

Батурина Ольга Александровна

**Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с
фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром:
эффективность и безопасность**

14.01.05 – Кардиология

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Андреев Денис Анатольевич

член-корр. РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Сычев Дмитрий Алексеевич

Официальные оппоненты:

Напалков Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра факультетской терапии №1, профессор кафедры;

Шаталова Ольга Викторовна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита состоится «09» ноября 2021 года в 12.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, улица Трубецкая д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности по всему миру. В Российской Федерации (РФ) одной из ведущих причин смерти является инфаркт миокарда (ИМ) [Росстат, 2020]. В связи с высоким риском повторным ишемических событий пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) рекомендовано назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) на срок не менее 12 месяцев [Национальные рекомендации РКО, 2020; Рекомендации европейского общества кардиологов, 2020].

Фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется у 7–15% пациентов с ОКС [Эрлих А.Д., 2017; Desai NR, 2017; Hudzik B, 2018]. Наличие ФП существенно повышает риск развития тромбоэмболических событий, что требует назначения терапии пероральными антикоагулянтами. При развитии ОКС у больного с ФП возникает необходимость комбинации антикоагулянтной и антиагрегантной терапий, что увеличивает риски геморрагических осложнений [Gibson CM, 2016; Cannon CP, 2017; Lopes RD, 2019].

Для снижения вероятности развития кровотечений, помимо влияния на модифицируемые факторы риска геморрагических осложнений, предложена оценка фармакокинетических параметров прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), и в том числе полиморфизмов ряда генов, потенциально влияющих на фармакокинетику препаратов. Доказано, что метаболизм дабигатрана осуществляется при участии генов CES1, CES2 и ABCB1 [Shimizu Y, 2011], ривароксабана – генов ABCB1, ABCG2 и CYP3A4, CYP3A5 и CYP2J2 [Gnoth MJ, 2011, Muesek W, 2013], апиксабана – CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5 [Gong I, 2013]. Изучение полиморфизмов выше указанных генов представляет собой перспективную задачу для повышения безопасности терапии.

Степень разработанности

В РФ не проводились проспективные исследования, посвященные особенностям течения ФП и изучению антитромботической терапии (АТТ) при

ОКС. Немногочисленные работы указывали на распространенность ФП при отдельных видах ОКС [Эрлих А.Д., 2017].

Фармакогенетические аспекты терапии ПОАК остаются малоизученным вопросом: так, в исследовании RE-LY было продемонстрировано, что при увеличении остаточной равновесной концентрации ($C_{ss\ min}$) дабигатрана наблюдается повышение риска кровотечения и снижение риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [Reilly PA, 2014], в работе RELY-Genetics было выявлено снижение $C_{ss\ min}$ дабигатрана на 15% и риска геморрагических осложнений на 27% у носителей полиморфизма rs2244613 гена CES1 [Pistoia F, 2016]. При оценке влияния rs4148738 гена ABCB1, было обнаружено, что у носителей AA генотипа максимальная равновесная концентрация ($C_{ss\ max}$) апиксабана была значительно выше, чем у носителей G аллеля [Dimatteo C, 2016]. У пациентов с генотипом ABCG2 421A/A была определена повышенная $C_{ss\ min}$ апиксабана в плазме в сравнении с пациентами с генотипом ABCG2 421C/C; $C_{ss\ min}$ апиксабана в крови у пациентов с генотипом CYP3A5*1/*3 или CYP3A5*3/*3 была значительно выше, чем у пациентов с генотипом CYP3A5*1/*1 [Ueshima S, 2017]. У пациентов с тромбозом глубоких вен выявлена достоверная взаимосвязь между активностью CYP3A4, $C_{ss\ min}$ и $C_{ss\ max}$ ривароксабана в плазме [Sychev DA, 2018]. Среди здоровых добровольцев было выявлено различие $C_{ss\ min}$ ривароксабана у носителей аллельных вариантов и дикого типа ABCB1 1,20 (95% ДИ: 0,96-1,51) [Gouin-Thibault I, 2017]. Изучение фармакокинетических параметров у пациентов с ФП, принимающих ривароксабан, ранее не проводилось. Таким образом, изучение выше указанных полиморфизмов генов представляет актуальную проблему.

Цель научного исследования

Целью работы являлась оценка эффективности и безопасности терапии пероральными антикоагулянтами в комбинации с антиагрегантами в клинической практике у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС.

Задачи научного исследования

1. Изучить распространенность фибрилляции предсердий у больных с

ОКС и особенности назначения пероральной антитромботической терапии.

2. Оценить частоту геморрагических и ишемических событий у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС, при наблюдении до 12 месяцев.

3. Оценить взаимосвязь между носительством генотипов по полиморфному маркеру 3435C>T и rs4148738 гена ABCB1, полиморфному маркеру rs35599367 гена CYP3A4*22, полиморфному маркеру 681G>A гена CYP2C19*2, полиморфному маркеру 636G>A гена CYP2C19*3, полиморфному маркеру 806C>T гена CYP2C19*17, полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5*3 и концентрацией ривароксабана у больных с фибрилляцией предсердий и ОКС.

4. Выявить предикторы геморрагических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий и ОКС, принимающих ривароксабан.

Практическая значимость исследования

В работе на большом клиническом материале (n=2206 больных) приведены актуальные данные по распространенности ФП у пациентов с ОКС в РФ, в том числе описана частота впервые зарегистрированной ФП и сроки ее развития.

Полученные данные о высокой частоте повторных ишемических событий, превалирующей над геморрагическими осложнениями, у больных с ФП, перенесших ОКС, следует учитывать при назначении антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии.

Выявленные предикторы кровотечений (минимальная равновесной концентрации ривароксабана, остаточная реактивность тромбоцитов и полиморфизм ABCB1C rs418738) могут быть использованы у пациентов высокого риска геморрагических осложнений, получающих комбинированную терапию клопидогрелом и ривароксабаном, для персонализации антитромботической терапии.

