципиально улучшат прогноз у пациентов с серьезными заболеваниями, являющимися причиной кровотечений (разрывом аневризмы аорты, септическим шоком и проч.). Но в целом профиль безопасности НОАК они, безусловно, улучшат. Доступность этих препаратов, возможно, позволит чаще назначать НОАК пациентам с высоким риском как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений, которым ранее антикоагулянты не назначались вовсе.



ИСТОЧНИКИ

1. Weitz JI. Anticoagulation therapy in 2015: where we are and where we are going. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39: 264-272.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014, 383: 955-962.
3. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*, 2013, 128: 2325-2332.
4. Piccini JP, Garg J, Patel MR et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1873-1880.
5. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*, 2012, 87: S141-S145.
6. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants- current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost*, 2012, 108: 625-632.
7. Masotti L, Lorenzini G, Seravalle C et al. Management of new oral anticoagulants related life threatening or major bleedings in real life: a brief report. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(4): 427-433.
8. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Fbrster K et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*, 2015, 113(6): 1247-1257.
9. Beyer-Westendorf J, Fbrster K, Pannach S et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*, 2014, 124(6): 955-962.
10. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Eng J Med*, 2011, 365: 2002-2012.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
12. Van der Hulle T, Koolman J, Den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboem-

- bolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(3): 320-328.
13. Glund S, Stangier J, Schmohl M et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*, 2015, 386: 680-690.
14. Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2014, 121(18): 3554-3562.
15. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 273-278.
16. Honickel M, Treutler S, van Ryn J et al. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *J Thromb Haemost*, 2015, 113(4): 671-909.
17. Grottko O, Zentai C, van Ryn J et al. Binding of dabigatran to its specific antidote, idarucizumab, is not influenced by infusion solutions used during resuscitation in a porcine hemorrhagic shock model: 6AP3_6 (абстракт). *Eur J Anaesthesiology*, 2014, 31: 97.
18. Glund S, Moschetti V, Norris S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*, 2015, 113: 943-951.
19. Glund S, Stangier J, Schmohl M et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood*, 2014, 124: 344 (abstract).
20. Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 198-205.
21. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*, 2015, 373: 511-520.
22. Frontera JA, Lewin III JJ, Rabinstein AA et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2016, 24(1): 6-46.
23. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 2013, 19: 446-451.
24. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. Reversal of low molecular weight heparin and fondaparinux by a recombinant antidote (r-antidote, PRT064445). *Circulation*, 2010, 122: A12420.
25. Слайды к докладу Mark Crowther на научной сессии Американского общества сердца 2014 г. ANNEXATM-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Demonstrating Reversal of Apixaban-Induced Anticoagulation in Older Subjects by Andexanet alfa (PRT064445), a Universal Antidote for Factor Xa (fXa) Inhibitors. http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamaph-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469639.pdf.
26. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35: 1736-1745.
27. Shah N, Rattu MA. Reversal agents for anticoagulants: focus on andexanet alfa. *Am Student Res J*, 2014, 1: 16-28.
28. Hollenbach S, Lu G, Deguzman F et al. Bolus administration of PRT064445, a recombinant factor Xa inhibitor antidote, reverses blood loss and PD markers in a rat model following enoxaparin-induced anticoagulation. Presented at the European Society of Cardiology Congress, Munich, Germany, August 25-29, 2012.
29. Lu G, DeGuzman F, Lakhota S et al. Recombinant antidote for reversal of anticoagulation by factor Xa inhibitors. *Blood*, 2008, 112: 983.
30. Pine P, Hollenbach S, Tan S et al. Andexanet alfa reverses edoxaban-induced anticoagulation in a rabbit liver laceration model of acute bleeding. Presented at the European Society of Cardiology Congress, London, August 29—September 2, 2015.
31. Hollenbach S, Lu G, Tan S et al. PRT064445 but not rFVIIa or PCC reverses rivaroxaban induced anticoagulation as measured by reduction in blood loss in a rabbit liver laceration model. Presented at the 54th annual meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 8—11, 2012.
32. Crowther MA, Kitt M, McClure M et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled single ascending dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study of PRT064445, a universal antidote for factor Xa inhibitors (abstract). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: A10.
33. Crowther M, Lu G, Conley PB et al. Reversal of factor Xa inhibitors-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa. *Crit Care Med*, 2014, 42(12): A1469.
34. Crowther MA, Levy G, Lu G et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating

- ing reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors. Presented at the 56th annual meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, December 6–9, 2014.
35. Crowther MA, Mathur V, Kitt M et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for fXa inhibitors. Presented at the 55th annual meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7–10, 2013.
 36. Crowther MA, Kittl E, Lorenz T et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(Suppl 2): OC 20.1.
 37. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2413-2424.
 38. Laulicht B, Bakhru S, Jiang X et al. Antidote for new oral anticoagulants: mechanism of action and binding specificity of PER977. Presented at the 24th congress of the international society on thrombosis and haemostasis, Amsterdam, June 29 – July 4, 2013. Abstract (<http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=226718&congressId=6839>).
 39. Bakhru S, Laulicht B, Jiang X et al. PER977: a synthetic small molecule which reverses over-dosage and bleeding by the new oral anticoagulants. *Circulation*, 128: A18809.
 40. Bakhru S, Laulicht B, Jiang X et al. Reversal of anticoagulant-induced bleeding in external and internal bleeding models by PER977, a small molecule anticoagulant antidote. *Circulation*, 130: A19361.
 41. Hollenbach S, Lu G, DeGuzman F et al. Abstract 14657: andexanet-alfa and PER977 (Arapazine) correct blood loss in a rabbit liver laceration model – only andexanet reverses markers of fXa-mediated anticoagulation. *Circulation*, 2014, 130(Suppl 2): A14657.
 42. G Lu, J Kotha, JM Cardenas et al. In Vitro Characterization of Andexanet Alfa (PRT064445), a Specific fXa Inhibitor Antidote versus Aripazine (PER977), a Non-specific Reversal Agent. *Circulation*, 2014, 130: A18218.
 43. Ansell JE, Bakhru S, Laulicht BE et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*, 2014, 339: 2141-2142.
 44. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2016, 14: 623-627.
 45. Sartori MT, Prandoni P. How to effectively manage the event of bleeding complications when using anticoagulants. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(1): 37-50.
 46. Abo-Salem E, Becker RC. Reversal of novel oral anticoagulants. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 27: 86-91.

ЧТО МОЖНО БЫЛО БЫ СДЕЛАТЬ ПО-ДРУГОМУ? РАЗБОР БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

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

Представлен разбор больного с острым коронарным синдромом, определена тактика ведения пациента.

Больной Ф., 76 лет. В настоящее время пенсионер, в прошлом инженер-технолог, на работе были контакты с вредными химическими веществами (красители).

Анамнез. С 40-летнего возраста — бронхиальная астма, последние 5 лет ежедневно пользуется ингаляцией симбиоркта и беродуала. В течение последних 3-х лет говорят о гипертонической болезни (редкие подъемы АД до 175/90 мм рт. ст.). Хорошо переносит АД 140/80 мм рт. ст. Гипотензивные препараты не принимал. 9 октября 2014 г. после купания в ледяной воде возникла сильная боль в нижней челюсти слева, сильный озноб, после чего, со слов окружающих, на 1—2 мин потерял сознание, самостоятельно пришел в себя, жаловался на боли в обеих руках, особенно в локтевых суставах. Доставлен в больницу райцентра средней полосы России. При поступлении сохранялась (в течение 20 мин) боль в обеих руках, состояние средней тяжести. В легких рассеянные сухие хрипы, дыхание проводится во все отделы легких. Тоны сердца громкие, ритм правильный, число сердечных сокращений (ЧСС) — 86 уд./мин. АД — 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, печень не увеличена, отеков нет. Рост — 172 см. Вес — 81 кг. На ЭКГ при поступлении (рис. 1) ритм синусовый, депрессия ST II, III, AVF не более 1 мм. Введен промедол, начата инфузия нитроглицерина, дана ацетилсалициловая кислота 250 мг, сделана инъекция эноксапарина

0,4 мл под кожу живота, назначен клопидогрел 75 мг/сут, метопролол 12,5 мг х 2 р./сут. Боли прошли и не рецидивировали. Анализ крови (11 октября 2014 г.): эритроциты — $4,3 \times 10^{12}/л$, Hb — 14,5 г/дл, СОЭ — 10 мм/ч. Биохимия крови (11 октября 2014 г.): АСТ/АЛТ — 35/40 (Н — 35/39), креатинин — 110 мкмоль/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л, калий — 4,7 ммоль/л, ХС — 6,3 ммоль/л. Тропонин (тест-полоска) на следующее утро — отрицательный. Приступы стенокардии на фоне проводимой терапии не возобновлялись. Выписан на 8-й день, диагноз при выписке: ИБС, нестабильная стенокардия. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Артериальная гипертония. Бронхиальная астма. При выписке было рекомендовано продолжить прием ацетилсалициловой кислоты 100 мг, клопидогрела 75 мг, метопролола 12,5 мг х 2 р./сут, лизиноприла 2,5 мг х 2 р./сут, аторвастатина 40 мг. На этом рекомендации заканчивались. Через 2 мес. пациент был обследован в ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ и коронароангиографии (КАГ) представлены на рисунках 2 и 3. При мониторировании ЭКГ по Холтеру была обнаружена ишемия миокарда при ЧСС 75 уд./мин, а по данным КАГ выявлено 3-сосудистое поражение коронарных артерий с гемодинамически значимым поражением ствола левой коронарной артерии.