Новизна исследования

Впервые в РФ в рамках проспективного исследования изучены особенности назначения антитромботической терапии в стационарных условиях (ГКБ 1 им. Н.И. Пирогова и ГКБ им. С.С. Юдина), оценена частота геморрагических и

ишемических событий при приеме комбинированной антитромботической терапии у данной группы пациентов на протяжении 12-месячного наблюдения.

Впервые изучена концентрация ривароксабана и остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ОКС.

Впервые продемонстрировано, что полиморфные маркеры C3435T и rs4148738 гена ABCB1, гены CYP3A5, CYP2C19*2, CYP2C19*17 не оказывают влияния на фармакокинетику ривароксабана.

Положения, выносимые на защиту

1. Фибрилляция предсердий широко распространена среди пациентов с ОКС (22,0%). Показания к антикоагулянтной терапии (≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин по шкале CHA₂DS₂VASc) имеют 99% пациентов с ОКС и ФП. ПОАК назначали в 12 раз чаще чем антагонисты витамина К (88,4% и 10,8% соответственно). Более чем в половине случаев врачи рекомендуют тройную терапию.

2. Зарегистрирована относительно высокая частота геморрагических осложнений (17,9%), при этом больший вклад в структуру геморрагических осложнений составили малые (6,3%) и требующие медицинского внимания (6,8%) кровотечения. Фатальных кровотечений зарегистрировано не было. Частота ишемических событий оказалась высокой (19,8%), в основном за счет большой смертности от сердечно-сосудистых причин (10,1%).

3. Концентрация ривароксабана у пациентов с ОКС и ФП не зависит от генотипа по полиморфным маркерам C3435T и rs4148738 гена ABCB1, генотипов CYP3A5, CYP2C19*2, CYP2C19*17.

4. Предикторами, влияющие на развитие геморрагических осложнений являются полиморфизм rs418738 T>C ABCB1, минимальная равновесная концентрация ривароксабана выше 137 пг/мл, остаточная реактивность тромбоцитов менее 95, прием комбинированной антитромботической терапии на протяжении 7 месяцев.

Личный вклад автора

Автор участвовал во всех этапах исследования: разработке дизайна

исследования, наборе больных, наблюдении за пациентами, заборе крови для лабораторных исследований, определении остаточной реактивности тромбоцитов, проведении фармакокинетических и фармакогенетических исследований. Самостоятельно проводил статистическую обработку полученных данных, написание тезисов, научных статей и всех глав диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования были представлены на VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (19–21 апреля 2018 г, Санкт-Петербург), Российском национальном конгрессе кардиологов (25–28 сентября 2018 г, Москва), XIV международном конгрессе «КАРДИОСТИМ» (27–29 февраля 2020 г, Санкт-Петербург), Российском национальном конгрессе кардиологов (29 сентября–01 октября 2020 г, Казань), IX Евразийский конгресс кардиологов (24–25 мая 2021 г., Москва).

Апробация состоялась на заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 4 от 30.04.2021 г.)

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные научные положения и выводы диссертационной работы, соответствуют паспорту специальности 14.01.05 – кардиология, пунктам №3, №7, №12, №14; специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, пунктам. №4, №6, №7, №8, №14, №16, №18.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, 2 из которых представлены в изданиях, рецензируемых ВАК, одна статья на иностранном языке представлена в международных базах данных Scopus и Web of Science (Q1).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах печатного текста, иллюстрирована 13 рисунками и 20 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, списка

сокращений, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 130 источников, из них 25 отечественных и 105 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование, выполненное на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и ГКБ им. С.С. Юдина г. Москвы, состоит из двух разделов. Первый раздел состоит из госпитального и амбулаторного этапов.

Госпитальный этап представлял собой регистр, в который последовательно с 01.10.2017 по 30.11.2018 включались пациенты старше 18 лет с ИМ или нестабильной стенокардией (НС). Среди этих больных изучались клинико-демографические характеристики, распространенность ФП, особенности терапии антитромботическими препаратами.

Амбулаторный этап представлял собой проспективное наблюдение в течение 12 месяцев, которое предлагали продолжить пациентам с ФП и ОКС по результатам скрининга и при отсутствии критериев невключения к которым относились: беременность и период лактации; активное внутреннее кровотечение; цирроз печени с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью; хроническая болезнь почек 5 стадии; ВИЧ инфекция в анамнезе; алко-/наркозависимость, стеноз митрального клапана умеренной или тяжелой степени; механические клапаны сердца; тяжелые психические расстройства; аллергические реакции/непереносимость антитромботических препаратов.

Первичной конечной точкой исследования являлось развитие большого, малого или требующего медицинского наблюдения кровотечения по шкале TIMI. Комбинированная вторичная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие нефатальных ИМ и ТЭО, и определенный тромбоз стента.

Больные, прошедшие скрининг, подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. На каждого пациента заполнялась регистрационная карта, в которой отражались контактные данные, клинико-демографические параметры, особенности течения ОКС и ФП,

рассчитывались риски ТЭО по шкале CHA₂DS₂VASc и геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

Наблюдение предусматривало телефонные или очные контакты с пациентами в следующие сроки: через месяц от момента включения, затем на третий, шестой, девятый и двенадцатый месяцы. Во время визитов оценивалась приверженность к антитромбоцитарной терапии, через 6 месяцев после выписки производился контроль уровня гемоглобина, тромбоцитов, креатинина (сроки могли быть изменены при клинической необходимости, у пациентов с СКФ менее 50 мл/мин уровень креатинина определялся минимум 2 раза в год). Для пациентов принимающих, варфарин, производился расчет Time in Therapeutic Range (TTR) по методу Rosendaal – времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне. При необходимости пациенты могли связаться с исследователем при помощи телефонного звонка, смс-сообщения или электронной почты. На протяжении всего периода наблюдения проводилась регистрация событий первичной и вторичной конечных точек. Пациенты исключались из исследования в случае отказа от дальнейшего участия.

Второй раздел был выполнен в рамках основной работы и предусматривал изучение фармакологических особенностей терапии ривароксабаном, как наиболее часто назначаемого антикоагулянта (ОАК).

Фармакологическое тестирование проводились на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО МЗ РФ при участии Мирзаева К.Б., Бочкова П.О. и Рыжиковой К.В.

Определение остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) проводилось с использованием портативной тест-системы VerifyNow в течение 2 часов от взятия цельной венозной крови в вакуумные пробирки с цитратом аммония 3,2% объемом 2мл с соблюдением температурного режима 2–25°C. Забор крови осуществлялся на 3–7 сутки от развития у пациента ОКС. Для интерпретации результатов использовались, рекомендованные производителем пороговые значения ОРТ.

Количественное определение ривароксана в образцах плазмы крови

определялось при помощи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии по установленной методике. Кровь набиралась вакуумные пробирки объемом 6мл с гепарином лития на 4-5 сутки от назначения ОАК перед приемом очередной дозы ривароксабана. Пробирки подвергались центрифугированию на 15000 об./мин в течение 15 минут для получения плазмы. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки и подвергалась замораживанию при температуре -60°C до проведения анализа. На основании предыдущих исследований и данных рекомендаций EHRA, были обозначены пороговые значения Css min ривароксабана.

Для генотипирования использовали венозную кровь, взятую с вакуумные пробирки с этилендиаминтетраацетатом на 3–7 сутки после ОКС. Носительство полиморфизмов генов ABCB1 (p-gr), CYP3A5*3, CYP2C19 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR).

Дополнительными вторичными точками являлись ОРТ к аденозиндифосфату (АДФ) и Css min ривароксабана.

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета Сеченовского Университета (Протокол №01-18 от 18.01.2018 г).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v23. Качественные показатели представлены в виде частот и процентов (n, %). Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений с указанием среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$) и медиан с указанием квартильного размаха (Me [25-й и 75-й процентиля]). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий между группами для количественных переменных использовались U критерий Манна-Уитни и критерий Стьюдента; для качественных переменных – критерий χ^2 и точный метод Фишера (для сравнения малых выборок, ≤ 10). Для расчёта порогового значения ОРТ и Css min ривароксабана применялся ROC-анализ, с

построением ROC-кривой и вычислением площади под ROC-кривой. Критерием поиска точки Cut off являлся выбор максимальной чувствительности и специфичности модели. Метод множественной логистической регрессии с процедурой пошагового исключения переменных для отбора наиболее информативных факторов. Для проверки соблюдения равновесия Хайди-Вайнберга использовался точный метод Фишера. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Раздел 1.1 Госпитальный этап

За весь период исследование в стационары поступили 2206 пациентов с ОКС. ФП выявлена у 485 больных, распространенность фибрилляции предсердий составила 22,0%. Клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1– Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИМ/НС

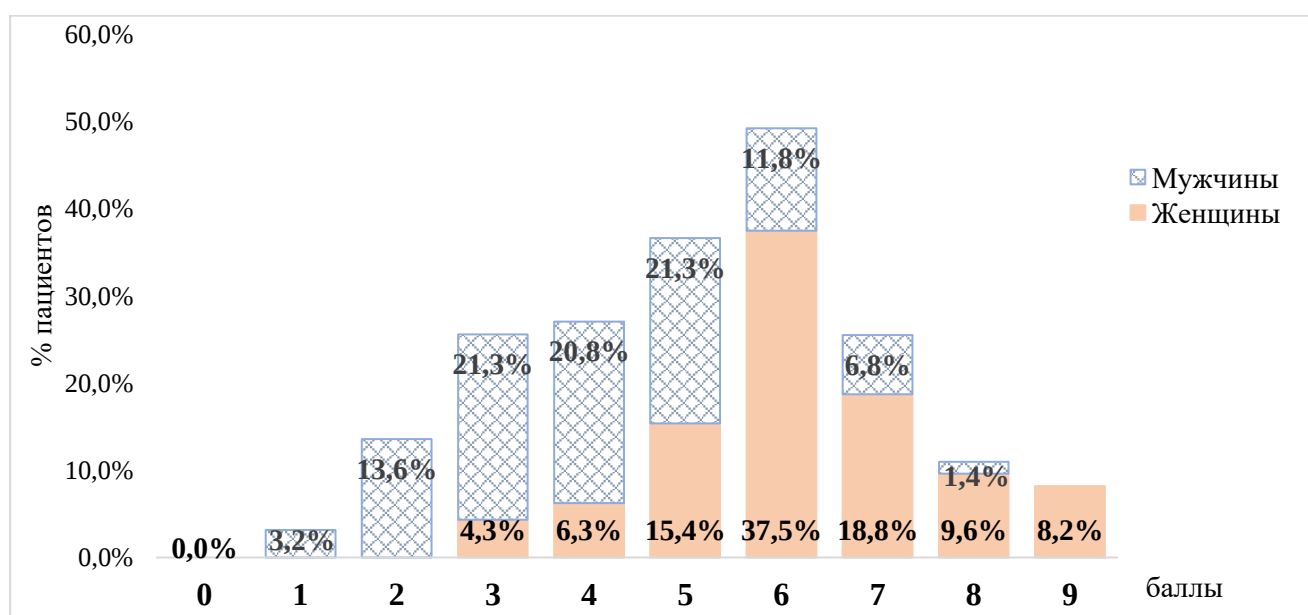
Показатель	без ФП, n=1721	с ФП, n=485	p
Возраст, годы	65 [56;75]	75 [65;82]	<0,001
Мужчины/женщины, n (%)	1115/606; (65/35)	246/239; (51/49)	<0,001
-ИМ с подъемом ST, n (%)	646 (38)	149 (31)	0,006
-ИМ без подъема ST, n (%)	540 (31)	206 (43)	<0,001
-Нестабильная стенокардия, n (%)	535 (31)	130 (27)	0,079
ЧКВ в текущую госпитализацию, n (%)	1226 (71)	301 (62)	<0,001
Острая сердечная недостаточность по Killip:			
- 1-2 класс, n (%)	1521 (88)	394 (81)	<0,001
- 3-4 класс, n (%)	200 (12)	91 (19)	<0,001
Госпитальная летальность, n (%)	108 (6)	56 (12)	<0,001
Пребывания в стационаре, дни	8 [6;9]	9 [7;12]	<0,001
Сопутствующие и перенесенные заболевания, n (%)			
-Артериальная гипертензия	1506 (88)	467 (96)	<0,001
-Сахарный диабет	427 (25)	158 (33)	<0,001
-Ожирение	506 (29)	180 (37)	0,002
-Постинфарктный кардиосклероз	523 (30)	225 (46)	<0,001