Цель представления данного случая — обсудить адекватность проведенного лечения и рекомендаций при выписке, а также современные возможности ведения подобных пациентов.

Прежде всего необходимо оценить риск коронарных событий у больного, для этого существует несколько шкал оценки риска неблагоприятного исхода: TIMI, GRACE и GRACE 2. Наиболее точной считается шкала GRACE, поз-

воляющая стратифицировать риск у больного с острым коронарным синдромом (ОКС) в период госпитализации и при выписке из стационара. Новая шкала GRACE 2,0 позволяет оценить прогноз заболевания у пациента в ближайшие 3 года, кроме того, при использовании этой шкалы необязательно знать уровень креатинина и класс по Killip. Использование шкал может оказаться полезным не только для оценки прогноза заболевания, но и для определения стратегии лечения (инвазивный или неинвазивный подходы). Сумма баллов по шкале GRACE у нашего пациента оказалась равной 161, что указывает на высокий риск смерти и инфаркта миокарда. Из 3-х первичных критериев высокого риска у пациента отмечались 2: колебания ST на ЭКГ в связи с болями, а также сумма баллов по шкале GRACE > 140. Тропонин у больного был в пределах нормы. В соответствии с европейскими рекомендациями по реваскуляризации от 2014 г., при наличии как минимум одного первичного критерия высокого риска у больного должна быть применена ранняя инвазивная стратегия, по условиям которой КАГ должна быть выполнена в первые 24 ч. Оправданием в случае нашего пациента может служить тот факт, что он попал в стационар, в котором по определению отсутствует КАГ-лаборатория, но и в рекомендациях при выписке не было указано на целесообразность скорейшего проведения КАГ.

Все ли было сделано правильно при проведении терапии в стационаре? В соответствии с существующими рекомендациями больному назначили парентеральный антикоагулянт — эноксапарин, но в неадекватной дозе (0,4 мл 2 р./сут). Лечебная доза эноксапарина зависит от веса пациента и при нормальном клиренсе креатинина должна быть равной 1 мг препарата на 1 кг веса пациента каждые 12 ч, т. е. при весе 81 кг необходимая лечебная доза эноксапарина составляет 80 мг (0,8 мл) каждые 12 ч.

В соответствии с существующими рекомендациями помимо ацетилсалициловой кислоты больному должен быть назначен ингибитор P2Y₁₂-рецептора. Врачи выбрали клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Следует напомнить, что в случае назначения клопидогрела должна быть использована нагрузочная доза, составляющая в случае консервативного лечения 300 мг. Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день в распоряжении врачей есть более мощный ингибитор P2Y₁₂-рецептора ингибиторов — тикагрелор. В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями тикагрелор имеет преимущества перед клопидогрелом при лечении больных с ОКС среднего и высокого риска. Данный вывод был сделан на основании результатов исследования PLATO, в котором тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая — 90 мг x 2 р./сут) сравнивался с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая — 75 мг/сут у больных с ОКСбпСТ среднего и высокого риска и больных с ОКСспСТ. Больным, подвергаемым ЧКВ, разрешалось по решению врача добавить перед процедурой дополнительно 300 мг клопидогрела. Длительность наблюдения составила 12 мес. (медиана приема изучаемых препаратов — 9 мес.), количество больных с ОКСбпСТ в исследовании составило 11 080 человек. Эффективность тикагрелора у больных с ОКСбпСТ оказалась такой же, как и у всех больных с ОКС. Тикагрелор оказался на 17% эффективнее клопидогрела в отношении снижения относительного риска первичной конечной точки, представляющей собой суммарную частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Преимущества тикагрелора сохранялись и при отдельном рассмотрении составляющих конечной точки: сердечно-сосудистой и общей смертности. Крупных, не связанных с АКШ кровотечений, определяемых по классификации PLATO, оказалось

достоверно больше в группе тикагрелора, чем в группе клопидогрела (соответственно 4,8 и 3,8%), но разницы в частоте жизнеугрожающих и фатальных кровотечений в сравниваемых группах не было. В целом результаты эффективности и безопасности тикагрелора у больных с ОКСбпСТ совпали с результатами исследования в целом. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у больных с ОКСбпСТ сохранялись вне зависимости от выполнения реваскуляризации в первые 10 дней от появления ОКС. У пациентов с ОКСбпСТ в группе тикагрелора отмечался тренд к снижению частоты определенного тромбоза стента, который был достоверным при анализе всех больных с ОКС. Снижение смертности от всех причин в группе тикагрелора по сравнению с таковым в группе клопидогрела устойчиво наблюдалось вне зависимости от пола пациентов, а также в различных подгруппах больных с ОКС с высоким риском (старше 75 лет, перенесших ИИ или ТИА, имеющих хроническую болезнь почек). Помимо увеличения частоты малых и крупных (не связанных с АКШ) кровотечений в группе тикагрелора чаще отмечались следующие побочные эффекты: одышка (без признаков бронхоспазма), брадикардия и повышение уровня мочевой кислоты.

В исследование PLATO включали в основном больных, которых намеревались лечить инвазивно, однако среди 18 624 пациентов с ОКС оказалось 5 216 больных (28%), у которых планировалось неинвазивное лечение. Медиана возраста у данной подгруппы больных составила 65 лет. Несмотря на первоначальное намерение врачей провести неинвазивное лечение данной подгруппы больных, к окончанию периода наблюдения 2 040 (40%) больных были подвергнуты реваскуляризации: 1 514 пациентов (72,6%) перенесли ЧКВ, 559 (25,8%) — аортокоронарное шунтирование, 33 (1,6%) — оба вмешательства. Больные, вошедшие в груп-

пу неинвазивного лечения, по сравнению с пациентами, лечившимися с помощью ЧКВ, оказались старше, среди них было больше женщин и чаще встречались такие факторы риска, как диабет, перенесенный ИМ, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и атеросклеротическое поражение периферических артерий. Кроме того, у них был выше риск по шкале TIMI, но реже встречался положительный тропонин. В этой группе пациентов реже применяли антитромботические препараты, используемые для поддержки ЧКВ (бивалирудин, ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) и нефракционированный гепарин, но чаще — низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс.

Сравнительный анализ конечных точек у неинвазивно леченных больных в группах тикагрелора и клопидогрела подтвердил преимущества тикагрелора, обнаруженные в основном исследовании. Частота первичной конечной точки (сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов) в группах тикагрелора и клопидогрела составила соответственно 12 и 14%, $p = 0,04$. Смертей от всех причин также оказалось меньше в группе тикагрелора (6,1 против 8,2%, $p = 0,02$). По сравнению с больными, леченными инвазивно, в первые 30 дней в группе консервативной стратегии исходов было меньше, но накопительные кривые исходов в обеих группах пересеклись примерно через 1 мес. и имели тенденцию к нарастанию, но с сохранением преимуществ в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела. Разницы в частоте крупных кровотечений у консервативно леченных больных, получивших тикагрелор и клопидогрел, обнаружено не было (соответственно 11,9% и 10,3%, $p = 0,08$).