Продолжение таблицы 1

-Реваскуляризация коронарных артерий	296 (17)	123 (25)	<0,001
-Хроническая сердечная недостаточность	158 (9)	169 (35)	<0,001
-Периферический атеросклероз	124 (7)	91 (19)	<0,001
-Острое нарушение мозгового кровообращения	158 (9)	96 (20)	<0,001
-Системные тромбоэмболии	41 (2)	43 (9)	<0,001
-Хроническая обструктивная болезнь легких	198 (12)	73 (15)	0,036
-Эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ	34 (2)	48 (10)	<0,001
-Значимые кровотечения	48 (3)	47 (10)	<0,001
-Активный рак	60 (4)	15 (3)	0,673
Анемия при выписке	437 (25)	201 (41)	<0,001
Тромбоцитопения при выписке	62 (4)	31 (6)	0,007
Хроническая болезнь почек, n (%):			
-3А стадии	583 (34)	154 (32)	0,382
-3Б–4 стадий	347 (18)	176 (36)	<0,001
-5 стадии	48 (3)	21 (4)	0,086

Данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля. ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; Значимые кровотечения – кровотечения, потребовавшие госпитализации/дообследования.

Оценка назначения антитромботической терапии проводилась среди выписанных пациентов (n=429). У 422 пациентов (98,4%) риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂VASc составил более 2-х баллов. У всех женщин было ≥3 баллов, у 214 (96,8%) мужчин было ≥2 баллов (рисунок 1).

Рисунок 1 – Баллы по шкале CHA₂DS₂VASc

Низкий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (1-2 балла) зарегистрирован у 185 (43,1%) пациентов, высокий (≥ 3 баллов) – у 244 (56,9%) пациентов (рисунок 2).

Всего 369 пациентам (86,0%) была рекомендована антикоагулянтная терапия. Причина неназначения ОАК была указана в половине случаев. ОАК назначили 281 (95,6%) пациенту с известной ФП и 88 (65,2%) пациентам с впервые выявленной ФП, $p < 0,001$.

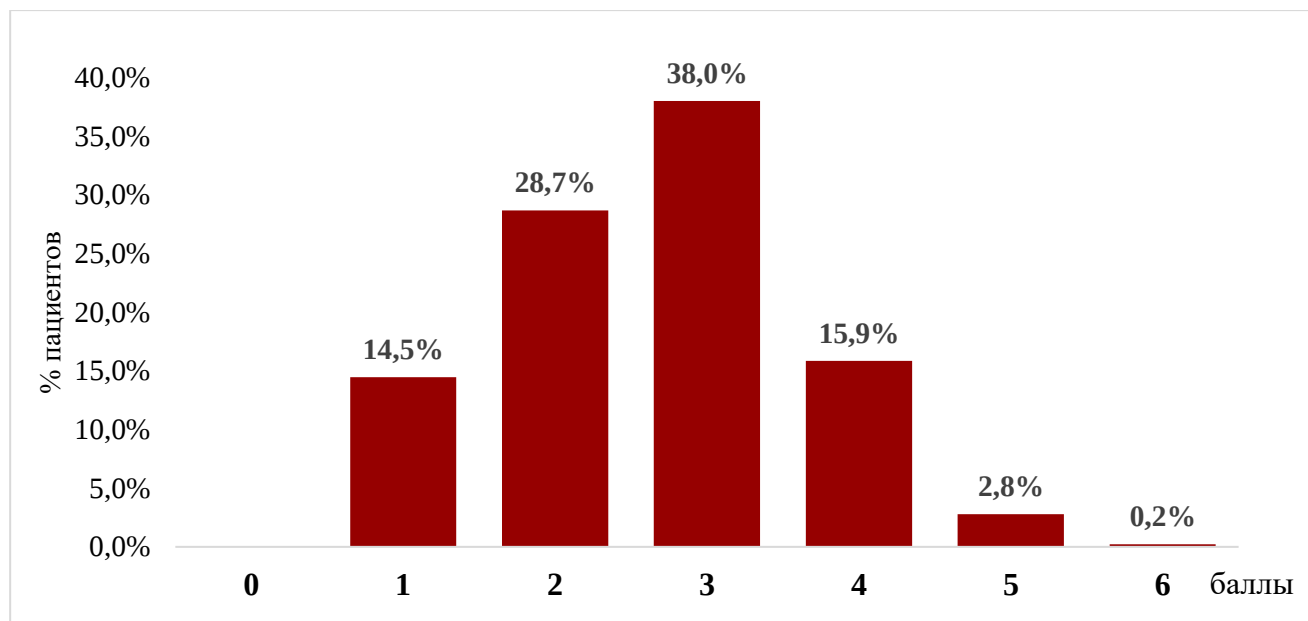


Рисунок 2 – Баллы по шкале HAS-BLED

Наиболее часто, в 225 (60,9%) случаях, назначался ривароксабан. Апиксабан получили 62 (16,8%) пациента, варфарин – 40 (10,8%) пациентов, на момент выписки целевые значения МНО были достигнуты у 7 (28,0%) пациентов. Дабигатран был использован у 39 (10,6%) больных. Эноксипарин был рекомендован 3 (0,8%) пациентам в связи с наличием хронической болезни почек (ХБП) 4 стадии и активного рака.

В таблице 2 представлены данные по особенностям назначения антитромботической терапии в зависимости от проведения ЧКВ.

В рамках тройной терапии клопидогрел был назначен 228 (100%) пациентам. При назначении двойной терапии клопидогрел был рекомендован 131 (97,8%) пациенту, ацетилсалициловая кислота – 3 (2,2%) пациентам.