Как уже упоминалось, несмотря на исходное намерение врачей лечить больных с ОКС консервативно, ЧКВ было выполнено у 1/3 больных, а

РИСУНОК 1. ЭКГ больного Ф., 76 лет, от 09.10.2014

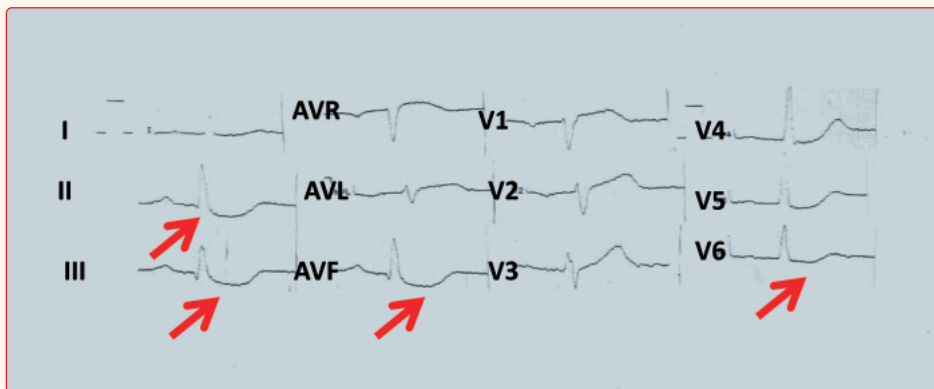


РИСУНОК 2. Больной Ф., 76 лет. Холтеровское мониторирование ЭКГ от 12.04.2015



Зарегистрировано два эпизода депрессии ST максимальной продолжительностью 8 мин 15 с и 11 мин при ЧСС 75 уд./мин. ЖЭС – 107, НЖЭС – 135. Паузы — нет

1/10 часть пациентов была подвергнута АКШ/МКШ. Преимущества тикагрелора были обнаружены вне зависимости от реально выполненных процедур реваскуляризации при одинаковой частоте крупных кровотечений. Таким образом, использование тикагрелора у больных с ОКС, леченных неинвазивно, по сравнению с клопидогрелом способствовало уменьшению числа ишемических событий и смертности без существенного увеличения крупных кровотечений.

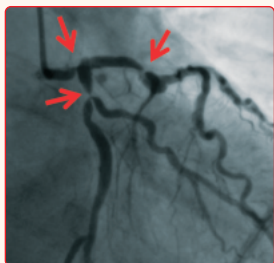
Возвращаясь к нашему пациенту, следует отметить, что его клинические характеристики соответствуют характеристикам неинвазивной подгруппы больных в исследовании PLATO. В связи с этим следует полагать, что назначение ему более мощного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – тикагре-



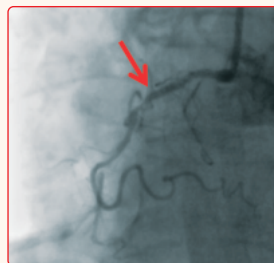
**ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СМЕРТЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ, ЧЕМ КЛОПИДОГРЕЛ¹**

[illegible]AstraZeneca 

РИСУНОК 3. Больной Ф., 76 лет. Результаты коронароангиографии от 15.04.2015



Левая
коронарная
артерия



Правая
коронарная
артерия

лора, обладающего к тому же способностью ингибировать захват аденозина клетками, было бы более целесообразно, чем применение клопидогрела. Тикагрелор назначают в нагрузочной дозе 180 мг, а затем по 90 мг каждые 12 ч.

Как уже упоминалось, результаты мониторинга ЭКГ по Холтеру подтвердили крайне высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациента, обнаружив низкую толерантность к физической нагрузке (возникновение ишемии миокарда при ЧСС 75 уд./мин), и абсолютное показание к операции аорто- и мама-рокоронарного шунтирования (3-сосудистое поражение коронарных артерий с гемодинамически значимым поражением ствола левой коронарной артерии). Больному в феврале 2015 г. была успешно выполнена операция МКШ/АКШ. До октября 2015 г. продолжал принимать комбинацию ацетилсалициловой кислоты (75 мг) и тикагрелора (90 мг x 2 р./сут), в настоящее время продолжает принимать не-

большую дозу бета-блокаторов (бисопролол 2,5 мг), ацетилсалициловую кислоту 75 мг, аторвастатин 40 мг. Стенокардия не беспокоит.

ВЫВОДЫ

1. Для оценки риска больных с ОКС необходимо использовать шкалу GRACE, т. к. это позволяет более объективно оценить прогноз у пациентов.
2. Высокий риск пациента с ОКС, рассчитанный по шкале GRACE, указывает на необходимость скорейшего проведения КАГ.
3. Нужно не только назначить лекарства, улучшающие исходы больных с ОКС, но и помнить об адекватных дозах.
4. При наличии двух препаратов одного класса целесообразно выбирать более эффективный в отношении снижения относительного риска прогноза негативных исходов.



ИСТОЧНИКИ

1. Wallentin L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
2. James SK et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient

Outcomes (PLATO). *BMJ*, 2011, 342:d3527 doi:10.1136/bmj.d3527.

3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
4. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu320.

ВЫЯВЛЕНИЕ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ РАЗВИТИИ РЕСТЕНОЗА У БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

**М.М. ЕЛКАНОВА, В.Н. ШИТОВ, Ю.В. БОТВИНА, В.В. ЛОПУХОВА,
М.А. САИДОВА**, д.м.н., профессор, **Ю.А. КАРПОВ**, д.м.н., профессор
Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Рестеноз является одним из осложнений чрескожного коронарного вмешательства, приводящим к дестабилизации ишемической болезни сердца. Представлен клинический пример выявления рестеноза с помощью стресс-ЭхоКГ через год после чрескожного коронарного вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс-ЭхоКГ, ишемическая болезнь сердца, рестеноз

Несмотря на значительный прогресс в интервенционной кардиологии за последние десятилетия, проблема рестеноза стента после вмешательства на коронарных артериях (КА) остается до конца не решенной. Основными факторами, способствующими развитию рестеноза, являются: сахарный диабет, стентирование артерий малого диаметра, бифуркационное и/или устьевое стентирование, длина стента и др. [1, 2].

С учетом широкого распространения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и расширения показаний к их проведению (пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, поражением ствола левой коронарной артерии, окклюзией аортокоронарных шунтов) возникает потребность в контроле за результатами проведенного эндоваскулярного лечения и своевременном предотвращении осложнений.

Для оценки ишемии миокарда и скрытой коронарной недостаточности используют различные нагрузочные пробы (НП). Предпо-

чтение отдается визуализирующим НП, таким как стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) и сцинтиграфия миокарда с различными видами нагрузки, как наиболее информативным [3, 4]. Проведение стресс-ЭхоКГ одновременно решает несколько задач: позволяет оценить гемодинамическую значимость стенозов КА, выраженность нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ, выявить бассейн стенозированной КА, определить толерантность к физической нагрузке (ТФН) [5]. В настоящее время активно обсуждаются показания и сроки проведения НП у пациентов после ЧКВ. Эксперты рекомендуют проводить НП всем пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а в остальных случаях — при наличии клинических показаний. Однако ряд работ демонстрирует отсутствие пользы подобного подхода к проведению НП [6], а также отсутствие связи между выявленной ишемией миокарда при НП и необходимостью проведения повторных ЧКВ [7]. В связи с актуальностью данного вопроса

мы представляем следующее клиническое наблюдение.

Пациент К., 66 лет, поступил в клиническое отделение НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ с жалобами на одышку при физической нагрузке, головную боль, возникающую при повышении артериального давления (АД).

Из анамнеза известно: более 30 лет страдает артериальной гипертонией (АГ) с максимальным подъемом АД до 200/100 мм рт. ст., гипотензивную терапию получает с 2010 г. На фоне регулярного приема препаратов отмечает эпизоды повышения АД до 180–200/100 мм рт. ст. В течение последнего года выявлено снижение ТФН, проявляющееся быстрой утомляемостью, появлением одышки при физической нагрузке. По данным ВЭМ была зарегистрирована горизонтальная депрессия сегмента ST до 1 мм в отведениях II, III, aVF, не сопровождавшаяся ангинозными болями. Пациент был направлен в стационар для дальнейшего обследования.

Сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких много лет, хронический бронхит курильщика. Курит длительное время.

При осмотре: индекс массы тела — 33 кг/м². АД — 140/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 67 уд./мин. При аускультации сердца во втором межреберье справа выслушивается систолический шум с переходом на верхушку сердца. Шум в проекции правой подвздошной артерии. Пульсация на большеберцовой артерии справа снижена.