Таблица 2 – Тип АТТ в зависимости от проведения ЧКВ

Тип антитромботической терапии	Реваскуляризация		p
	ЧКВ проведено (n=265)	ЧКВ не проведено (n=164)	
Трехкомпонентная терапия, n (%)	164 (61,9)	64 (39,0)	<0,001
Двухкомпонентная терапия, n (%)	53 (20,0)	82 (50,0)	<0,001
ДАТТ, n (%)	46 (17,4)	11 (6,7)	0,001
Монотерапия ОАК, n (%)	-	6 (3,7)	-
Монотерапия антиагрегантом*, n (%)	2 (0,7)	1 (0,6)	0,842

*Пациенты с массивным желудочно-кишечным кровотечением получали клопидогрел 150мг/сут. ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Объем антитромботической терапии после ЧКВ определялся не только риском кровотечения по шкале HAS-BLED, но и осложнениями текущего ИМ. Двойная терапия назначалась чаще пациентам с осложнениями текущей госпитализации, увеличивающими продолжительность пребывания в стационаре.

Пациенты, которым была рекомендована двойная терапия были старше, чаще страдали от анемии средней и тяжелой степеней тяжести, а также чаще имели высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED. Пациенты на двойной терапии, которым ЧКВ не выполнялось, значимо дольше находились в стационаре.

Для оценки факторов, влияющих на назначение тройной терапии, был выполнен многофакторный анализ. Вероятность назначения тройной терапии повышалась при проведении ЧКВ (отношение шансов (ОШ)=5,14; доверительный интервал (ДИ) 95%: 2,83–9,33), уменьшалась при сниженной фракцией выброса левого желудочка (ОШ=0,96; ДИ 95% 0,94–0,99), высоком риске (≥ 3 баллов) кровотечений по шкале HAS-BLED (ОШ=0,53; ДИ 95%: 0,29–0,96) и анемии средней и тяжелой степеней тяжести (ОШ=0,48; ДИ 95%: 0,24–0,93).

Полученные данные свидетельствует о высокой распространенности ФП в популяции больных с ОКС, о недостаточном назначении ОАК пациентам с впервые выявленной ФП. Достижение целевого уровня МНО у пациентов, принимающих варфарин, в условиях кратковременной госпитализации крайне затруднено (28%).

Тройная терапия была назначена 40% пациентов, которым ЧКВ не было проведено, согласно рекомендациям, этой группе пациентов достаточно приема ОАК и одного антиагреганта.

Раздел 1.2 Амбулаторный этап

В регистр включили 228 пациентов, годовое наблюдение закончили 207 пациентов. Клинико-демографические данные пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-демографические данные пациентов

Показатель	Включенные в исследование, n=228
Возраст, годы: Ме [25;75]	73 [64;81]
Мужчины/женщины, n (%)	124/104 (54/46)
-Инфаркт миокарда с подъемом ST/ без подъема ST, n (%)	73 (32)/100 (44)
-Нестабильная стенокардия, n (%)	55 (24)
-Чрескожное коронарное вмешательство в текущую госпитализацию, n (%)	150 (66)
Фибрилляция предсердий, n (%):	
-пароксизмальная/постоянная	103 (45)/62 (27)
-впервые выявленная	63 (28)
Оценка по шкале CHAD ₂ DS ₂ VASc:	
≥2 баллов (≥3 баллов у женщин) , n (%)	226 (99)
Оценка по шкале HAS-BLED:	
≥ 3 баллов, n (%)	131 (58)
Сопутствующие и перенесенные заболевания, n (%):	
-Артериальная гипертензия	220 (97)
-Сахарный диабет	76 (33)
-Ожирение	99 (43)
-Постинфарктный кардиосклероз	100 (44)
-Хроническая сердечная недостаточность	72 (32)
-Периферический атеросклероз	53 (23)
-Острое нарушение мозгового кровообращения/Системные тромбоэмболии	53 (23)
-Хроническая обструктивная болезнь легких	42 (18)
-Эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта	21 (9)
-Хроническая болезнь почек 3Б – 4 стадий	58 (25)

Из 207 пациентов 124 (59,9%) принимали тройную терапию, 60 (29,0%) – двойную терапию, 23 (11,1%) – ДАТТ. На срок 1 месяц тройная терапия была назначена 88 (70,9%) пациентам, 3 месяца – 14 (11,3%) пациентам, 6 месяцев – 18 (14,5%) пациентам. В 4 (3,2%) случаях прием антикоагулянта и двух антиагрегантов был рекомендован на срок 12 месяцев. Медиана срока приема тройной терапии составила 1 [1;3].

Наиболее часто в составе двойной и тройной терапий пациентам был рекомендован ривароксабан – в 129 (70,1%) случаях. Дозу 20 мг/сут принимали 13 (6,3%) пациентов, дозу 15 мг/сут – 112 (54,1%) пациентов, дозу 10 мг/сут – 4 (1,9%) пациентов. Прием апиксабана был рекомендован 22 (12,0%) больным. В 5 (2,7%) случаях апиксабан был назначен в дозе 5 мг 2 раза в день, в 17 (8,2%) случаях в сниженной дозе, 2,5 мг 2 раза в день. Дабигатран был рекомендован 17 (9,2%) пациентам, 4 (1,9%) больных принимали дозу 150 мг дважды в сутки, 13 (6,3%) больных – дозу 110 мг дважды в сутки. Один (0,5%) пациент получал эноксипарин. Варфарин был рекомендован 15 (7,2%) больным. В ходе наблюдения показатель ТТТ у пациентов, принимающих варфарин, составил 61,4%. Приверженность к АТТ отражена на рисунке 3.