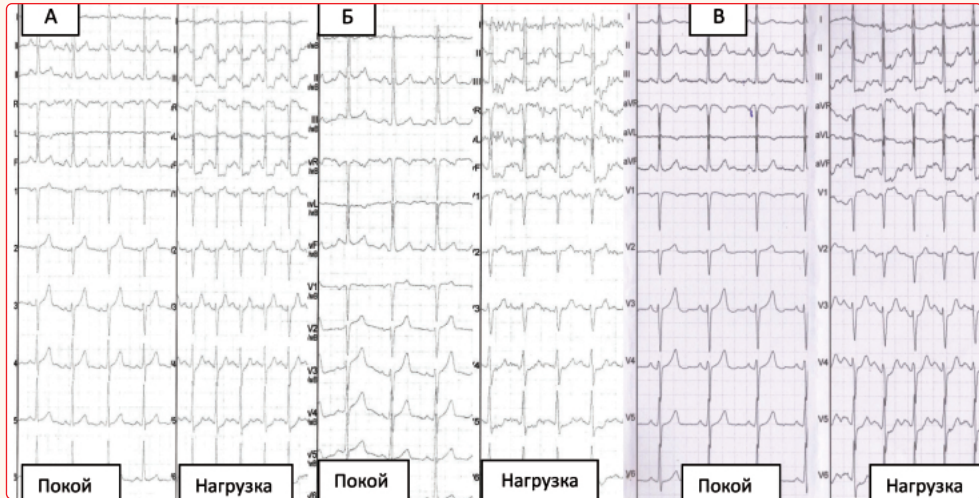
По данным лабораторных исследований выявлено: общий холестерин — 6,34 ммоль/л, триглицериды — 2,38 ммоль/л, ЛПНП-холестерин — 1,61 ммоль/л, ЛПВП-холестерин — 1,92 ммоль/л. Снижение скорости клубочковой фильтрации — клиренс креатинина по формуле СКД-ЕПІ — 83 мл/мин/1,73м² (креатинин — 84,0 мкмоль/л, мочевины — 3,7 ммоль/л). Также

у больного была выявлена гипергликемия натощак (глюкоза — 6,28 ммоль/л), проведен тест толерантности к глюкозе (глюкоза натощак — 4,7 ммоль/л, глюкоза через 2 ч — 6,2 ммоль/л), гликированный гемоглобин — 6,08%.

По данным инструментального обследования: на электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 73 в 1 минуту, без особенностей (рис. 1А). На рентгенограммах органов грудной клетки выявлены буллезная эмфизема легких, диффузный пневмосклероз. При суточном мониторинге ЭКГ динамики сегмента ST, пауз не зарегистрировано, выявлены единичные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. По данным ЭхоКГ обнаружены признаки стеноза аортального клапана легкой степени (скорость систолического потока в устье аорты — 2,1 м/с, средний градиент — 10 мм рт. ст.). Полости сердца не расширены, сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ) удовлетворительная, ФВ ЛЖ — 65%, нарушений локальной сократимости не выявлено.

При дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей было выявлено начальное атеросклеротическое поражение с максимальными стенозами: внутренних сонных артерий — до 25%, общих бедренных артерий — до 30%, подколенных артерий — до 30%. При ультразвуковом исследовании почек, дуплексном сканировании почечных артерий патологии не выявлено.

Через 48 ч после отмены бета-адреноблокаторов была проведена стресс-ЭхоКГ с полугоризонтальной ВЭМ. Выполнена нагрузка — 75 Вт в течение 2,5 мин с достижением максимальной ЧСС 123 уд./мин. На максимуме нагрузки отмечалось появление зоны гипокинезии по нижней стенке ЛЖ (базальный, средний сегменты (рис. 3А)), сопровождавшееся горизонтальной депрессией сегмента ST в отведениях II, III, aVF,

РИСУНОК 1. Динамика ЭКГ при проведении стресс-ЭхоКГ

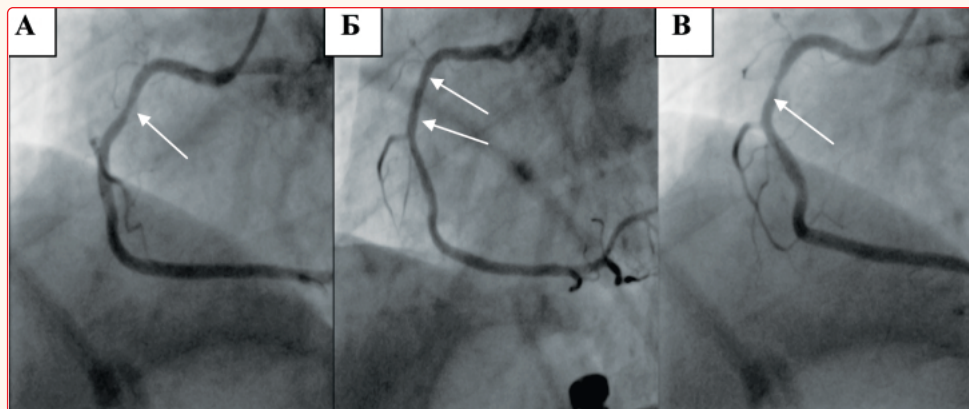
А — до проведения ЧКВ; Б — через 6 мес.; В — через 12 мес. после ЧКВ

V5-V6 до 2 мм (рис. 1А). ТФН низкая. Характерных жалоб больной не предъявлял. Реакция АД на нагрузку — по гипертоническому типу (АД на максимуме нагрузки — 240/90 мм рт. ст.). В связи с диагностированной ишемией миокарда принято решение о проведении коронароангиографии (КАГ), по данным которой выявлены стенозы до 50% в передней нисходящей (ПНА) и в огибающей артерии (ОА). Правая коронарная артерия (ПКА) в проксимальном и среднем сегментах имеет протяженный стеноз 60—70%. Проведено ЧКВ ПКА с имплантацией стента Endeavor Resolute 3,0*38 мм (рис. 2А). После процедуры, которая прошла без осложнений, переносимость нагрузок улучшилась. Больной был выписан на 4-е сут после ЧКВ с рекомендациями по изменению образа жизни, снижению веса, диете и медикаментозной терапии (кардиомагнил 75 мг; клопидогрел 75 мг; аторвастатин 10 мг; лозартан 100 мг; бисопролол 5 мг).

Через 6 мес. после реваскуляризации больному было проведено плановое обследование.

За истекшее время состояние пациента оставалось стабильным, ТФН не снижалась. Жалоб на ангинозные боли, одышку не предъявлял. Объективный статус — без особенностей. АД — 130/80 мм рт. ст., ЧСС — 74 уд./мин. На фоне регулярного приема статинов отмечалось достижение целевого уровня липидных показателей: общий холестерин — 3,3 ммоль/л, триглицериды — 1,3 ммоль/л, холестерин ЛПНП — 1,7 ммоль/л. Клиренс креатинина не снижался (по формуле CKD-EPI-83 мл/мин/1,73 м²). По результатам ЭКГ, ЭхоКГ и ХМ ЭКГ отрицательной динамики по сравнению с предыдущими данными не выявлено. Была проведена стресс-ЭхоКГ (на фоне отмены бета-адреноблокаторов). Отмечалось увеличение ТФН (нагрузка 100 Вт в течение 2 мин) с достижением максимальной ЧСС — 127 уд./мин. Проба не доведена до субмаксимальной ЧСС из-за повышения АД (АД 250/90 мм рт. ст.). Исходно и на максимуме нагрузки по данным ЭхоКГ зон нарушенной локальной сократимости ЛЖ не обнаружено (рис. 3Б). На ЭКГ регистрировалась гори-

РИСУНОК 2. Коронароангиография больного



А — стеноз среднего сегмента ПКА; Б — стентированный средний сегмент ПКА непосредственно после ЧКВ; В — рестеноз в стенке, выявленный через 12 мес.