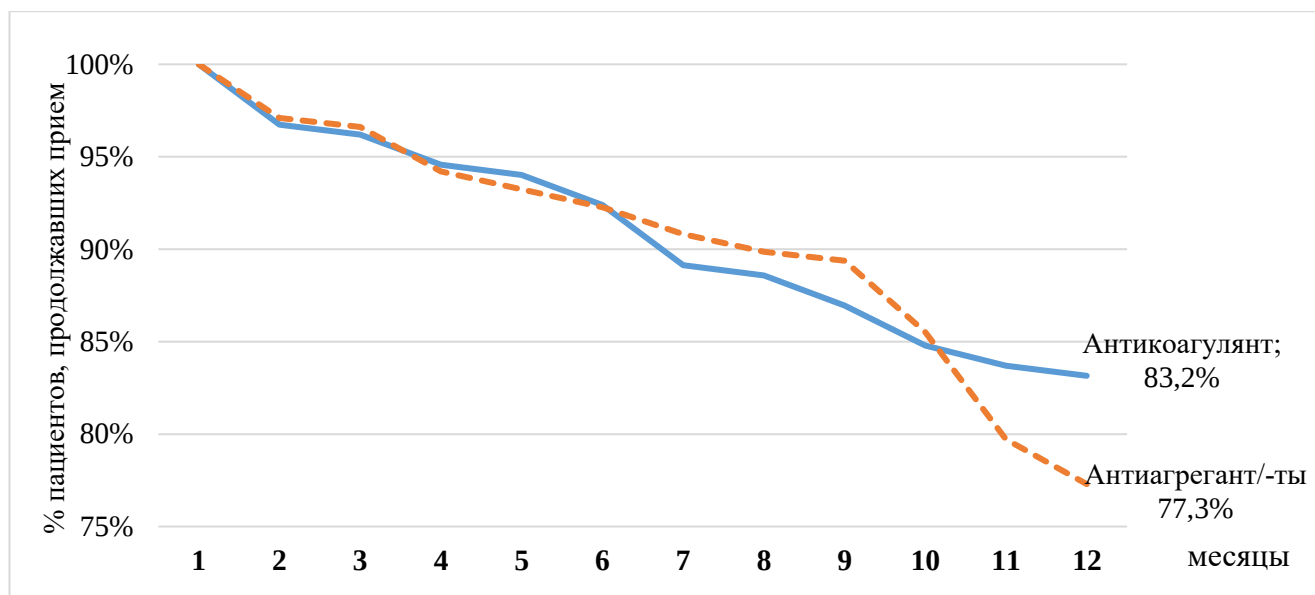


Рисунок 3 – Приверженность к АТТ в течение 12 месяцев

В группе тройной терапии антикоагулянт прекратили принимать 13,7% пациентов, а антиагрегант/антиагреганты – 18,6%. Из группы двойной терапии преждевременно антиагрегант отменили 31,7% наблюдаемых, а ОАК – 23,3%.

В таблице 4 отражены геморрагические осложнения за период наблюдения 12 месяцев.

Таблица 4 – Первичная конечная точка

Кровотечения	Тройная терапия, n=124	Двойная терапия, n=60	Всего, n=207
по шкале ISTH			
Большие, n (%)	21 (16,9)	12 (20,0)	35 (16,9)
Клинически значимые, n (%)	9 (7,3)	1 (1,7)	10 (4,8)
Большие и клинически значимые, n (%)	30 (24,2)	13 (21,7)	45 (21,7)
по шкале BARC			
Большие, n (%)	9 (7,3)	8 (13,3)	21 (10,1)
Клинически значимые, n (%)	13 (10,5)	4 (6,7)	17 (8,2)
Большие и клинически значимые, n (%)	28 (22,6)	12 (20,0)	38 (18,4)
по шкале TIMI			
Большие, n (%)	4 (3,2)	6 (10,0)	10 (4,8)
Малые, n (%)	9 (7,3)	2 (3,3)	13 (6,3)
Требующие медицинского внимания, n (%)	10 (8,1)	4 (6,7)	14 (6,8)
Большие, малые и требующие медицинского внимания, n (%)	23 (18,5)	12 (20,0)	37 (17,9)

Фатальных кровотечений не зарегистрировано. Среди пациентов, находящихся на ДАТТ, было зарегистрировано 2 малых кровотечения (8,7%). Достоверных различий по кровотечениям между группами двойной и тройной терапии не выявлено.

Наиболее часто среди больших кровотечений регистрировались желудочно-кишечные и легочные (таблица 5).

Таблица 5 – Локализация кровотечений

Источник/Условия возникновения	Кровотечения по шкале TIMI	
	Большие, малые и требующие медицинского внимания	Большие
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	12 (5,8)	4 (1,9)
Легкие, n (%)	6 (2,9)	5 (2,4)
Моче-половой тракт, n (%)	7 (3,4)	-
Глаза, n (%)	1 (0,5)	-
Полость носа, n (%)	4 (1,9)	-
При экстракции зуба, n (%)	1 (0,5)	-
Неизвестный источник, n (%)	6 (2,9)	1 (0,5)
Всего, n (%)	37 (17,9)	10 (4,8)

Наибольшая частота геморрагических осложнений зарегистрирована в первые 2 месяца антитромботической терапии (рисунок 4).