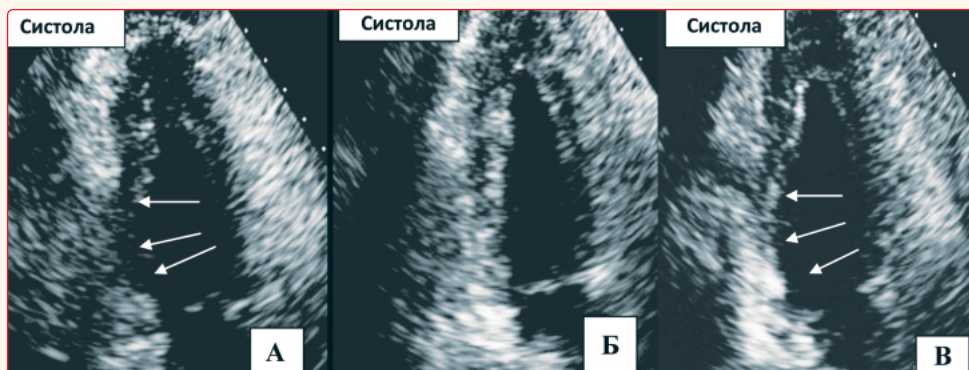
зонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V5-V6 до 1 мм (рис. 1Б).

Таким образом, с учетом отсутствия достоверных критериев ишемии миокарда ЛЖ, увеличением ТФН и отсутствием клинической симптоматики (одышки) было принято реше-

ние о дальнейшем наблюдении за состоянием больного. Рекомендовано продолжить ранее назначенную терапию.

Через год после ЧКВ больной был госпитализирован с жалобами на одышку при интенсивных физических нагрузках. Рекомендован-

РИСУНОК 3. Стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией



А — до проведения ЧКВ, Б — через 6 мес. после ЧКВ; В — через год после ЧКВ. Стрелками указана зона гипокинезии базального и среднего сегментов нижней стенки ЛЖ

ные препараты принимал регулярно. При осмотре объективный статус — без особенностей. АД — 130/70 мм рт. ст., ЧСС — 66 уд./мин. Индекс массы тела — 32 кг/м². В анализах крови и мочи — без существенных изменений. Уровень липидов крови — в пределах рекомендованных значений (холестерин — 3,94 ммоль/л, триглицериды — 1,66 ммоль/л, ЛПНП — 1,3 ммоль/л). По данным ЭКГ и ЭхоКГ динамики отмечено не было. При проведении суточного мониторинга ЭКГ выявлен один эпизод безболевого депрессии сегмента ST до 1 мм на ЧСС 115 уд./мин длительностью до 2 мин.

В ходе стресс-ЭхоКГ достигнута третья степень нагрузки (нагрузка — 100 Вт 3 мин). На нагрузке при максимальной ЧСС 136 уд./мин наблюдалось появление зоны гипокинезии базального и среднего сегментов нижней стенки ЛЖ (рис. 3В). На ЭКГ зарегистрирована горизонтальная депрессия сегмента ST до 1,5–2 мм в отведениях II, III, aVF, V5-V6 (рис. 1В). В связи с выявленной безболевого ишемией миокарда принято решение о проведении КАГ, по данным которой ПКА в проксимальном сегменте (в месте ранее установленного стента) имеет стеноз 50%, на границе среднего и дистального сегментов — стеноз 50% (рис. 3). В остальных артериях — неровности контуров.

Таким образом, у больного через 12 мес. после ЧКВ был выявлен рестеноз ранее установленного стента, не сопровождавшийся ангинозными болями. В связи с сохраняющейся средней ТФН, выявлением ишемии миокарда только при высокой ЧСС, хорошей переносимостью физических нагрузок и пограничными значениями рестеноза принято решение повторное ЧКВ не проводить. Больному было рекомендовано продолжить прием кардиомагнила 75 мг, аторвастатина 10 мг, бисопролола 5 мг, лозартана 100 мг. Была усилена антиангинальная терапия — назначен амлодипин

10 мг/сут. Рекомендовано проведение стресс-ЭхоКГ через полгода. Схема течения болезни и лечения представлена в *таблице 1*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай интересен тем, что в нем рассматривается актуальная в настоящее время клиническая ситуация. Экспертами регулярно уточняются показания к проведению ЧКВ, совершенствуются протоколы операций, внедряются новые стенты. Все это приводит к большему распространению ЧКВ как эффективного и малотравматичного метода лечения различных форм ИБС. Пациенты после реваскуляризации требуют тщательного наблюдения для оценки течения заболевания. При стабильном состоянии после ЧКВ больные должны проходить диспансерное обследование с регулярностью 1 раз в полгода [8]. При отсутствии клинической симптоматики после ЧКВ НП рекомендуют проводить не ранее 2-х лет после реваскуляризации [9]. В случае же, если больные имеют высокий СС риск, НП необходимо проводить в более ранние сроки, а в качестве методов неинвазивной диагностики использовать визуализирующие НП [8, 10].

Одним из осложнений ЧКВ является рестеноз, который чаще всего сопровождается рецидивом стенокардии. При рецидиве загрудинных болей тактика обследования больных достаточно ясна и включает в себя проведение НП для оценки характера болевого синдрома, выявления ишемии миокарда и определения ее локализации [10]. Однако у части больных рестеноз может быть не диагностирован, т. к. известно, что у четверти пациентов, перенесших ЧКВ, регистрируется безболевого ишемия миокарда [11]. Вне зависимости от клинической ситуации рестеноз является предиктором смертности в отдаленном периоде [12]. Выявленный риск смерти при наличии рестеноза не

ТАБЛИЦА 1. Схема лечения и течения заболевания

Период наблюдения	Одышка	Толерантность к физической нагрузке	Появление зон нарушения локальной сократимости (стресс-ЭхоКГ)	Депрессия сегмента ST в II, III, aVF, V5-V6	КАГ	Лечение
Исходно	ФК II	↓	♦	До 2 мм	♦	♦ *
Через 6 месяцев	-	↑	-	До 1,5 мм	-	♦ *
Через год	ФК I	↑	♦	До 2 мм	♦	♦ **
* Аторвастатин, бисопролол, аспирин, клопидогрел, лозартан. ** К терапии добавлен амлодипин.						

является достаточным основанием для проведения КАГ всем больным после ЧКВ [12]. Вероятнее всего, выбор тактики ведения больного после ЧКВ требует индивидуального подхода и зависит от клинических и ангиографических факторов риска развития рестеноза. Аналогичный подход требуется и к решению вопроса о повторной реваскуляризации. В ряде работ было отмечено, что рецидив ишемии миокарда у больных после ЧКВ связан с неблагоприятным прогнозом [7, 13]. В то же время устранение рестеноза с помощью повторных вмешательств не всегда улучшает выживаемость больных [7]. Решение о проведении повторного ЧКВ необходимо принимать с учетом клинических (функциональный класс стенокардии), инструментальных (объем ишемии, уровень ТФН) и ангиографических (выраженность стеноза) данных. Проведение повторного ЧКВ остается

стратегией выбора при рестенозе, т. к. это позволяет устранить ишемию миокарда и улучшить клиническое состояние больного [9]. Наиболее эффективным методом устранения рестеноза является имплантация стента с лекарственным покрытием [14–17].

С целью своевременной диагностики рестеноза и снижения осложнений рекомендовано проведение НП. Стресс-ЭхоКГ может быть использована в качестве скринингового метода для наблюдения за пациентами после ЧКВ, позволяющего избежать рутинного проведения КАГ. Стресс-ЭхоКГ дает возможность выделить группу больных с высоким риском развития рестеноза, определить показания к проведению повторного ЧКВ, а также оценить прогноз пациентов после реваскуляризации.

Таким образом, представленный нами клинический случай продемонстрировал высо-

кую информативность стресс-ЭхоКГ в выявлении рестеноза даже при его умеренной степени выраженности. Однако план обследования, сроки проведения НП, а также необходи-

мость повторных вмешательств у данной категории больных требуют индивидуального подхода.



ИСТОЧНИКИ

- Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н. и др. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и непокровых металлических стентов: данные трехлетнего наблюдения. *Кардиология*, 2009, 1: 9-13.
- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y et al. Stenting In Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomised, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28: 1444-1451.
- Scherhag AW, Pfleger S, Schreckenberger AB. Detection of patients with restenosis after PTCA by dipyridamole-atropine-stress-echocardiography. *Int J Card Imaging*, 1997 Apr, 13(2): 115-23.
- Scherhag A, Pfleger S, Haase KK. Diagnostic value of stress echocardiography for the detection of restenosis after PTCA. *Int J Cardiol*, 2005 Feb 15, 98(2): 191-7.
- Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В., Лопухова В.В., Самко А.Н., Саидова М.А., Карпов Ю.А. Сравнение диагностических возможностей стресс-ЭхоКГ и нагрузочной ЭКГ у больных с различной тяжестью поражения коронарного русла. *Кардиологический вестник*, 2015, 10(2): 30-40.
- Eisenberg MJ, Wilson B, Lauzon C, Huynh T, Eisenhauer M, Mak KH, Blankenship JC, Doucet M, Pilote L; ADORE II Investigators. Routine functional testing after percutaneous coronary intervention: results of the aggressive diagnosis of restenosis in high-risk patients (ADORE II) trial. *Acta Cardiol*, 2007 Apr, 62(2): 143-50.
- Serge C Harb, MD, Thomas Cook, MPH, PhD, Wael A. Jaber, MD; Thomas H. Marwick, MD, PhD, MPH. Exercise Testing in Asymptomatic Patients After Revascularization Are Outcomes Altered? Arch Intern med published online May 14, 2012 Available from: url:www.archinternmed.com.
- Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013 г. (ESC). *Российский кардиологический журнал*, 2014, 7(111).
- Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по реваскуляризации миокарда от 2014 г. *Российский кардиологический журнал*, 2015, 2(118): 5-81.
- Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации. Стресс-эхокардиография: согласованное мнение экспертов Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕАЕ). Rosa Sicari, Petros Nihoyannopoulos, Arturo Evangelista, Jaroslav Kasperzak, Patrizio Lancellotti, Don Poldermans, Luis Zamorano от имени Европейской эхокардиографической ассоциации. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 4(102), приложение 2.
- Bengtson JR, Mark DB, Honan MB et al.: Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol*, 1990, 65: 28-34.
- Cassese S, Byrne RA, Schulz S et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *European Heart Journal*, 2015 Jan 7, 36(2): 94-99.
- Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J*, 2014 Jan, 167(1): 77-85.
- Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 293(2): 165-71.
- Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K et al. Randomized trial of paclitaxel— vs. sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(24): 2710-6.
- Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Hernandez R et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Vs. Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(11): 2152-60.
- Dibra A, Kastrati A, Alfonso F et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(5): 616-23.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ ДАБИГАТРАН

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н.

Лаборатория клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии
Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ, Москва

В статье в формате «вопрос — ответ» рассмотрены наиболее актуальные вопросы, касающиеся безопасности терапии и ведения пациентов, принимающих дабигатран. Особое внимание уделено возможности терапии антикоагулянтами у коморбидных пациентов, а также лекарственным взаимодействиям новых пероральных антикоагулянтов и других групп препаратов, оценке риска возможных осложнений терапии.

? — При назначении дабигатрана больным с фибрилляцией предсердий, какая доза является предпочтительной?

По данным исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг х 2 р/сут продемонстрировал преимущество перед варфарином в отношении снижения как комбинированной первичной точки (ишемические и геморрагические инсульты и артериальные тромбоэмболии), так и отдельной частоты ишемического инсульта при сопоставимой частоте больших кровотечений. Субанализ исследования RE-LY показал, что у пациентов моложе 75 лет риск развития как внутричерепных, так и внечерепных кровотечений при приеме дабигатрана 150 мг х 2 р/сут был ниже, чем при приеме варфарина. Поэтому доза дабигатрана 150 мг дважды в сутки является предпочтительной для большинства пациентов с фибрилляцией предсердий. Эффективность дабигатрана в дозе 110 мг х 2 р/сут была сопоставима с эффективностью варфарина при достоверно меньшей частоте больших кровотечений. Исходя из профиля безопасности, доза 110 мг дважды в сутки рекомендуется в следующих

клинических ситуациях: возраст пациента ≥ 80 лет, одновременный прием препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия (например верапамил), высокий риск кровотечений (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) или умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–49 мл/мин).

? — Как часто надо контролировать клиренс креатинина у больного, принимающего дабигатран, и как поступать в случае снижения его уровня?

С учетом того, что все новые пероральные антикоагулянты выводятся почками, всем таким пациентам показан периодический контроль функции почек с определением величины клиренса креатинина (КК). Для больных с нормальной функцией почек (уровень КК ≥ 80 мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (КК 50–79 мл/мин) КК следует определять 1 раз в год. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–49 мл/мин) КК следует определять 2–3 раза в год. Необходимо помнить, что КК — это расчетный показатель, на величину ко-

торого помимо собственно уровня креатинина крови влияют возраст, пол и масса тела. С увеличением возраста или уменьшением массы тела величина КК возрастает. Если у больного, который принимал дабигатран в дозе 150 мг 2 р./сут, при очередном измерении определяется снижение уровня КК до 30—49 мл/мин, его доза должна быть уменьшена до 110 мг 2 р./сут. Значение КК <30 мл/мин является противопоказанием для терапии дабигатраном.

? — Есть ли препараты, которые нельзя принимать совместно с дабигатраном или назначение которых требует коррекции дозировки?

Несмотря на ожидания, что новые пероральные антикоагулянты будут мало взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, существует список препаратов, имеющих определенные ограничения при назначении дабигатрана.

Препаратов, применение которых запрещено при лечении дабигатраном, не так много. Это дронедазон, ряд антибактериальных и противогрибковых препаратов (рифампицин, кетоконазол, итраконазол) и ряд неврологических препаратов: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 р./сут требуется при совместном назначении с верапамилом. И существуют препараты, которые могут потребовать уменьшения дозы дабигатрана в случае наличия у больного таких дополнительных факторов риска кровотечений, как нарушение функции почек, возраст > 75 лет, вес < 60 кг. Это, в первую очередь, амиодарон и антибиотики эритромицин и кларитромицин.

? — Можно ли проводить кардиоверсию у больного, принимающего дабигатран?

Безопасность использования новых пероральных антикоагулянтов при проведении плановой кардиоверсии целенаправленно не изучалась.

На протяжении исследования RE-LY, послужившего доказательной базой применения дабигатрана у больных с фибрилляцией предсердий, было выполнено около 2 000 кардиоверсий, не показавших различий в частоте обнаружения тромба в ушке левого предсердия и нормализационных тромбоэмболий при приеме дабигатрана и варфарина. Современные рекомендации говорят о том, что у больных, получающих дабигатран, в случае возникновения пароксизма фибрилляции предсердий, требующего восстановления синусового ритма, проведение кардиоверсии возможно на фоне продолжающейся терапии дабигатраном, без дополнительного использования других антикоагулянтов.

? — Может ли увеличиваться значение АЧТВ на фоне приема дабигатрана и до какого уровня?

Несмотря на то, что назначение дабигатрана не требует рутинного лабораторного контроля на протяжении терапии, ряд коагуляционных показателей могут изменяться. При этом важно помнить, что неспецифические коагуляционные тесты можно использовать для проверки наличия антикоагулянтного действия, но они не могут служить основанием для коррекции дозы дабигатрана.

Через 2 ч после приема 150 мг дабигатрана ожидаемый уровень (т. е. отражающий наличие антикоагулянтного действия) повышения АЧТВ — это увеличение в 2 раза от исходного уровня, а через 6—12 ч после приема — увеличение в 1,5 раза от исходного уровня. Величина АЧТВ, при котором увеличивается риск кровотечений, — более 80 секунд (т. е. более чем в 2 раза от исходного уровня).

? — Можно ли назначать дабигатран больным с фибрилляцией предсердий, перенесшим инфаркт миокарда?

Первоначальной причиной сомнения в безопасности назначения дабигатрана больным, перенесшим инфаркт миокарда, явились первичные результаты исследования RE-LY (2010 г.), показавшие что в группе дабигатрана-150 число инфарктов миокарда оказалось достоверно больше ($p = 0,048$), чем в группе варфарина. При последующем дополнительном анализе материалов исследования были выявлены ранее неучтенные (установленные по динамике ЭКГ) инфаркты миокарда, вследствие чего отмеченная в первоначальном анализе разница исчезла.

Однако с момента публикации результатов RE-LY прошло время, и были проведены исследования, оценившие эффективность и безопасность назначения дабигатрана у больных с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Ни одно из исследований не выявило связи приема дабигатрана с развитием инфаркта миокарда. В 2013 г. были опубликованы результаты датского исследования, включившего около 5 тыс. пациентов, принимавших дабигатран в дозе 220 и 300 мг/сут, а в 2015 г. опубликовано американское исследование Graham et al., включившее около 67 тыс. пациентов, принимавших дабигатран в суточной дозе 300 мг. Среди прочих событий в рамках данных работ опубликована и частота возникновения инфаркта миокарда. Оба исследования продемонстрировали отсутствие значимого различия между дабигатраном и варфарином по риску развития инфаркта миокарда. Таким образом, в данном вопросе была поставлена точка, и эксперты едины во мнении: назначать дабигатран больным с фибрилляцией предсердий, имеющим ИБС, можно.