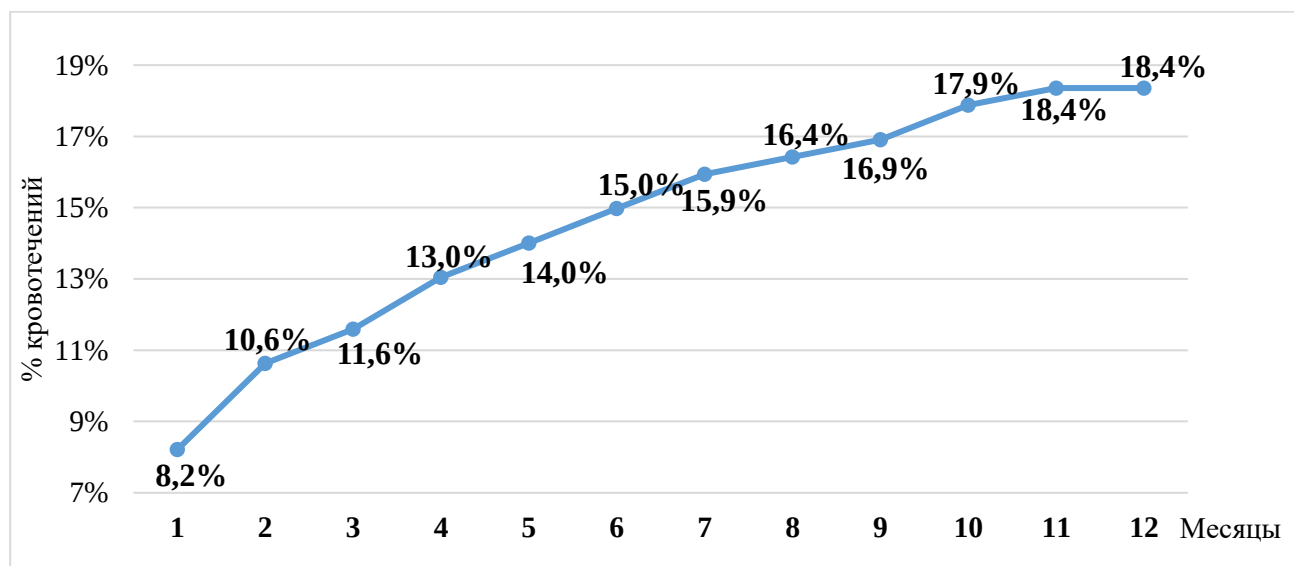


Рисунок 4 – Большие, малые и требующие медицинского внимания кровотечения по шкале TIMI

При многофакторном анализе выявлены следующие факторы, влияющие на развитие значимых кровотечений по шкале TIMI: вероятность, повышалась при возрасте старше 75 лет (ОШ=3,16; 95% ДИ: 1,37–7,30), при значимых кровотечениях в анамнезе (ОШ=3,29; 95% ДИ: 1,47–10,48), при приеме комбинированной АТТ на протяжении 4 месяцев (ОШ=7,7; 95% ДИ: 2,29–25,87).

В ходе годового наблюдения смертность от всех причин зарегистрирована на уровне 13,5%, смертность от сердечно-сосудистых причин составила 10,1%. У 19

(9,2%) пациентов отмечался повторный нефатальный ИМ; 14 (6,8%) пациентов перенесли экстренную реваскуляризацию коронарных артерий. Очевидный тромбоз стента зарегистрирован у 3 (1,4%) пациентов. Перенесли нефатальные тромбоэмболические события 5 (2,4%) больных. Различий по комбинированной конечной точке между группами двойной и тройной терапий не отмечено (таблица 6).

Таблица 6 - Вторичная комбинированная конечная точка

	Двойная терапия, n=60	Тройная терапия, n=124	Всего, n=207
Комбинированная конечная точка, n (%)	11 (18,3)	25 (20,2)	41 (19,8)
• Смерть от сердечно-сосудистых причин	5 (8,3)	14 (11,3)	21 (10,1)
• Нефатальные тромбоэмболические осложнения	2 (3,3)	3 (2,4)	5 (2,4)
• Нефатальный инфаркт миокарда	5 (8,3)	11 (8,9)	19 (9,2)
• Тромбоз стента	-	2 (1,6)	3 (1,4)

Зарегистрированная частота ишемических осложнений крайне высока, и представляет собой большую проблему по сравнению с геморрагическими осложнениями.

Раздел 2. Изучение фармакологических особенностей терапии ривароксабаном

В исследование по изучению фармакологических особенностей АТТ было включено 100 пациентов. Медиана возраста подгруппы составила 74 года [64;81], 44% наблюдаемых – женщины, 26% перенесли ИМ с подъемом ST, 51% - без подъема ST, у 23% наблюдалась нестабильная стенокардия. Распределение генотипов ABCB1 3435C>T, ABCB1 rs4148738, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP3A5*3 подчинялось закону Хайди-Вайнберга.

В течение 12-месячного наблюдения сердечно-сосудистые осложнения перенесли 25 (25,0%) пациентов, смертность составила 12,0%. Большие, малые или требующие медицинского наблюдения кровотечения перенесли 22 (22,0%) пациента.

Лабораторная резистентность к клопидогрелу (ОПТ>208) наблюдалась у 10% пациентов, чрезмерный лабораторный ответ на клопидогрел (ОПТ<95) – у 24% больных. Доля пациентов с максимальным пороговым уровнем концентрации (>137 пг/мл) достигала 13,0%, больных с уровнем C_{ss} min ривароксабана ниже минимального порогового значения (<12 пг/мл) выявлено не было. В таблице 7 приведены данные по влиянию носительства полиморфизмов генов на дополнительные вторичные точки.

Таблица 7 - Влияние полиморфизмов генов на дополнительные вторичные точки

ABCB1 3435 C>T	CC			CT+TT			p
	n	Me	[25;75]	n	Me	[25;75]	
% ингибирования	29	22,0	[4;48]	71	25,0	[9;46,5]	0,572
ОПТ		154	[102;185]		157	[97,5;184]	0,787
C _{ss} min ривароксабана		53,125	[38,8; 84,3]		58,25	[40; 101]	0,485
ABCB1 rs4148738	CC			CT+TT			
	n	Me	[25;75]	n	Me	[25;75]	
% ингибирования	18	26,5	[12,5;45,5]	82	22,0	[8,3; 47,8]	0,529
ОПТ		111	[80;154]		153	[105;185]	0,077
C _{ss} min ривароксабана		56	[33,8;93,8]		59,75	[39,8; 97,8]	0,73
CYP2C19*2	GG			GA+AA			
	n	Me	[25;75]	n	Me	[25;75]	
% ингибирования	69	25	[9;46]	31	20	[0;49]	0,364
ОПТ		142	[96;183]		162	[105;190]	0,342
C _{ss} min ривароксабана		56,625	[36;84,3]		66	[46,7; 108]	0,166
CYP2C19*17	CC			CT+TT			
	n	Me	[25;75]	n	Me	[25;75]	
% ингибирования	58	18	[4,3;38,3]	42	29,5	[12;53,8]	0,03
ОПТ		155	[109;186]		137	[70,5;179]	0,077
C _{ss} min ривароксабана		58,5	[36;109]		58	[44,9;83,6]	0,983
CYP3A5*3	GG			AG+AA			
	n	Me	[25;75]	n	Me	[25;75]	
% ингибирования	82	22,5	[9;46]	18	22,5	[8,5;47,8]	0,306
ОПТ		147	[97,5;185]		154	[101;181]	0,232
C _{ss} min ривароксабана		60,5	[38,9;99,6]		51,3	[40,5;76,2]	0,166

C_{ss} min – минимальная равновесная концентрация ривароксабана; ОПТ – остаточная реактивность тромбоцитов

Генотипы СТ и ТТ CYP2C19*17 достоверно были ассоциированы с повышенным ингибированием тромбоцитов клопидогрелом.