Проведение чрескожного коронарного вмешательства у больного с фибрилляцией

предсердий требует трехкомпонентной антитромботической терапии. Последние российские рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий были опубликованы в 2012 г. и отдавали предпочтение варфарину в качестве перорального антикоагулянта при трех- и двухкомпонентной антитромботической терапии после чрескожного коронарного вмешательства. Однако вышедшие в 2014 г. обновленные рекомендации Европейской ассоциации нарушений ритма сердца (EHRA) пересмотрели место новых пероральных антикоагулянтов в данных клинических ситуациях. После чрескожного коронарного вмешательства (как связанного с развитием острого коронарного синдрома, так и носившего плановый характер) в качестве антикоагулянта можно использовать или варфарин, или новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран или ривароксабан). При использовании дабигатрана следует рассмотреть вопрос о назначении дозы 110 мг дважды в сутки. Также рекомендации EHRA 2014 г. говорят о том, что для пациента с фибрилляцией предсердий, уже принимающего новые пероральные антикоагулянты, в случае развития острого коронарного синдрома этот препарат должен быть временно отменен. А затем, после окончания введения парентеральных антикоагулянтов, может быть продолжена терапия тем же препаратом в сочетании с антиагрегантами. Однако данных позиций как более поздних по времени нет в российских рекомендациях 2012 г., но, несомненно, они найдут свое отражение в последующем их пересмотре.

? — Надо ли отменять дабигатран перед проведением операции и за какое время?

Действие новых пероральных антикоагулянтов сохраняется некоторое время после



Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять¹⁻⁶

Только Прадакса® 150 мг снижает
риск ишемического инсульта лучше,
чем варфарин¹

Высокий уровень безопасности
Прадакса® подтвержден в реальной
клинической практике (более 200 000
пациентов)²⁻⁶

«Я хочу быть активной и не нуждаться в помощи других людей»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Ezekovitz M. et al. Presentation # 10664 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstronline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=32818&key=dddce9ce-d16b-467b-8a5f-f368a928645&key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Прадакса®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатран этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбозов и/или тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозное расширение вен пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутриполостные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновремен-

ное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписакан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при приеме капсул из блистера: выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдвигайте капсулы через фольгу; удалите фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. Побочные эффекты. Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в

животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатран этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой**



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

ТАБЛИЦА. Прекращение приема дабигатрана перед хирургическим или инвазивным вмешательством

Клиренс креатинина	Низкий/стандартный риск	Высокий риск кровотечения / большая хирургия
≥80 мл/мин	≥ 24 ч	≥ 48 ч
50—80 мл/мин	≥ 36 ч	≥ 72 ч
30—50 мл/мин	≥ 48 ч	≥ 96 ч

прекращения приема препарата. Это объясняет повышение риска кровотечения при проведении хирургического или инвазивного вмешательства на фоне продолжающейся терапии. С учетом быстрого начала действия новых пероральных антикоагулянтов при большинстве вмешательств не требуется переход на терапию низкомолекулярными гепаринами. Однако ряд инвазивных и хирургических вмешательств сопряжены с высоким риском кровотечений (такие как пункция паренхиматозного органа, операции на брюшной полости или малом тазу, замена сустава) и требуют

заблаговременной отмены новых пероральных антикоагулянтов, по крайней мере, за 12 ч. У больного, принимающего дабигатран, время отмены препарата зависит от риска кровотечения во время операции и от функционального состояния почек (уровня КК) и составляет от 24 до 96 ч (*табл.*). В случае невозможности отсрочить проведение хирургического вмешательства повышение риска периоперационных кровотечений должно быть сопоставлено со степенью экстренности самого вмешательства.





CONTROVERSIES in THROMBOSIS and HEMOSTASIS

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО ТРОМБОЗУ
И ГЕМОСТАЗУ



Впервые в России совместно

20 - 22 ОКТЯБРЯ, 2016

Москва, Россия

8я

**Всероссийская
Конференция
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ
ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ
И ГЕМОРЕОЛОГИИ**

**CONGRESS ON
CONTROVERSIES IN
THROMBOSIS &
HEMOSTASIS (CITH)**

3rd



Под эгидой Европейской
и Средиземноморской Лиги
против тромбозмобилических
расстройств (EMLTD)



www.cith2016.ru

LIST OF ABSTRACTS OF THIS ISSUE

VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS, THROMBOEMBOLISM OF PULMONARY ARTERY, AND ITS CONSEQUENCES

NEW PROSPECTS IN THE SECONDARY PREVENTION OF VENOUS THROMBOSIS

P.S. LAGUTA, PhD in medicine

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

The article tells about the current strategy of secondary prevention of venous thrombosis. The benefits and potential risks of oral anticoagulants are evaluated. The possibility of taking acetylsalicylic acid, if new oral anticoagulants are excluded, is assessed.

KEYWORDS: *venous thrombosis, prevention, oral anticoagulants, acetylsalicylic acid*

THE ROLE OF RADIATION DIAGNOSTIC TECHNIQUES IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

E.A. MERSHINA, PhD in medicine,

V.E. SINITSYN, MD, Prof.

Federal State Independent Institution «Medical
Rehabilitation Center», Moscow

The article is an overview of a diagnostic algorithm and capabilities of different imaging techniques in the diagnosis of chronic

thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). The authors touch upon imaging approaches specific for CTEPH and idiopathic pulmonary hypertension. The results of comparative studies of diagnostic accuracy of multislice computed tomography, ventilation/perfusion scintigraphy, angiography, and comparative characteristics of the methods, are described. A new method, dual-energy computed tomography, used in the diagnosis of CTEPH and for determining indications for surgical treatment, is highlighted.

KEYWORDS: *pulmonary hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, angiopulmonography, dual-energy computed tomography, perfusion defects, pulmonary thromboendarterectomy*

ACUTE CORONARY SYNDROME

LONG-TERM ANTICOAGULATION THERAPY IN SECONDARY PREVENTION OF ACUTE CORONARY SYNDROME: HOW TO CHOOSE THE PATIENT?

A.L. KOMAROV

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

The review tells about challenges of antithrombotic therapy in patients after acute coronary syndrome. The efficacy and safe-

ty of long-term administration of anticoagulants (warfarin as well as novel anticoagulants), in addition to standard antiplatelet therapy, is discussed. The focus is on rivaroxaban, low doses of which are officially indicated for the prevention of cardiovascular death and myocardial infarction in patients after acute coronary syndrome occurring with increased values of myocardial injury markers. Clinical characteristics of patients feasible for this treatment approach are considered.

KEYWORDS: *acute coronary syndrome, anticoagulant treatment, warfarin, rivaroxaban*

MANUAL THROMBOEXTRACTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION

A.S. TERESCHENKO, E.V. MERKULOV, MD,
V.M. MIRONOV, PhD in medicine,
R.M. SHAKHNOVICH, MD, A.N. SAMKO, MD, Prof.,
Russian Cardiology Research and Production
Complex, MH RF

Distal coronary artery embolism (DCAE) is a serious complication of percutaneous coronary intervention (PCI). Distal embolism causes a significant reduction or even blockage of myocardial perfusion, despite the fact that blood flow in the occluded segment of the infarct-related artery is restored. According to various sources, the incidence of distal embolization associated with PCI is about 25%. Various techniques, both invasive and non-invasive, have been developed for identifying distal embolism. DCAE during PCI is prevented with the help of different devices, among which those for thromboextraction are the most reliable. The devices can be divided into manual and rheolytic. Rheolytic thrombectomy systems (with mechani-

cal parts) did not demonstrate any benefits compared with conventional PCI. Manual thromboextraction is another popular approach. All devices for manual thrombectomy are similar in structure but are made of different material, have different tips and luminal diameter. Large studies of manual thromboextraction did not demonstrate its advantages over a standard PCI. Currently, however, a number of questions remain concerning the effectiveness of thromboextraction.

KEYWORDS: *manual thromboextraction, myocardial infarction, distal coronary artery embolism*

ANTITHROMBOTIC THERAPY

WARFARIN: PLACE IN THE ANTICOAGULANT THERAPY TODAY

N.A. NOVIKOVA, Prof., I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University
A.N. VOLOVCHENKO, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University

Atrial fibrillation is the most common cardiac source of systemic emboli and cardioembolic stroke. Anticoagulants are recommended for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Warfarin reduces the risk of stroke in patients with AF by approximately two-thirds. New oral anticoagulants are becoming more common in recent years. Despite this, a number of clinical situations remain where the only possible anticoagulant is warfarin.

KEYWORDS: *atrial fibrillation, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, SAME-TT2R2 scale.*

DURATION OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY

O.L. BARBARASH^{1,2}, MD, DM, Professor
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
Kemerovo State Medical Academy of Ministry
of Health of the Russian Federation

¹ Scientific Research Institute of Complex Problems
of Cardiovascular Diseases

² Kemerovo State Medical Academy, MH RF

The review article updates on the key challenge in the present-day cardiology - duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with a history of acute coronary syndrome. The relevant clinical guidelines are analyzed, and results of the recent clinical trials and meta-analyses are highlighted. A risk assessment scale for evaluating ischemic and bleeding risks based on the study of DAPT is presented.

KEYWORDS: *dual antiplatelet therapy, duration, ischemic events, bleeding, aspirin, thienopyridines.*

EFFICACY AND SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN THE PREVENTION OF STROKE IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE: FACTS ABOUT RIVAROXABAN

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

The article tells about the experience with rivaroxaban for the prevention of stroke and thromboembolism not involving the cen-

tral nervous system vessels in patients with non-valvular atrial fibrillation in a number of clinical cases. The article demonstrates that rivaroxaban's efficacy and safety in everyday medical practice, in general, meets the expectations resulting from the large controlled ROCK-ET-AF trial.

KEYWORDS: *oral anticoagulants, atrial fibrillation, rivaroxaban*

SPECIFIC ANTIDOTES TO NEW ORAL ANTICOAGULANTS

O.O. SHAKHMATOVA, PhD in medicine,
Russian Cardiology Research and Production
Complex, Moscow

Safety profiles of the novel oral anticoagulants (NOAC) (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran) are better than that of warfarin. However, the risk (including life-threatening) of bleeding is no less than 2.3–3.1% per year. Three specific antidotes to NOAC are currently in different phases of clinical trial and implementation. Idarucizumab is a monoclonal antibody which immediately and completely reverses the anticoagulation effect of dabigatran. Andexanet alfa is a recombinant, modified factor Xa molecule that binds and inhibits the effects of oral and parenteral factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, fondaparinux, heparins). Andexanet is already in 3b Phase, and at the end of 2016 — beginning of 2017 it is expected to be approved for clinical use. Ciraparantag is a small molecule, non-covalently binding to factor Xa inhibitors, and dabigatran (i.e., a universal antidote). Recently, promising results of phase 1 trials involving aripazin

were published. The article tells about the practical aspects of the use of antidotes, treatment approaches for life-threatening bleeding during treatment with NOAC.

KEYWORDS: *antidote, bleeding, novel anticoagulants, praxbind, idarucizumab, andexanet, amnixa, ciraparantag, aripazin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban*

CLINICAL CASE

WHAT COULD HAVE BEEN DONE DIFFERENTLY? A PATIENT WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

E.P. PANCHENKO, MD, Prof.

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

A case involving a patient with acute coronary syndrome is described, and a treatment approach is suggested.

DETECTING PAINLESS MYOCARDIAL ISCHEMIA IN A PATIENT WITH RESTENOSIS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

M.M. ELKANOVA, V.N. SHITOV, U.V. BOTVINA, V.V. LOPUKHOVA, M.A. SAIDOVA, MD, PROF., Y.A. KARPOV, MD, Prof., A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, MH RF

Restenosis is a complication of percutaneous coronary interventions which results in the destabilization of coronary heart disease. Presents a clinical case of detection of restenosis using stress Echocardiography one year after percutaneous coronary intervention.

KEYWORDS: *stress echocardiography, coronary artery disease, restenosis.*

PRACTICAL QUESTIONS OF ANTICOAGULANT APPLICATION

SAFETY ISSUES IN THE TREATMENT OF PATIENTS TAKING DABIGATRAN

E.S. KROPACHEVA, PhD in medicine

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

In a question-and-answer format, the most critical issues concerning the safety of therapy and management of patients taking dabigatran are considered in the article. Particular attention is paid to the prospects of anticoagulant therapy in patients with comorbidities, as well as interactions between novel oral anticoagulants and other groups of medications, risk assessment of potential complications of therapy.



ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ»

Авторы, направляющие статьи в журнал «Атеротромбоз», должны следовать данным Правилам. Содержание и формат направляемых для публикации в журнале материалов должны соответствовать рубрикам журнала.

Основные рубрики журнала «Атеротромбоз»:

- Тромбоз. Антитромботические средства.
- Атеросклероз. Гиполипидемические средства.
- Обзоры.
- Спорные вопросы антитромботической терапии.
- Рекомендации по антитромботической терапии.
- В помощь практическому врачу.
- Клинический случай.
- Регистр острых коронарных синдромов.
- Разное.
- Оригинальные статьи.
- «Эхо» атероскол.

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

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

Требования к статьям

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Требования к иллюстративному материалу

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

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.



Общественный редакционный совет журнала «Атеротромбоз» с глубоким прискорбием извещает, что 4 февраля 2016 г. после тяжелой и продолжительной болезни скончался директор факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, член редакционной коллегии журнала «Атеротромбоз» профессор Виталий Андреевич Сулимов. Общественный редакционный совет и редакция скорбят в связи с кончиной В.А. Сулимова и выражают глубокое соболезнование его родным и близким.

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИН №ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.

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



ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный анти тромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой¹
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов²
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 500 миллионов пациентов³

КЛЕКСАН®
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев и шприцев с системой защиты иглы, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг эноксапарина натрия. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстранормального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему коронарному вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно или внутривенно. Препарат нельзя вводить внутримышечно! Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки за 2 часа до хирургического вмешательства, при высоком риске – 40 мг 1 раз в сутки за 12 часов до хирургического вмешательства или 30 мг 2 раза в сутки через 12–24 часа после операции. Длительность лечения – в среднем 7–10 дней. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее: 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения – в среднем 10 дней. Профилактика тромбообразования в системе экстранормального кровообращения во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг – при однократном. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинают с внутривенного болюсного введения Клексана® в дозе 30 мг, а затем (в пределах 15 минут) проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексана®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин. до начала тромболитической терапии до 30 мин. после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно: см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОКС с подъемом сегмента ST: не применяется первоначальное болюсное введение, Клексан® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексана®). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения дозы Клексана® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендована коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с печеночной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; активное большое кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расширяющаяся аневризма аорты (за исключением случаев проведения хирургического вмешательства по этому поводу), недавно перенесенный геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом в условиях *in vitro* на антигемоглобиновые антитела в присутствии эноксапарина натрия; беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать при:** нарушениях гемостаза; тяжелых васкулитах; эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелом сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической или офтальмологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних ранах; задокументированном (остром или подостром); перикардите или перикардальном выпоте; почечной и/или печеночной недостаточности; внутриочной контрастировании; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза; гепарин-индуцированной тромбоцитопении (в анамнезе) в сочетании с тромбозом или без него. **Особые указания:** рекомендуется регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также проведение наблюдения, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в терапевтических дозах. У женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг возможно повышенный риск развития кровотечений. Пациенты с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) имеют повышенный риск развития тромбозов и эмболий. До сих пор нет общего мнения по коррекции дозы. Этих пациентов следует внимательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий. С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексан® и перевести больного на другую терапию (см. полную инструкцию по препарату). Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии, необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами! При одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, диуретиками, системными глюкокортикостероидами, тиклопидином и клопидогрелом, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антигемоглобиновыми препаратами) возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и период грудного вскармливания:** применять Клексан® во время беременности следует только в тех случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечения (в том числе забрюшинные, внутричерепные), гематома, боль и отек в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд. Повышение активности «печеночных» ферментов, главным образом, повышение активности трансаминаз. (подробно см. полную инструкцию по препарату). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии протромбина сульфата. 1 мг протромбина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана® (см. полную инструкцию по препарату). Анти-х фактivity Клексана® полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%). Регистрационный номер: П N 014462/01. **Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.**

1. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>, Last accessed 11/06/2014.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®. Регистрационный номер: П N 014462/01. 3. Source IMS. Clexane/Lovenox Standard Units (SU) Q4/1995-03/2013.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

SANOFI



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

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

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

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