Предикторы больших и малых клинически значимых кровотечений представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Предикторы больших и малых кровотечений по BARC

Фактор риска	ОШ	95% ДИ
Минимальная равновесная концентрация ривароксабана (>137 пг/мл), n (%)	5,94	3,13–12,99
Генотипы СТ и ТТ ABCB1 rs4148738, n (%)	8,97	1,48–14,49
Остаточная реактивность тромбоцитов (PRU<95), n (%)	10,77	2,62–44,29
Прием комбинированной АТТ в течение 7 месяцев, n (%)	8,68	1,33–56,7

ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

В результате ROC-анализа пороговое значение C_{ss} min ривароксабана составило 64,2 пг/мл (чувствительность 52,9%, специфичность 56,6%) и пороговое значение ОРТ – 159 (чувствительность 60,9%, специфичность 62,3%).

При наличии аллельного варианта G CYP2C19*2 наблюдалась тенденция к повышению сердечно-сосудистой смертности (p=0,07). У всех пациентов с определенным тромбозом стента был выявлен генотип AA/AG CYP2C19*2, p=0,09.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность фибрилляции предсердий среди пациентов с ОКС составила 22,0%, из которых впервые выявленная аритмия зарегистрирована в 33,2% случаях. Антикоагулянтная терапия была рекомендована в 87,4% случаев. Варфарин был назначен 7,2% пациентам, ПОАК – 82,0% больным, низкомолекулярные гепарины – в 0,8% случаях. Трехкомпонентная терапия была рекомендована 53,2% пациентов; двухкомпонентная терапия – 31,5% больных. Двойную антиагрегантную терапию получили 13,3% больных.

2. В ходе 12-месячного наблюдения частота больших и малых кровотечений по шкале TIMI составила 4,8% и 13,1% соответственно. Смертность от сердечно-сосудистых причин составила 10,1%. У 9,2% больных развился повторный инфаркт миокарда, 6,8% пациентов перенесли экстренную реваскуляризацию коронарных артерий. У 2,4% больных произошли нефатальные

тромбоэмболические события.

3. Значительные различия в частоте больших кровотечений при использовании основных шкал (TIMI, BARC, ISTH) требуют создания стандартизированного подхода для оценки тяжести геморрагических осложнений.

4. Не выявлено ассоциации между остаточной равновесной концентрацией ривароксабана и полиморфизмами ABCB1, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP3A5*3 при использовании ривароксабана в составе комбинированной антитромботической терапии.

5. Вероятность больших и малых клинически значимых кровотечений по шкале BARC возрастает при полиморфизме rs418738 T>C ABCB1 (ОШ=8,97; 95% ДИ: 1,48–14,49), минимальной равновесной концентрации ривароксабана выше 137 пг/мл (ОШ=5,94; 95% ДИ: 3,13–12,99), приеме комбинированной антитромботической терапии на протяжении 7 месяцев (ОШ=1,96; 95% ДИ: 1,33–56,7) и остаточной реактивности тромбоцитов менее 95 (ОШ=10,77; 95% ДИ 2,62–44,29).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке «польза/риск» назначения антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий в составе комбинированной антитромботической терапии следует учитывать, что в течение 12 месяцев прогноз при ОКС определяется преимущественно рисками ишемических событий.

2. У больных высокого риска геморрагических осложнений, получающих комбинированную терапию клопидогрелом и ривароксабаном, рекомендуется оценка минимальной равновесной концентрации ривароксабана, остаточной реактивности тромбоцитов и полиморфизма ABCB1C rs418738 для персонализации антитромботической терапии.

3. Не целесообразно рутинное исследование полиморфизмов ABCB1, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP3A5*3 у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Батурина О.А.** Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов / О.А. Батурина, Д.А. Андреев, Н.А. Ананичева, М.Ю., Д.А. Сычев, А.Л. Сыркин, Д.Ю. Щекочихин // **Кардиология**. – 2019. – Т. 59, №1. – С. 40-48. – DOI 10.18087/cardio.2019.1.10213. [Scopus].
2. **Baturina O.A.** CYP2C19*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban / D.A. Sychev, O.A. Baturina, K.B. Mirzaev, E. Rytkin, D.V. Ivashchenko, D.A. Andreev, K.A. Ryzhikova, E.A. Grishina, P.O. Bochkov, R.V. Shevchenko // **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**. – 2020. – Vol. 13. – P. 29-37. – DOI 10.2147/PGPM.S234910. [Scopus].
3. **Батурина О.А.** Реестр пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан. Результаты наблюдения / О.А. Батурина, Д.А. Андреев, Д.А. Сычев, Д.Ф. Меситская, С.В. Андранович, Н.А. Бабакова, А.Ю. Суворов // **Кардиология**. – 2021. – Т. 61. – № 6. – С. 52-58. – DOI 10.18087/cardio.2021.6.n1630. [Scopus].
4. **Батурина О.А.** Влияние носительства клинически значимых аллельных вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий / Л.В. Федина, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычёв, О.А. Батурина, Э. Рыткин, Д.В. Иващенко, Д.А. Андреев, К.А. Рыжикова, Е.А. Гришина, П.О. Бочков, Р.В. Шевченко // **Фармакогенетика и фармакогеномика**. – 2020. – № 2. – С. 19-20. DOI 10.37489/2588-0527-2020-2-19-20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Css min – минимальная равновесная концентрация

Css max – максимальная равновесная концентрация

АДФ – аденозиндифосфат

АТТ – антитромботическая терапия
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМ – инфаркт миокарда
МНО – международное нормализованное отношение
ОАК – оральные антикоагулянты
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов
ОШ – отношение шансов
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
РФ – Российская Федерация
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство