

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Андреев Денис Анатольевич

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эффективность и безопасность комбинированной антитромботической терапии	11
1.2 Критерии постановки диагноза	14
1.2.1 Нестабильная стенокардия	14
1.2.2 Инфаркт миокарда.....	14
1.3 Роль тромбоцитов в процессе атеротромбоза	15
1.4 Особенности фармакодинамики и фармакокинетики антиагрегантов.....	17
1.5 Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты резистентности тромбоцитов к клопидогрелу	19
1.6 Особенности фармакодинамики и фармакокинетики ривароксабана.....	23
1.7 Заключение	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1. Протокол исследования.....	30
2.2 Критерии включения и невключения в исследование	34
2.3 Статистическая обработка данных.....	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
3.1 Результаты первого раздела исследования.....	36
3.1.1 Результаты госпитального этапа	36
3.1.1.1 Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом	36
3.1.1.2 Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий	38
3.1.1.3 Особенности назначения антитромботической терапии у пациентов с инфарктом миокарда/нестабильной стенокардией и фибрилляцией предсердий	42
3.1.1.4 Предикторы выбора режима антитромботической терапии	49
3.1.2.2 Приверженность к медикаментозной терапии.....	54

3.1.2.3 Геморрагические осложнения.....	56
3.1.2.4 Ишемические осложнения	60
3.2 Результаты второго раздела исследования.....	63
3.2.1 Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан.....	63
3.2.2 Результаты годового наблюдения за пациентами, принимающими ривароксабан.....	64
3.2.4 Результаты фармакокинетического тестирования.....	65
3.2.5 Результаты фармакогенетического тестирования	67
3.2.6 Предикторы геморрагических и ишемических осложнений.....	69
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	87
ПРИЛОЖЕНИЕ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В Российской Федерации (РФ) одной из ведущих причин смерти является инфаркт миокарда (ИМ) [11]. В связи с высоким риском повторных ишемических событий пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) рекомендовано назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) на срок не менее 12 месяцев [42, 10].

Фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется у 7–15% пациентов с ОКС [45, 65, 21]. 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 [68], что увеличивает риски геморрагических осложнений [39, 53, 86].

Для снижения вероятности развития кровотечений, помимо влияния на модифицируемые факторы риска геморрагических осложнений, предложена оценка фармакокинетических параметров пероральных антикоагулянтов (ПОАК), и в том числе полиморфизмов ряда генов, участвующих в абсорбции, биотрансформации и элиминации ПОАК, потенциально влияющих на фармакокинетику препаратов. Доказано, что метаболизм дабигатрана осуществляется при участии генов CES1, CES2 и ABCB1 [110]. Установлено, что гены ABCB1, ABCG2 и CYP3A4, CYP3A5 и CYP2J2 участвуют в превращении ривароксабана [56, 97, 96], изоферменты цитохрома P450 – CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5 принимают участие в метаболизме апиксабана [58]. Изучение полиморфизмов 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 [21]. В 2018 году опубликованы работы по данным ретроспективных исследований по Краснодарскому краю и Нижегородской области, демонстрирующие низкую распространенность ФП [12, 14].

Фармакогенетические аспекты терапии ПОАК остаются малоизученным вопросом: так, в исследовании RE-LY, в ходе которого был проведен полногеномный анализ, было продемонстрировано, что при увеличении остаточной равновесной концентрации ($C_{ss \text{ min}}$) дабигатрана наблюдается повышение риска кровотечения (у пациентов с большими кровотечения средняя минимальная концентрация была на 55% выше, чем у пациентов без кровотечений) и снижение риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) (риск ишемического инсульта увеличивался на 50% при концентрации 28 нг/мл) [105], в работе RELY-Genetics было выявлено снижение $C_{ss \text{ min}}$ дабигатрана на 15% и риска геморрагических осложнений на 27% у носителей полиморфного маркера rs2244613 гена CES1 [102]. В работе Paré оценивалось влияние носительства полиморфизмов rs2244613, rs8192935 CES1 и полиморфизма rs4148738 ABCB1 на пиковую и остаточную концентрацию дабигатрана у 1490 пациентов в рамках исследования RE-LY, наличие минорного аллеля rs4148738 ABCB1 и rs8192935 CES1 приводило к повышению максимальной равновесной концентрации ($C_{ss \text{ max}}$) дабигатрана на 12%, при этом влияние на геморрагические осложнения выявлено не было, наличие минорного аллеля rs2244613 CES1 ассоциировалось с более низкими значениями остаточной равновесной концентрации и более низким риском развития любого кровотечения, при риск развития большого кровотечения значимо не снижался (ОШ=0,66; 95% ДИ: 0,43-1,01) [100]. При оценке влияния rs4148738 гена ABCB1, было выявлено, что у носителей генотипа АА $C_{ss \text{ max}}$ апиксабана была достоверно выше, чем у носителей аллеля G [47].

При наличии генотипа 421A/A ABCG2 определялись повышенные значения C_{ss} min апиксабана в плазме крови в отличие от пациентов с генотипом 421C/C ABCG2; у пациентов с генотипами CYP3A5*1/*3 и CYP3A5*3/*3 наблюдались более высокие уровни C_{ss} min апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипом CYP3A5*1/*1 [124]. У пациентов с тромбозом глубоких вен выявлена достоверная взаимосвязь между активностью CYP3A4, C_{ss} min и C_{ss} max ривароксабана в плазме [119]. Среди здоровых добровольцев было выявлено различие C_{ss} min ривароксабана у носителей аллельных вариантов и дикого типа ABCB1, которое составило 1,20 (95% ДИ: 0,96-1,51) [59]. 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

Цель работы заключалась в оценке эффективности и безопасности терапии пероральными антикоагулянтами в комбинации с антиагрегантами у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС, в клинической практике.

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, преобладающей над геморрагическими осложнениями, у больных с ФП, перенесших ОКС, следует учитывать при назначении антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии.

Выявленные предикторы кровотечений (уровень минимальной равновесной концентрации ривароксабана более 137 нг/мл, остаточная реактивность тромбоцитов менее 95 и аллельные полиморфизмы 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 ФП и ОКС не зависит от генотипа по полиморфным маркерам C3435T и rs4148738 гена ABCB1, генотипов CYP3A5, CYP2C19*2, CYP2C19*17.

4. Предикторами, влияющими на развитие геморрагических осложнений, у пациентов с ФП и ОКС при приеме ривароксабана являются полиморфизм rs418738T>C ABCB1, минимальная равновесная концентрация ривароксабана выше 137 нг/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 уровня остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ), 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 26 апреля 2021 года на совместном заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России. (протокол №4 от 30.04.2021 г.)

Внедрение результатов в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в кардиологическом отделении №2 городской клинической больницы имени С.С. Юдина и кардиологическом отделении для больных инфарктом миокарда городской клинической больницы №1 имени Н.И. Пирогова. Полученные результаты нашли отражение в лекционных

материалах на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

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 печатные 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).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах печатного текста, иллюстрирована 14 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эффективность и безопасность комбинированной антитромботической терапии

В исследовании WOEST проводилось сравнение двойной (варфарин плюс клопидогрел) и тройной (варфарин плюс клопидогрел и ацетилсалициловая кислота (АСК)) терапий среди 573 пациентов после проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), имеющих показания к терапии антикоагулянтами (ФП, венозные тромбозы, механические протезы клапанов сердца) [46]. По истечении 12 месяцев у 19,4% пациентов на двойной терапии и у 44,4% пациентов на тройной терапии были зарегистрированы кровотечения (относительный риск (ОР)=0,36; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,26–0,50; $p<0,0001$). Гемотрансфузию перенесли 3,9% больных первой группы и 9,5% больных второй группы (ОР=0,39; 95% ДИ: 0,17–0,84; $p=0,011$). Значимых различий между группами в развитии тромботических событий не наблюдалось.

В рандомизированное клиническое исследование (РКИ) PIONEER AF-PCI включались пациенты с неклапанной ФП после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Пациенты были рандомизированы в 3 группы: первая группа получала двойную терапию (ривароксабан 15 мг/сут, при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 30–49 мл/мин доза снижалась до 10 мг/сут) и тиенопиридин), вторая группа – ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день, АСК и тиенопиридин, третьей группе была назначена комбинация варфарина, АСК и тиенопиридина на срок от 1 до 6 месяцев [53]. Большие, малые и требующие медицинского внимания кровотечения перенесли 16,8%, 18,0% и 26,7% пациентов в первой, второй и третьей группах соответственно. При сравнении первой и третьей групп наблюдалось снижение риска геморрагических осложнений на 41% (ОР=0,59; 95% ДИ: 0,47–0,76; $p<0,001$), второй и третьей

– на 37 % (ОР=0,63; 95% ДИ: 0,50–0,80; $p<0,001$). [53]. Различий в развитии сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, ОНМК, тромбоз стента) между всеми тремя группами обнаружено не было.

В РКИ REDUAL-PCI проводилось сравнение двух доз дабигатрана этексилата (150 мг и 110 мг 2 раза в день) в комбинации с тиенопиридином и варфарина в сочетании с АСК и тиенопиридином (тройная терапия) [39]. За пределами Соединенных Штатов Америки (США) пациенты старше 80 лет повсеместно и старше 70 лет в Японии получали дабигатран только в одной дозе – 110 мг. Частота развития геморрагических осложнений составила 15,4% в группе дабигатрана 150 мг и 26,9% в группе тройной терапии (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,42–0,63; $p<0,001$); 20,2% в группе дабигатрана 110 мг и 25,7% в группе тройной терапии (в анализ не были включены пожилые пациенты за пределами США) (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,58–0,88; $p<0,001$). Частота развития ишемических событий составила 13,7% в группах двойной терапии по сравнению с 13,4% в группе тройной терапии (ОР=1,04; 95% ДИ: 0,84–1,29; $p=0,005$).

В исследование AUGUSTUS было включено 4614 человек из 33 стран с неклапанной ФП, после ОКС или ЧКВ [85]. Пациенты были распределены на 4 группы: первая группа получала терапию апиксабаном 5 мг 2 раза в день (доза 2,5 мг использовалась при наличии двух и более критериев: возраст ≥ 80 лет, вес < 60 кг, уровень креатинина ≥ 133 мкмоль/л), тиенопиредин и АСК в течение 6 месяцев, вторая группа получала плацебо вместо АСК. Пациенты с СКФ менее 30 мл/мин не участвовали в исследовании. Третья группа принимала комбинацию варфарина, тиенопиридина и АСК, четвертая группа – варфарин, клопидогрел и плацебо. Большие и клинически значимые кровотечения были выявлены у 10,5% пациентов, принимавших апиксабан, и у 14,7% пациентов, получавших антагонист витамина К (АВК) (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,58–0,81; $p<0,001$). Частота кровотечений у пациентов, принимавших АСК, составила 16,1%, что было значимо ниже чем в группе, принимавших плацебо в составе комбинированной атитромботической терапии, – 9,0%

(OR=1,89; 95% ДИ: 1,59–2,24; $p < 0,001$). Наибольшее число кровотечений наблюдалось в подгруппе, получавшей антагонист витамина К (АВК) и АСК (18,7%), наименьшее – в подгруппе двойной терапии с апиксабаном (7,3%). К 6 месяцам наблюдения 6,7% больных, принимавших апиксабан, умерли или перенесли ишемическое событие (ИМ, тромбоз стента, ОНМК или срочную реваскуляризацию), в группе пациентов, получавших АВК, данный показатель составил 7,1%. В группе АСК наблюдалось меньшее число ишемических событий по сравнению с группой плацебо, но различия не были статистически значимы. Пациенты в группе апиксабана имели более низкий уровень смертности и повторных госпитализаций, чем пациенты в группе АВК (23,5% против 27,4%; OR=0,83; 95% ДИ: 0,74–0,93; $p=0,002$). Частота развития инсульта, рассчитанная на 100 пациенто-лет, была ниже у пациентов, получавших апиксабан по сравнению с группой АВК (OR=0,50; 95% ДИ: 0,26–0,97).

Все вышеперечисленные исследования продемонстрировали большую безопасность двойной АТТ по сравнению с тройной без значимого снижения эффективности. Среди тииенопиридинов к совместному приему рекомендован только клопидогрел, в связи с малым числом пациентов в РКИ, принимавших тикагрелол или прасутгрел в составе тройной и двойной терапии [53], и сообщениях о повышении риска кровотечений при использовании данных комбинаций [108]. В соответствии с текущими рекомендациями, пациентам с ОКС и ФП в случае выполнения ЧКВ показана комбинация ПОАК и ДАТТ в течение 1 недели; при высоких рисках повторных ишемических событий – тройная терапия может быть продолжена до 1 месяца. [42, 63] В случае медикаментозного лечения, больным рекомендована двойная терапия на срок до 12 месяцев. У пациентов после ЧКВ при высоком риске кровотечений по шкале HAS-BLED (≥ 3 баллов), следует рассмотреть назначение сниженных доз ривароксабана и дабигатрана, 15 мг и 110 мг соответственно.

1.2 Критерии постановки диагноза

Термин «острый коронарный синдром» представляет собой группу клинических симптомов, на основании которых можно предположить у пациента наличие инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии [10]. Термин используется в качестве предварительного диагноза в первые часы и дни заболевания на догоспитальном или раннем госпитальном периоде.

1.2.1 Нестабильная стенокардия

Нестабильную стенокардию определяют как ишемию миокарда в покое или при минимальной нагрузке при отсутствии острого повреждения кардиомиоцитов. К нестабильной стенокардии относят:

- Впервые возникшую стенокардию
- Утяжеление функционального класса стенокардии
- Раннюю постинфарктную стенокардию (в течение 28 дней после ИМ

1.2.2 Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда - это некроз кардиомиоцитов, вызванный острой ишемией миокарда [10]. ИМ диагностируется при наличии комбинации следующих критериев: увеличение и/или уменьшение сердечного тропонина Т или I, по крайней мере, с одним значением выше 99-го перцентиля верхнего предела у пациентов с исходно нормальным его уровнем, либо увеличение уровня сердечного тропонина на 20% при исходно повышенном его уровне, если до этого он был стабильным или снижался в сочетании с любым из ниже перечисленных критериев.

- Остро возникшие изменения на ЭКГ

- Появление новых участков снижения локальной сократимости или потери жизнеспособности миокарда, выявленное при помощи визуализирующих методик
- Коронарный тромбоз, выявленный при коронароангиографии (КАГ) или аутопсии.

Характерными для острой ишемии миокарда изменениями на ЭКГ являются:

1. Вновь выявленный подъем сегмента ST в точке J в ≥ 2 смежных отведениях на $\geq 0,1$ мВ, в отведениях V_2 - V_3 на $\geq 0,2$ мВ у мужчин и $0,15$ мВ у женщин.
2. Вновь выявленная горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на $0,5$ мВ в 2 и более смежных отведениях или инверсия зубцов T на $\geq 0,1$ мВ в 2 и более смежных отведениях.

1.3 Роль тромбоцитов в процессе атеротромбоза

В процессе тромбообразования последовательно происходят стадии: активации, секреции, агрегации, адгезии, стабилизации и ретракции сгустка [35]. Тромбоциты вступают в контакт с эндотелием, последовательно происходят процессы агрегации и адгезии тромбоцитов, в результате чего образуется белый тромб (рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема тромбообразования

В ходе активации тромбоцитов происходит высвобождение биологически активных веществ – аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, тромбоксана (ТАх₂), и лабелизация мембраны тромбоцитов с формированием гликопротеидных (GP) рецепторов IIIa/IIb под действием АДФ и ТАх₂. Агрегация тромбоцитов представляет собой процесс образования тромбоцитарных конгломератов при взаимодействии GP рецепторов IIIa/IIb, путем образования фибриновых мостиков между тромбоцитами. Адгезия – прилипание скоплений тромбоцитов к поврежденному эндотелию, процесс происходит под влиянием фактора Виллебранда. Таким образом, активация тромбоцитов – ключевой механизм в патогенезе ИМ, именно на это звено гемостаза направлено действие антиагрегантной терапии.

1.4 Особенности фармакодинамики и фармакокинетики антиагрегантов

АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 путем ковалентного ацетилирования в тромбоцитах и эндотелии сосудов, тем самым подавляя каскад арахидоновой кислоты и в конечном итоге продукцию TXA_2 – активатора агрегации тромбоцитов и простагландина I_2 (рисунок 2) [5]. При этом преобладает подавление TXA_2 . В многочисленных клинических испытаниях доказана эффективность малых доз АСК, 75-125мг/сут, в профилактике ИМ и сердечно-сосудистой смерти [31].

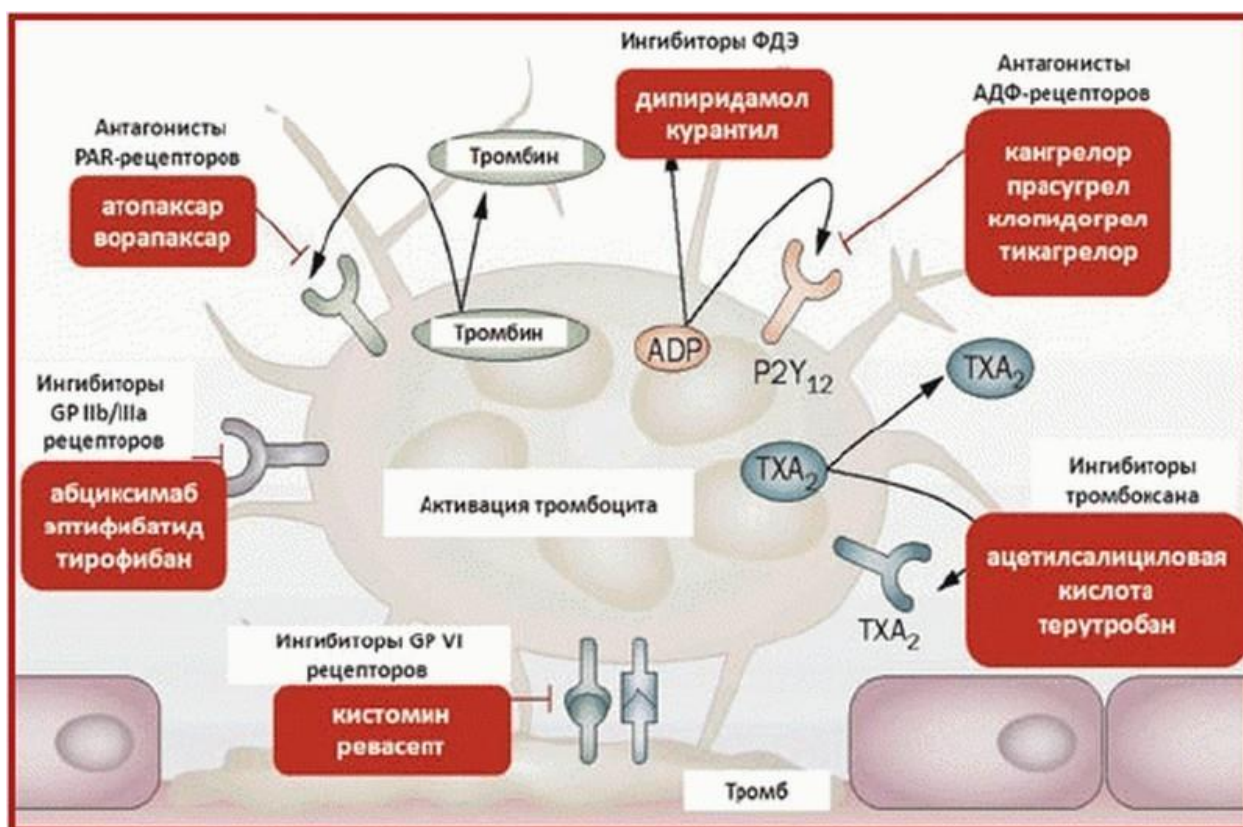


Рисунок 2 – Механизм действия антиагрегантов

Клопидогрел является пролекарством, его активный метаболит необратимо блокирует P2Y_{12} рецепторы АДФ в мембране тромбоцитов, тем самым ослабляя действие АДФ и препятствуют последующей активации рецепторов GP IIb/IIIa . Активность тромбоцитов блокируется на 40–60%.

Тикагрелол обратимо ингибирует P2Y₁₂ рецепторы и блокирует АДФ опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Препарат имеет дополнительный механизм действия, увеличивая уровни аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера 1 типа (ENT-1)[24]. Ингибирование ENT-1 увеличивает период полувыведения аденозина, повышая его локальную внеклеточную концентрацию, тем самым усиливает локальный аденозиновый ответ. Прямое влияние на аденозиновые рецепторы тикагрелол не оказывает. Аденозин вызывает такие эффекты как: модуляция воспаления, кардиопротекция, вазодилатация, а также вызывает одышку. Максимальный эффект от приема тикагрелола достигается через 2-4 часа от приема. Абсорбция тикагрелола происходит быстро, достигая максимума через 1,5 часа после приема. Биодоступность тикагрелола достигает 36%, и увеличивается при приеме жирной пищи, что значимо не отражается на C_{max} препарата в плазме крови и площади под кривой. Под действием CYP3A4 происходит превращение тикагрелола в активный метаболит AR-C124910XX. Печеночный путь выведения является основным. Период полувыведения составляет 8 часов. У пациентов старше 75 лет и у женщин отмечены большие концентрации препарата в плазме крови. У пациентов с нарушенной функцией почек, а также нарушением печеночной функции легкой степени выявлено незначительное повышение уровня активного метаболита. У представителей негроидной расы биодоступность тикагрелола ниже на 18%, чем у европеоидов.

Прасугрел также ингибирует P2Y₁₂-рецепторы, блокируя активацию и агрегацию тромбоцитов [22]. Время достижения максимальной концентрации активного метаболита после приема препарата составляет 30 минут. Величина площади под кривой «концентрация – время» (AUC) обладает низкой вариабельностью, до 27%. На 98% метаболит связывается с сывороточным альбумином. Прасугрел является пролекарством, гидролизует эстеразами до неактивного метаболита, который окисляется преимущественно цитохромами CYP3A4 и CYP2B6 в активный метаболит. Полиморфизмы цитохромов

CYP2C19, CYP2C9, CYP3A5 не оказывают клинически значимого влияния на эффективность прасугрела, так как практически не участвуют в превращении препарата в активный метаболит. Активный метаболит необратимо ингибирует рецепторы P2Y₁₂ к АДФ, препятствуя агрегации тромбоцитов. При достижении равновесной концентрации, в среднем, агрегация тромбоцитов достигает 70%. В процессе метаболизма прасугрела образуется большая доля активного метаболита по сравнению с клопидогрелом, что отражается в меньшей вариабельности концентрации препарата, более быстром наступлении эффекта, меньшей вероятности резистентности к антиагрегантам, большей степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [49]. Инактивация активного метаболита происходит двумя путями: в результате конъюгации с цистеином и S-метиличивания. На 68% препарат выводится с мочой и на 27% с калом. Период полувыведения прасугрела составляет от 2 до 15 часов. У пациентов старше 75 лет наблюдалось повышение AUC активного метаболита на 19%, с массой тела <60 кг – на 30-40%, у лиц монголоидной расы – на 19%. Пол и снижение почечной функции не влияют на фармакокинетику прасугрела. Пациенты с печеночной недостаточностью С класса по Чайлд-Пью не входили в исследование.

Тиенопиридины в рамках ДАТТ продемонстрировали существенное снижение повторных ишемических событий у больных с ОКС [40, 67, 106, 126].

1.5 Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты резистентности тромбоцитов к клопидогрелу

Выделяют клиническую (развитие неблагоприятных ишемических событий при приеме антиагрегантов) и лабораторную резистентность (неадекватное подавление активности тромбоцитов на фоне приема

антиагрегантов в стандартных дозах) [116]. По данным многочисленных исследований, существует выраженная вариабельность ответа на прием клопидогрела [28, 61]. У части пациентов прием препарата не приводит к адекватному снижению реактивности тромбоцитов [88]. Частота резистентности в популяции к клопидогрелу достигает 30% [36]. В ряде работ выявлено, что у части больных резистентность можно преодолеть при использовании более высоких доз препарата [28, 29, 129].

Клопидогрел является пролекарством и метаболизируется в активную форму при участии цитохрома CYP450 [25]. После всасывания в кишечнике (контролируется Р-гликопротеином (P-gp)) [120] 85% клопидогрела инактивируется карбоксилэстеразой-1 путем гидролиза [69] и выводится через кишечник. Около 15% препарата метаболизируется в печени при участии CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активный метаболит клопидогрела необратимо связывается с P2Y₁₂ рецепторами, нарушается связывание фибриногена с GPIIb/IIIa-рецепторами, что приводит к уменьшению АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов. Изменение этапов биотрансформации клопидогрела может обуславливать вариабельность его антитромбоцитарного действия. Нарушение абсорбции или метаболизма приводит к недостаточному подавлению активности тромбоцитов, что приводит к развитию повторных ишемических осложнений у пациентов с ОКС. На биотрансформацию клопидогрела могут влиять такие генетические факторы как: носительство аллелей со сниженной функциональной активностью CYP2C19 (CYP2C19*2 и *3) и полиморфизм Р-гликопротеина ABCB1 [41, 55, 91, 112, 114, 117, 122].

Носительство аллельных вариантов CYP2C19 со сниженной функциональной активностью ассоциируется с уменьшением концентрации активного метаболита препарата, меньшим подавлением реактивности тромбоцитов и более высокой частотой развития ишемических событий. Ген CYP2C19 имеет около 34 аллельных вариантов. Распространенность у европеоидов аллельных вариантов CYP2C19*2 (обуславливает продукцию изофермента с низкой ферментативной активностью) достигает 30% [128],

CYP2C19*17 (ассоциирован с усилением экспрессии гена и образованием изофермента с высокой ферментативной активностью) достигает 25% [84][33].

В исследовании Т. Simon [114] у носителей мутантных аллелей ABCB1 была выявлена корреляция с повышенном риском сердечно-сосудистых событий.

В работе Комарова А.Л. изучалось влияние полиморфизмов ABCB1 C3435T, CYP2C19*1 и *2 на исходы у пациентов с хронической ИБС после перенесенного ЧКВ. Носительство аллельных вариантов СТ/ТТ ABCB1 не было ассоциировано с развитием неблагоприятных ишемических и геморрагических исходов. У пациентов с генотипом СС было зарегистрировано большее число сосудистых событий, но различия не были статистически достоверными. У носителей аллельных вариантов CYP2C19*2 частота тромботических осложнений была в 1,5 раза выше, чем у гомозигот «дикого» типа (14,0% против 8,7%) [2].

У больных, принимающих клопидогрел, регистрируются выраженные различия в показателях ОРТ [64]. Существует взаимосвязь между высокой ОРТ на терапии клопидогрелом и развитием ишемических событий у пациентов после ЧКВ [30]. В исследовании GRAVITAS было выявлено, что пороговое значение 208 PRU достоверно ассоциируется с высокой частотой ишемических событий у пациентов после перенесенного ЧКВ или ОКС. При ОРТ<208 было зарегистрировано снижение риска ишемических событий на 80% в течение первых 60 дней (ОР=0,18; 95% ДИ 0,04-0,79; p=0,02)) [103]. Исследование ADAPT-DES, включавшее 8583 больных после ЧКВ или ОКС, подтвердило связь порогового значения ОРТ <208 в отношении тромботических исходов. При уровне ОРТ>208 PRU риск развития тромбоза стента возрастал в 2,49 раза, риск развития инфаркта миокарда – в 1,42 раза [118].

В РКИ CURRENT-OASIS-7 было выявлено, что кратковременное повышение дозы клопидогрела до 150 мг/сут у пациентов после ОКС

ассоциировалось с меньшим числом ишемических событий по сравнению со стандартной схемой антитромботической терапии [99].

В исследовании GIFT было продемонстрировано, что при гетеро- и гомозиготном носительстве CYP2C19*2 ОРТ к АДФ выше в 2,5 и 4,5 раза соответственно [104]. В нескольких работах было продемонстрировано, что носительство CYP2C19*2 ассоциировано с уменьшением антиагрегантной активности клопидогрела [111]. В метаанализе, включавшем 9685 пациентов, после перенесенного ЧКВ или ОКС, была продемонстрирована взаимосвязь между повышением риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, ОНМК) и носительством одного (ОШ=1,55; 95% ДИ: 1,11–2,27) или двух (ОШ=1,76; 95% ДИ: 1,24–2,50) аллелей CYP2C19 со сниженной функциональной активностью [92]. Носительство аллельного варианта CYP2C19*17 приводит к повышению биотрансформации клопидогрела и как следствие к усиленному антиагрегантному действию препарата, что потенциально может повышать риск геморрагических осложнений терапии [62]. Усиление антиагрегантной активности клопидогрела при носительстве CYP2C19*17 может быть ассоциировано с сопутствующим отсутствием или уменьшением частоты носительства CYP2C19*2 [83].

В работе Гуськовой Е.П. оценивалось влияние полиморфизмов CYP2C19*1,*2,*3,*17 и уровня ОРТ на развитие кровотечений у пациентов, перенесших ЧКВ [1]. При ОРТ к АДФ <205 PRU риск возникновения малых клинически незначимых кровотечений составил 5,8 (95% ДИ: 2,2–14,9), взаимосвязи между большими, малыми клинически значимыми кровотечениями и пороговым значением ОРТ выявлено не было. При носительстве аллельного варианта CYP2C19*2 прослеживалась взаимосвязь с повышенной ОРТ к АДФ, при этом, генетические полиморфизмы CYP2C19*1, CYP2C19*3, CYP2C19*17 не были ассоциированы с величиной ОРТ к АДФ.

В исследовании RAPI было продемонстрировано, что носительство полиморфизма с.428G>A (rs71647871) гена CES1 связано с потерей

каталитической активности фермента, что может приводить к повышению антиагрегантного эффекта. У носителей аллеля по полиморфному маркеру rs71647871 прослеживается усиление ингибирования АДФ-стимулированной агрегации тромбоцитов по сравнению с неносителями (до 43% от исходного уровня, $p=0,003$) [82]. В работе Мирзаева К.Б. у больных после перенесенного ОКС с генотипом AA rs2244613 гена CES1 ОПТ была ниже, чем у пациентов с генотипами AC и CC rs2244613 гена CES1 ($p=0,01$). Таким образом, наблюдалась корреляция между носительством полиморфизма rs2244613 гена CES1 и нарушением фармакологического ответа на терапию клопидогрелом. Среди больных с генотипами AC и CC гена CES1 наблюдалось значимо большее число пациентов с лабораторной резистентностью к клопидогрелу (>208 PRU), чем среди больных с генотипом AA гена CES1 – 27,2% и 18,9% соответственно (ОШ=1,61; 95% ДИ: 0,56–4,62) [8]. По данным исследования Меситской Д.Ф. наличие аллеля с утраченной функцией *2/*3 гена CYP2C9 достоверно ассоциировано с риском развития ишемических осложнений [7].

Несмотря на большую распространенность лабораторной резистентности к клопидогрелу, клиническая резистентность к препарату наблюдается значительно реже.

Прасугрел и тикагрелол продемонстрировали большую эффективность по сравнению с клопидогрелом в группе пациентов с ОКС. Однако применение тикагрелола совместно в ОАК значимо повышает риск кровотечений, а прасугрел не изучался в комбинации с ОАК.

1.6 Особенности фармакодинамики и фармакокинетики ривароксабана

Прямые ингибиторы фактора Ха обратимо нейтрализуют свободный и связанный фактор Ха, что приводит к снижению образования тромбина и нарушению формирования сгустка (рисунок 3) [48].



Рисунок 3 – Факторы свертывания [5]

Ривароксабан имеет широкое терапевтическое окно, что обуславливает отсутствие необходимости контроля антикоагулянтного эффекта. Ривароксабан быстро всасывается, достигая пиковой концентрации через 2-4 часа после приема, на 95% связывается с белками плазмы. Препарат обладает высокой биодоступностью (до 80%), которая значительно возрастает при приеме ривароксабана с пищей [23].

Исследования фазы I показали, что ривароксабан обладает предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой во всех испытанных дозах до 30 мг два раза в день [71, 95]. Ривароксабан выводится двумя путями: одна треть препарата – в неизменном виде через почки посредством прямой почечной экскреции, две трети - подвергается метаболизму в печени, после чего элиминируется через почки и гепатобилиарный тракт [125]. Ривароксабан метаболизируется при участии цитохромов CYP450, в основном – CYP3A4 (18%) и CYP2J2 (14%) [57, 98]. Активных метаболитов у препарата нет. Период полувыведения составляет 5 – 9 часов и достигает 11 – 13 часов у пожилых пациентов [75]. В процессе всасывания и выведения ривароксабана основную роль играет система P-гр (ABCB1) и BCRP (кодируется геном ABCG2) [56].

В работе Kubitza D. проводилась оценка влияния сниженной почечной функции на фармакодинамику и фармакокинетику ривароксабана в дозе 10 мг [76]. Было выявлено повышение концентрации ривароксабана в 1,4 раз у пациентов с СКФ 50–80 мл/мин/1,73м², в 1,5 раза – с СКФ 30–49 мл/мин/1,73м² и в 1,6 раз при СКФ 15–29 мл/мин/1,73м². Препарат не рекомендован пациентам с СКФ <15 мл/мин, так как данная группа пациентов не включалась не в одно из исследований [101]. В РКИ ROCKET AF у пациентов с ХБП частота больших и клинически значимых малых кровотечений была сопоставима в группах ривароксабана и варфарина, при этом частота фатальных кровотечений была ниже на 61% в группе ривароксабана [82]. Пациенты с тяжелой почечной дисфункцией нуждаются в уменьшении дозы препарата, согласно инструкции по применению, при СКФ <50 мл/мин/1,73м² необходимо принимать дозу ривароксабана 15 мг/сут [37].

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) отмечено небольшое увеличение C_{ss} min ривароксабана – 1,2 раза [79]. При наличии средней степени печеночной недостаточности (класс В по Чайлд-Пью) отмечено наблюдалось повышение C_{ss} min ривароксабана в 2,3 раза удлинение T_{1/2} на 2 ч. Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью не включались в исследования в связи с высоким риском развития коагулопатии.

У пожилых пациентов C_{ss} min ривароксабана в плазме увеличивалась на 41%, при этом, возраст коррелировался со снижением СКФ. Однако, коррекция дозы ривароксабана в зависимости от возраста не требуется [80]. Низкие значения массы тела (<50 кг) коррелировали с изменением пиковой концентрации ривароксабана в плазме на 25%, что не отражалось на клинической эффективности препарата по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной (>120 кг) массой тела. Влияния пола на фармакокинетику ривароксабана выявлено не было [73, 80].

Совместное применение ривароксабана с мощными ингибиторами CYP3A4 и P-gp может вызывать прогрессирование почечной и печеночной

недостаточности, что потенциально приведет к увеличению концентраций лекарственных препаратов. В ходе I фазы исследований было продемонстрировано, что совместное применение таких наиболее часто назначаемых препаратов как: напроксен, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и эноксипарин, не влияет на фармакокинетические параметры ривароксабана [77, 74, 72, 81]. Также в ходе исследований не было выявлено изменений фармакодинамики и фармакокинетики ривароксабана при приеме индуктора P-гр – дигоксина и комбинированного индуктора P-гр и CYP3A4 – аторвастатина [78]. Применение антикоагулянта совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гр (кетоконазол и ритонавир) достоверно приводило к повышению концентрации ривароксабана [98].

Ген ABCG2 (кодирует BCRP) играет значительную роль в транспорте лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте и почечных канальцах, его аллельные варианты могут быть причиной замедленного выведения лекарственных препаратов [44]. Влияние наиболее частого полиморфизма этого гена – Q141K - на метаболизм ривароксабана на настоящий момент еще не оценивалось, однако, в экспериментальных моделях на грызунах отсутствие функциональной активности P-гр (ABCB1) и BCRP (ABCG2) ассоциировалось со значительным снижением выведением антикоагулянта [58]. Ни один из множества полиморфных маркеров, обуславливающих активность CYP3A4, не изучался во влиянии на метаболизм ривароксабана [113].

В 2018 году было опубликовано российское исследование, в котором сообщалось о достоверной взаимосвязи между активностью CYP3A4 и C_{max} и C_{ss} ривароксабана в плазме у пациентов с тромбозом глубоких вен. При этом изменения концентрации не сказывалось на эффективности антикоагулянтной терапии [119].

Проводилась оценка влияния полиморфизмов ABCB1 на фармакокинетику ривароксабана, у носителей аллельных вариантов и дикого типа различие C_{ss min} антикоагулянта достигало 1,20 (95% ДИ: 0,96–1,51)

[59]. Назначение ривароксабана совместно с кларитромицином (ингибитор Р-gp и CYP3A4) приводило к увеличению $C_{ss\ min}$ в 2 раза вне зависимости от генотипа по ABCB1 [3].

В работе Girgis на основании данных III фазы РКИ EINSTEIN (исследование эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с тромбозом глубоких вен) [32, 38] было проведено моделирование фармакинетических и фармакодинамических параметров ривароксабана у пациентов ФП (рисунок 4), в ходе чего для профилактики ТЭО была выбрана доза 20мг/сут. [54, 96].

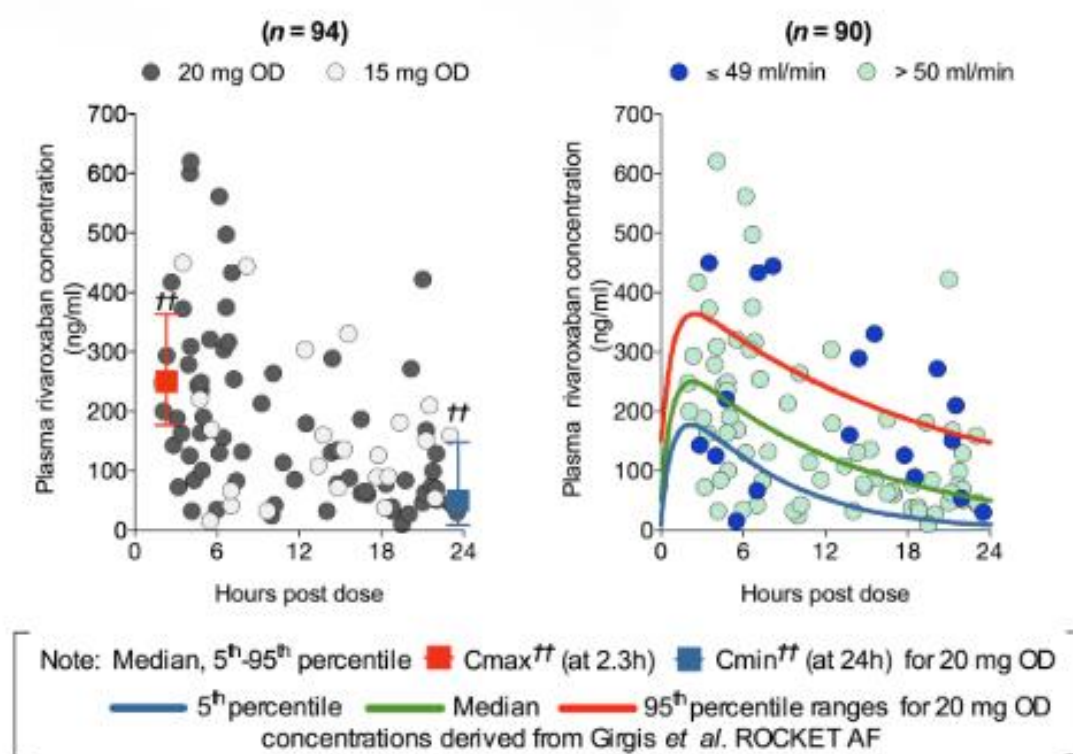


Рисунок 4 – концентрации ривароксабана в плазме крови в зависимости от дозы и СКФ

На рисунке 5 изображена вариабельность пиковой и минимальной концентрации ривароксабана, полученной в ходе математического моделирования [60].

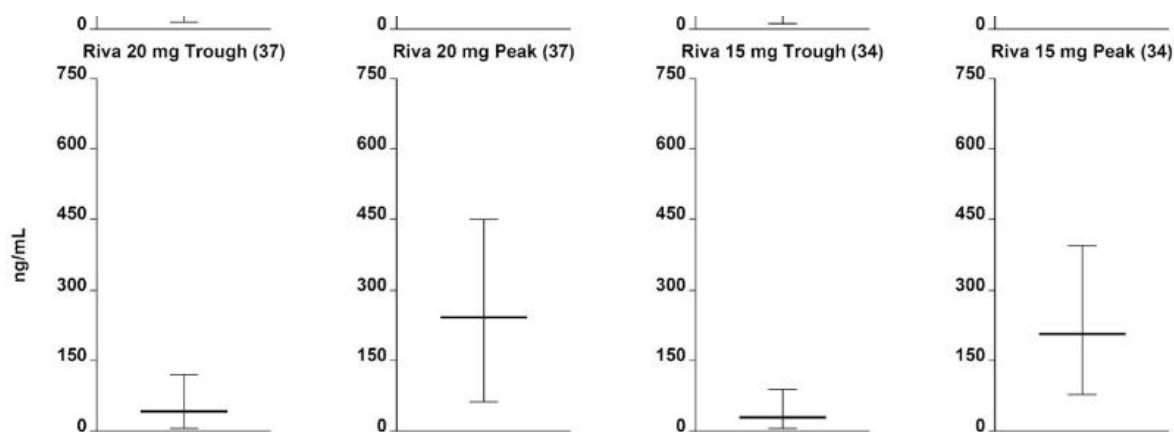


Рисунок 5 – Вариабельность концентрации ривароксабана

Вариабельность ривароксабана составила 39% ($C_{ss \min}$) и 27% (C_{max}) для дозы 20 мг и 35% ($C_{ss \min}$) и 31% (C_{max}) для дозы 15 мг [121]. Средние уровни концентрации различались в 15 раз. Индивидуальная изменчивость концентраций ривароксабана в различных работах оценивалась как низкая или высокая [57, 79, 107]. По результатам тестирования выявлена большая вариабельность минимальной концентрации, чем пиковой, что может быть обусловлено элиминацией препарата, как известно ривароксабан на 35% выводится почками. [123].

1.7 Заключение

Данная призвана изучить пробелы в знаниях врачей о правильности назначения антитромботической терапии пациентам с ФП и ОКС, оценить реальную распространенность ФП при ОКС в РФ в ходе проспективного исследования. Достаточно часто врачи расценивают ФП как транзиторное осложнение ОКС, что не всегда отражается в заключительном диагнозе, поэтому при ретроспективном анализе историй болезни высока вероятность недооценки встречаемости заболеваний.

В настоящий момент отсутствует персонализация комбинированной антитромботической терапии, позволившая снизить число нежелательных

геморрагических осложнений терапии. Наиболее неизученной остается фармакокинетика ривароксабана, который является наиболее часто назначаемым антикоагулянтом в РФ. У пациентов с фибрилляцией предсердий не оценивались фармакокинетические параметры, влияние полиморфизмов ряда генов, участвующих в абсорбции и элиминации ПОАК, также не проводилось. Изучение выше указанных параметров антитромботических препаратов представляет собой перспективную задачу для повышения безопасности терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Протокол исследования

Протокол данного исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университета), протокол №01-18 от 18 января 2018 года). Дизайн исследования представлен на рисунке 6.

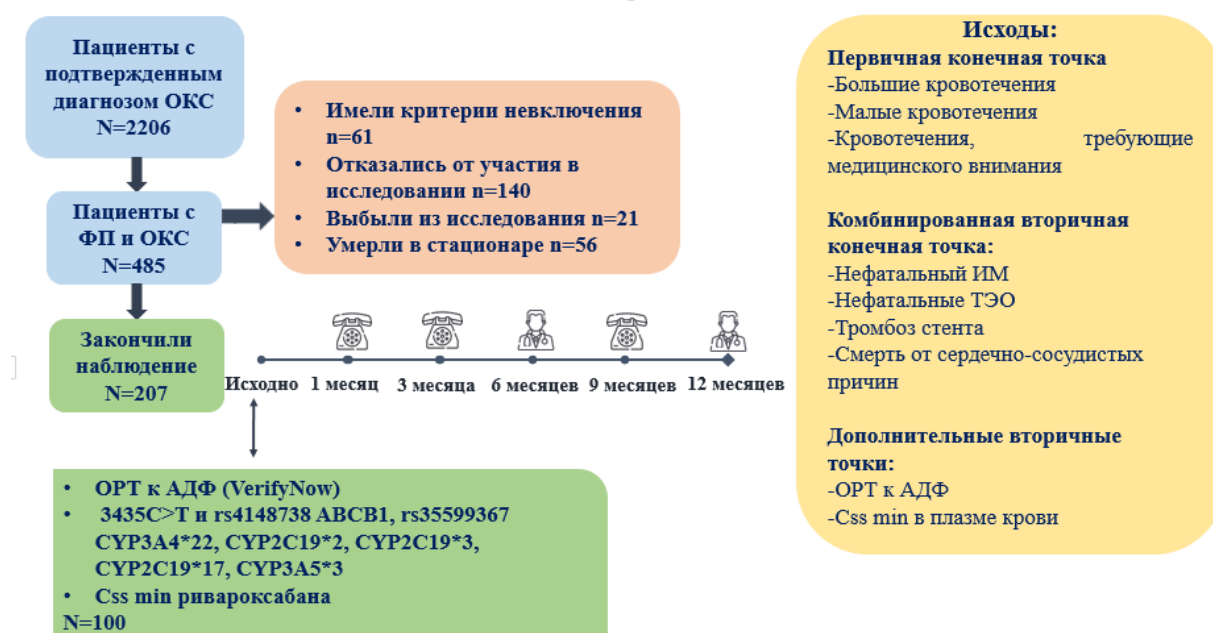


Рисунок 6 - Дизайн исследования

Проспективное наблюдательное исследование, выполненное на базе ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова и ГКБ имени 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). В исследование включались пациенты с ИМ 2 типа в соответствии с четвертым универсальным

определением ИМ. Диагноз нестабильной стенокардии выставлялся при наличии критериев ишемии миокарда в покое или при незначительных нагрузках при отсутствии маркеров некроза миокарда. Постановка диагнозов осуществлялась лечащими врачами стационаров, окончательный диагноз указывался в выписном эпикризе. 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.

Первичной конечной точкой исследования являлось развитие большого или малого кровотечения по шкале TIMI (приложение В). 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 шкале CHA₂DS₂VASc (приложение А) и геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (приложение Б), СКФ по формуле СКД-EPI (приложение Е), как наиболее точно отражающей уровень почечной функции, в соответствии с национальными клиническими рекомендациями общества нефрологов.

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 (использовался опросник Мориски-Грина - приложение М), 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) – времени нахождения МНО (международное нормализованное отношение) в терапевтическом диапазоне. Пациенты контролировали общий анализ крови, креатинин и МНО (пациенты, принимающие варфарин) в поликлинике по месту прикрепления или в коммерческих лабораториях. Результаты передавались исследователю любым способом, удобным пациенту. При необходимости пациенты могли связаться с исследователем при помощи телефонного звонка, смс-сообщения или электронной почты. На протяжении всего периода наблюдения проводилась регистрация 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 проводилось на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации при участии Мирзаева К.Б., Бочкова П.О. и Рыжиковой К.В.

Определение ОРТ проводилось с использованием портативной тест-системы VerifyNow («Accumetrics», США) в течение 2 часов от взятия цельной венозной крови в вакуумные пробирки с цитратом аммония 3,2% объемом 2 мл с соблюдением температурного режима 2–25°C. Забор крови осуществлялся на 3–7 сутки от развития у пациента ОКС. Метод основан на оптическом выявлении тромбоцитарных агрегатов в цельной крови. В картридже, используемом для анализа, содержатся шарики, покрытые фибрином. Под воздействием АДФ на поверхности шариков происходит агрегация тромбоцитов. Полученные результаты ОРТ выражаются в условных

единицах – PRU (P2Y₁₂ reaction units). Для интерпретации результатов использовались, рекомендованные производителем пороговые значения ОПТ, максимальный – PRU=208, минимальный – PRU=95.

Количественное выявление ривароксабана в образцах плазмы крови определялось при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – tandemной масс-спектрометрии по установленной методике. Кровь набиралась в вакуумные пробирки объемом 6 мл с гепарином лития на 4–5 сутки от назначения ОАК перед приемом очередной дозы ривароксабана. Пробирки подвергались центрифугированию на 15 тысячах оборотов в минуту на протяжении 15 минут для получения плазмы. Полученная плазма аликвотировалась в пробирки типа эппендорф и замораживалась при температуре –60° С до момента проведения дальнейшего анализа. В работе использовались жидкостной хроматограф Agilent 1200, колонка Agilent Extend-C18, масс-спектрометр Agilent Triple Quad LC/MS 6410. Регистрацию спектров ривароксабана проводили в режиме множественных молекулярных реакций. На основании предыдущих исследований и данных рекомендаций EHRA, были обозначены пороговые значения C_{ss} min ривароксабана.

Для генотипирования применялась венозная кровь, взятая с вакуумные пробирки с этилендиаминтетраацетатом на 3–7 сутки после перенесенного ОКС. Пробирки с венозной кровью замораживались при температуре -60°С до проведения генотипирования. Определение носительства полиморфных маркеров генов ABCB1, CYP3A5*3, CYP3A4*22, CYP2C19*2, CYP2C19*3 и CYP2C19*17 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR).

Дополнительными вторичными точками являлись ОПТ к АДФ и C_{ss} min ривароксабана.

2.2 Критерии включения и невключения в исследование

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст старше 18 лет;
- наличие ИМ/НС в текущую госпитализацию;
- наличие фибрилляции предсердий неклапанного происхождения, документально зарегистрированной на электрокардиограмме (ЭКГ).

Критериями невключения в исследование являлись:

- 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 препаратов;
- нежелание пациента участвовать в исследовании.

2.3 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 ($M \pm SD$) или 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 t критерий Стьюдента; для качественных переменных – критерий χ^2 и двусторонний критерий Фишера (при низкой встречаемости явлений ≤ 10 в выборке); для сравнения более чем двух независимых групп использовались ANOVA или тест Краскела-Уоллиса. Метод логистической регрессии с процедурой пошагового исключения переменных для отбора наиболее информативных переменных. Для проверки соблюдения равновесия Хайди-Вайнберга использовался точный метод Фишера. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты первого раздела исследования

3.1.1 Результаты госпитального этапа

За весь период исследования диагноз ИМ и НС был подтвержден у 2206 пациентов, что составило 49,2% от всех госпитализированных с ОКС (N=4484). У оставшихся пациентов были выявлены заболевания опорно-двигательного аппарата, патология органов ЖКТ, различные нарушения ритма сердца, миокардиты, перикардиты и прочее.

3.1.1.1 Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1. Медиана возраста составила 67 [58;78] лет, 38,5% составляли женщины. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировали артериальную гипертензию, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), ожирение, анемию и сахарный диабет. Среди поступивших ИМ с подъемом сегмента ST зарегистрирован у 35,9% пациентов, ИМ без подъема сегмента ST – у 34,1%, НС наблюдалась у 30%. Догоспитальная остановка кровообращения зарегистрирована у 1,8% поступивших в стационар. Коронароангиография выполнена 85,0% госпитализированных, преимущественно с использованием лучевого доступа (84,4%), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполнено 69,3% поступивших. Госпитальная смертность составила 7,4%.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией

Показатель	Пациенты с ИМ/НС n=2206
Возраст, годы Me [25;75]	67 [58;78]
Мужчины/женщины, n (%)	1357/849; (61,5/38,5)
-ИМ с подъемом ST/ без подъема ST, n (%)	792/752 (35,9/34,1)
-Нестабильная стенокардия, n (%)	662 (30,0)
ЧКВ в текущую госпитализацию, n (%)	1529 (69,3)
-ТБКА, n (%)	51 (3,3)
-BMS/DES, n (%)	690/788 (45,1/51,5)
Доступ:	
-лучевой, n (%)	1583 (71,8)
-бедренный, n (%)	291 (13,2)
Оценка по шкале CRUSADE, баллы Me [25;75]	38 [28;50]
Оценка по шкале GRACE, баллы Me [25;75]	152 [129;177]
Острая сердечная недостаточность по KILLIP:	
- 1–2 класс, n (%)	1913/(86,7)
- 3–4 класс, n (%)	293/(13,3)
Сопутствующие и перенесенные заболевания:	
-Артериальная гипертензия, n (%)	1977(89,6)
-Ожирение, n (%)	690 (31,3)
-Сахарный диабет, n (%)	589 (26,7)
-Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	754 (34,2)
-Реваскуляризация коронарного русла, n (%)	421 (19,1)
-Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	340 (15,4)
-Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	260 (11,8)
-Системные тромбоэмболии, n (%)	86 (3,9)
-Периферический атеросклероз, n (%)	218 (9,9)
-Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	274 (12,4)
-Активный рак, n (%)	75 (3,4)
-Эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	86 (3,9)
-Значимые кровотечения, n (%)	99 (4,5)
-Анемия при выписке, n (%)	644 (29,2)
• легкой степени тяжести (129/119-110 г/дл), n (%)	375 (17,0)
• средней степени тяжести (109-80 г/дл), n (%)	240 (10,9)
• тяжелой степени (<80г/дл), n (%)	29 (1,3)
-Тромбоцитопения (<150*10 ⁹ /л), n (%)	93 (4,2)
-Тромбоцитоз (>450*10 ⁹ /л), n (%)	42 (1,9)

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией (продолжение)

Показатель	Пациенты с ИМ/НС n=2206
-Хроническая болезнь почек:	
• 3А стадии, n (%)	737 (33,4)
• 3Б–4 стадии, n (%)	532 (24,1)
• 5 стадии, n (%)	68 (3,1)
Продолжительность пребывания в стационаре, дни Me [25;75]	8 [6;10]

Me – медиана, [25;75] – квартильных размах; ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика; BMS (bare-metal stent) – стент без лекарственного покрытия; DES (drug-eluting stent) стент с лекарственным покрытием; Значимые кровотечения – кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью.

3.1.1.2 Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий

Распространенность ФП у пациентов с ОКС составила 22,0% (n=485). В таблице 2 отражена сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия ФП. Пациенты с ФП были старше, отличались по половому составу. У пациентов с ФП зарегистрирована большая госпитальная летальность, чаще встречались сопутствующие заболевания. Пациенты с ФП реже подвергались ЧКВ, число имплантированных стентов было также достоверно ниже. Риск кровотечений по шкале Crusade (приложение И) и риск смертельных исходов по шкале GRACE (приложение К) в группе пациентов с ФП был значительно выше. Тяжелая острая сердечная недостаточность (ОСН) встречалась чаще чем в группе ОКС без ФП, медиана продолжительности госпитализации была выше.

Таблица 2 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Синусовый ритм n=1721	ФП n=485	p
Возраст, годы Me [25;75]	65 [56;75]	75 [65;82]	<0,001
Мужчины/женщины, n (%)	1115/606; (64,8/35,2)	246/239; (50,7/49,3)	<0,001
-ИМ с подъемом ST, n (%)	646 (37,5)	149 (30,7)	0,006
-ИМ без подъема ST, n (%)	540 (31,4)	206 (42,5)	<0,001
-Нестабильная стенокардия, n (%)	535 (31,1)	130 (26,8)	0,079
ЧКВ:, n (%)	1226 (71,2)	301 (62,1)	<0,001
-ТБКА, n (%)	36 (2,1)	14 (2,9)	<0,299
-BMS, n (%)	542 (31,5)	148 (30,5)	<0,682
-DES, n (%)	648 (37,7)	143 (29,5)	<0,001
Количество стентов, Me [25;75]	1 [1;1]	1 [0;1]	<0,001
Острая сердечная недостаточность по KILLIP:			
- 1–2 класс, n (%)	1521 (88,4)	394 (81,2)	<0,001
- 3–4 класс, n (%)	200 (11,6)	91 (18,8)	<0,001
Госпитальная летальность, n (%)	108 (6,3)	56 (11,5)	<0,001
Продолжительность пребывания в стационаре, дни Me [25;75]	8 [6;9]	9 [7;12]	<0,001
Оценка по шкале CRUSADE, баллы Me [25;75]	36 [26;47] 146	46 [36;56] 170	<0,001 <0,001
Оценка по шкале GRACE, баллы Me [25;75]	[126;170]	[146;201]	
Сопутствующие и перенесенные заболевания:			
-Артериальная гипертензия, n (%)	1506 (87,5)	467 (96,3)	<0,001
-Ожирение, n (%)	506 (29,4)	180 (37,1)	0,002
-Сахарный диабет, n (%)	427 (24,8)	158 (32,6)	<0,001
-Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	523 (30,4)	225 (46,4)	<0,001
-Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, n (%)	296 (17,2)	123 (25,4)	<0,001
-Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	158 (9,2)	169 (34,8)	<0,001
-Периферический атеросклероз, n (%)	124 (7,2)	91 (18,8)	<0,001
-Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	158 (9,2)	96 (19,8)	<0,001

Таблица 2 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов (продолжение)

Показатель	Синусовый ритм n=1721	ФП n=485	p
-Системные тромбоэмболии, n (%)	41 (2,4)	43 (8,9)	<0,001
-Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	198 (11,5)	73 (15,1)	0,036
-Эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ, n (%)	34 (2,0)	48 (9,9)	<0,001
-Значимые кровотечения, n (%)	48 (2,8)	47 (9,7)	<0,001
-Активный рак, n (%)	60 (3,5)	15 (3,1)	0,673
-Анемия при выписке:, n (%)	437 (25,4)	201 (41,4)	<0,001
• легкой степени, n (%)	250 (14,5)	121 (24,9)	<0,001
• средней степени, n (%)	169 (9,9)	70 (14,4)	0,004
• тяжелой степени, n (%)	18 (1,0)	10 (2,1)	0,078
-Тромбоцитопения, n (%)	62 (3,6)	31 (6,4)	0,007
-Тромбоцитоз, n (%)	28 (1,6)	13 (2,7)	0,131
-Хроническая болезнь почек:			
• 3А стадии	583 (33,9)	154 (31,8)	0,382
• 3Б–4 стадии	347 (20,2)	176 (36,3)	<0,001
• 5 стадии	48 (2,8)	21 (4,3)	0,086
Фракция выброса ЛЖ,% Ме [25;75]	50 [44;58]	48 [41;56]	<0,001

Ме – медиана, [25;75] – квартильных размах; BMS (bare-metal stent) – стент без лекарственного покрытия; DES (drug-eluting stent) стент с лекарственным покрытием; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; Значимые кровотечения – кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; ТБКА – транслуминальная баллонная ангиопластика; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;

У 198 пациентов (40,8%) была пароксизмальная форма ФП, у 126 (26,0%) – постоянная ФП, 161 больной (33,2%) находился в стационаре с впервые зарегистрированной ФП, которая у 40 (10,1%) пациентов была выявлена на догоспитальном этапе, у 50 (11,9%) пациентов – в первые 48 часов, и у 45 (11,1%) – в сроки >48 часов от ИМ/НС (поздняя). В группе, впервые выявленной ФП 26 больных скончались, у 22 (16,3%) пациентов при выписке регистрировался ритм ФП. Пациенты с известными формами ФП были старше, им реже проводилось ЧКВ по сравнению с группой, впервые

выявленной ФП. У пациентов с известными формами ФП зарегистрирована меньшая госпитальная летальность, большее число сопутствующих заболеваний, чаще наблюдались высокие риски ТЭО и геморрагических осложнений (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов с разными формами ФП

Показатель	Известная ФП n=324	Впервые выявленная ФП n=161	p
Возраст, годы Me [25;75]	76 [66,75;82]	73 [62;82]	0,043
Мужчины/женщины, n (%)	160/164; (49,4/50,6)	86/75; (53,4/46,6)	0,403
-ИМ с подъемом ST, n (%)	75 (23,1)	75 (46,6)	<0,001
-ИМ без подъема ST, n (%)	143 (44,1)	63(39,1)	0,294
-Нестабильная стенокардия, n (%)	106 (32,7)	23 (14,3)	<0,001
-ЧКВ, n (%)	186 (57,4)	118 (73,3)	<0,001
Острая сердечная недостаточность по KILLIP:			
- 1–2 класс, n (%)	277 (85,5)	117 (72,7)	<0,001
- 3–4 класс, n (%)	47 (14,5)	44 (27,3)	<0,001
Госпитальная летальность, n (%)	30 (9,3)	26 (16,1)	0,025
Сопутствующие и перенесенные заболевания:, n (%)			
-Артериальная гипертензия	318 (98,1)	149 (92,5)	0,002
-Ожирение	137 (42,3)	48 (29,8)	0,008
-Сахарный диабет	109 (33,6)	49 (30,4)	0,478
-Постинфарктный кардиосклероз	173 (53,4)	52 (32,3)	<0,001
-Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе	95 (29,3)	28 (17,4)	0,004
-Хроническая сердечная недостаточность	138 (42,6)	31 (19,3)	<0,001
-Периферический атеросклероз	73 (22,5)	18 (11,2)	0,003
-Острое нарушение мозгового кровообращения	71 (21,9)	25 (15,5)	0,096
-Системные тромбоэмболии	26 (8,0)	17 (10,6)	0,355
-Эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ	34 (10,5)	14 (8,7)	0,532
-Значимые кровотечения	37 (11,4)	10 (6,4)	0,068
Анемия при выписке:	121 (37,3)	59 (36,6)	0,881
-легкой степени	72 (22,2)	28 (17,4)	0,235
-средней и тяжелой степени	49 (15,1)	31 (19,3)	0,212

Таблица 3 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов с разными формами ФП (продолжение)

Показатель	Известная ФП n=324	Впервые выявленная ФП n=161	p
Хроническая болезнь почек:			
-3А стадии	113 (34,9)	45 (28,0)	0,125
-3Б–5 стадий	123 (38,0)	69 (42,9)	0,299
Оценка по шкале CHAD ₂ DS ₂ VASc:			
1 балл (2 балла у женщин), n (%)	–	7 (4,3)	–
≥2 баллов (≥3 баллов у женщин), n (%)	324 (100,0)	154 (95,7)	<0,001
Оценка по шкале HAS-BLED:			
0–2 балла, n (%)	123 (38,0)	69 (42,9)	0,299
≥ 3 баллов, n (%)	201 (62,0)	92 (57,1)	0,299

Me – медиана, [25;75] – квартильных размах; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; Значимые кровотечения – кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;

3.1.1.3 Особенности назначения антитромботической терапии у пациентов с инфарктом миокарда/нестабильной стенокардией и фибрилляцией предсердий

Оценка назначения антитромботической терапии проводилась среди выписанных больных (n=429). Риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHAD₂DS₂VASc составил 5 [4;6] баллов. У 422 пациентов (98,4%) риск ТЭО составил более 2-х баллов (рисунок 7). У всех женщин было ≥3 баллов, у 214 (96,8%) мужчин – ≥2 баллов.

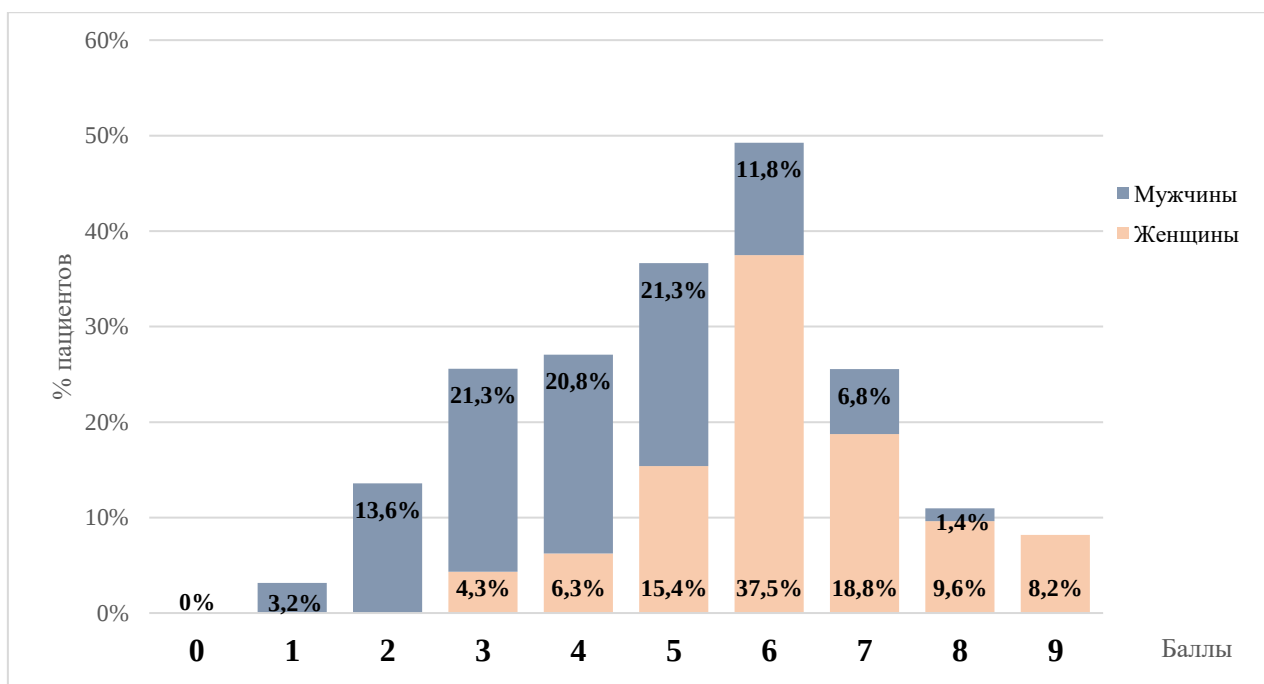


Рисунок 7 – Баллы по шкале CHA₂DS₂Vasc

Оценка по шкале HAS-BLED составила 3 [2;3] балла. Низкий риск кровотечений (0–2 балл) зарегистрирован у 185 (43,1%) пациентов (рисунок 8), высокий (≥ 3 баллов) – у 244 (56,9%) пациентов.

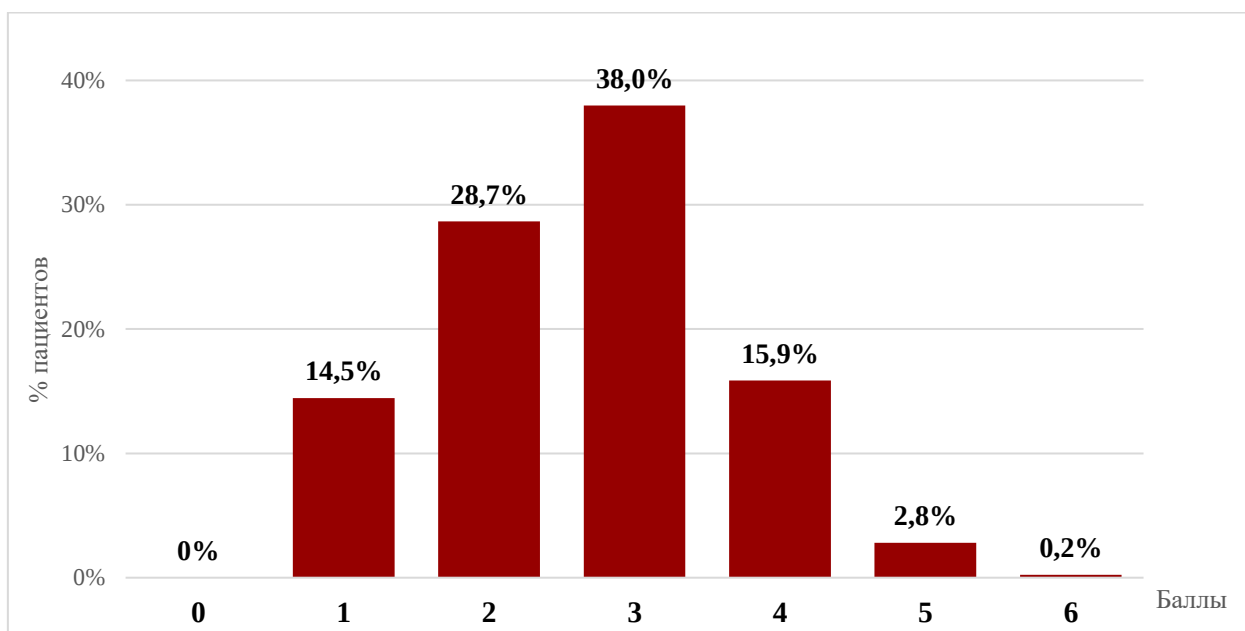


Рисунок 8 – Баллы по шкале HAS-BLED

Всего 369 (86,0%) пациентам была рекомендована антикоагулянтная терапия. Причина неназначения ОАК была указана в половине историй

болезни. ОАК назначили 281 (95,6%) пациенту с известной ФП и 88 (65,2%) пациентам с впервые выявленной ФП, $p < 0,001$.

Антикоагулянтная терапия была назначена 12 (92,3%) пациентам с догоспитально выявленной ФП, 10 (41,7%) пациентам, у которых ФП развилась в сроки до 48 часов от момента госпитализации, и 13 (68,4%) больным с поздней ФП, $p = 0,008$.

В 225 (60,9%) случаях назначался ривароксабан, в дозе 20 мг – 26 (7,0%) пациентам, в дозе 15 мг – 195 (52,8%) пациентам, в дозе 10 мг – 4 (1,1%) пациентам (рисунок 9). Дозу апиксабана 5 мг получили 25 больных (6,8%), 2,5 мг – 37 (10,0%) больных. Дабигатран в дозе 110 мг был использован у 32 (8,7%) пациентов, в дозе 150 мг – у 7 (1,9%) пациентов. Варфарин был назначен в 40 (10,8%) случаях, на момент выписки целевые значения МНО были достигнуты у 7 (28,0%) больных.

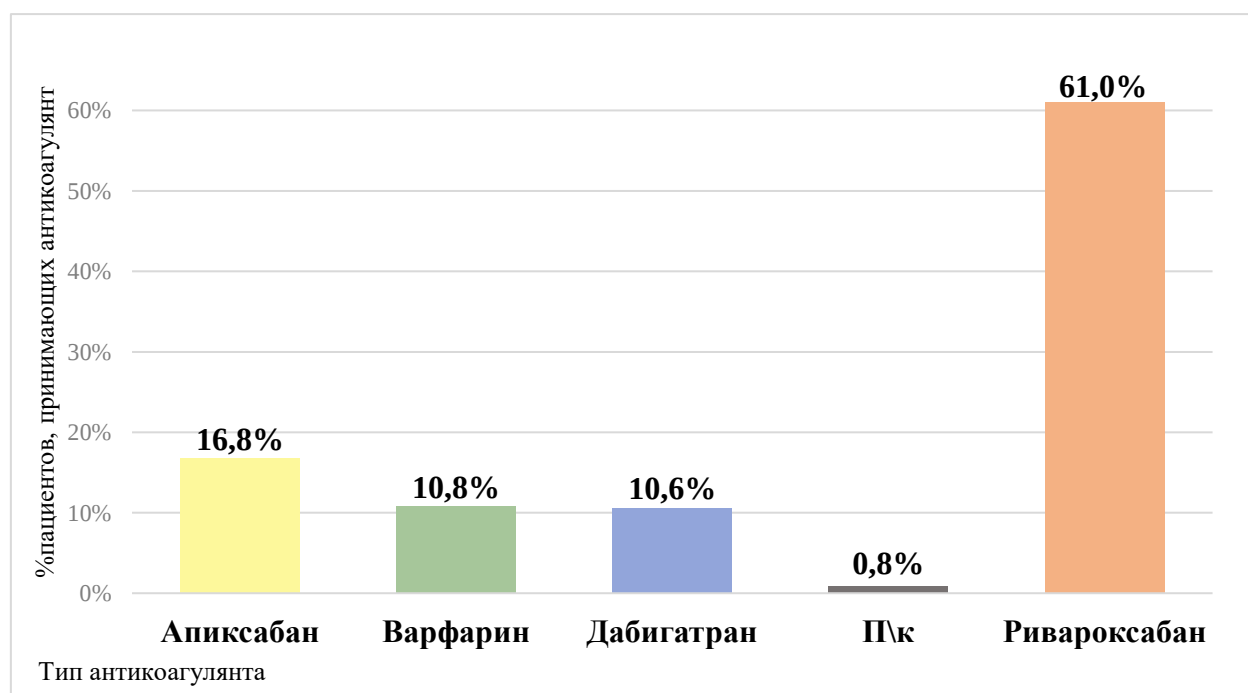


Рисунок 9 – Антикоагулянты, назначаемые пациентам с ИМ/НС и ФП
П/к – подкожные антикоагулянты

Подкожные антикоагулянты были рекомендованы 3 (0,8%) пациентам в связи с наличием хронической болезни почек (ХБП) 4 стадии и активного рака (оперативное лечение, химиотерапия, лучевая терапии в течение 6 месяцев до

момента исследования или недавно выявленное злокачественное новообразование).

В таблице 4 представлены данные по особенностям назначения АТТ в зависимости от проведения ЧКВ.

Таблица 4 – Тип антитромботической терапии в зависимости от проведения реваскуляризации

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

*Пациенты с массивным желудочно-кишечным кровотечением получали клопидогрел 150мг/сут

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ОАК – пероральный антикоагулянт; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

В рамках тройной терапии клопидогрел был назначен 228 (100%) пациентам. При назначении двойной терапии клопидогрел был рекомендован 131 (97,8%) пациенту, АСК – 3 (2,2%) пациентам. В случае приема ДАТТ клопидогрел был использован у 26 (45,6%) больных, тикагрелол – у 31 (54,4%) больного. В 4 (11,1%) случаях ДАТТ была рекомендована на период 36 месяцев, что было обусловлено проведенным ЧКВ на стволе левой коронарной артерии или многососудистым поражением коронарного русла и невозможностью проведения реваскуляризации. Тройная терапия в 168 (73,7%) случаях была рекомендована на срок 1 месяц (таблица 5).

Таблица 5 – Продолжительность комбинированной антитромботической терапии

Продолжительность АТТ, месяцы (n,%)	Тройная терапия, n=228		Двойная терапия, n=135	
	ЧКВ (n=164)	Без ЧКВ (n=64)	ЧКВ (n=53)	Без ЧКВ (n=82)
1	111 (67,7)	57(89,0)	1 (1,9)	8 (9,6)
3	21 (12,8)	1 (1,6)	–	2 (2,4)
6	23 (14,0)	5 (7,8)	1 (1,9)	1 (1,2)
12	7 (4,3)	–	48 (90,6)	66 (80,5)
Не определена	2 (1,2)	1 (1,6)	3 (5,6)	5 (6,1)

АТТ – антитромбоцитарная терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Объем антитромботической терапии после ЧКВ определялся не только риском кровотечения по шкале HAS-BLED, но и осложнениями текущей госпитализации (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика пациентов, перенесших ЧКВ

Показатель	Двойная терапия, n=53	Тройная терапия, n=164	p
Возраст, годы Me [25;75]	77,0 [67;84]	71 [64; 79]	0,015
Мужчины/женщины, n (%)	31/22 (58,5/41,5)	90/74 (54,9;45,1)	0,645
-ИМ с подъемом ST, n (%)	21 (39,6)	64 (39,0)	0,938
-ИМ без подъема ST, n (%)	23 (43,4)	66 (40,2)	0,685
-Нестабильная стенокардия, n (%)	10 (18,9)	34 (20,7)	0,769
-ТБКА, n (%)	4 (7,5)	7 (4,3)	0,558
-BMS/DES, n (%)	13/36 (24,5/67,9)	97/60 (59,1/36,6)	<0,001
Осложнения текущей госпитализации:			
-повторный ИМ, n (%)	4 (7,5)	2 (1,2)	0,05
-тромбоэмболические осложнения, n (%)	3 (5,7)	1 (0,6)	0,074
-инфекционные процессы, n (%)	6 (11,3)	4 (2,4)	0,022
-любые кровотечения, n (%)	7 (13,2)	4 (2,4)	0,007
-гемодиализ, n (%)	5 (9,4)	1 (0,6)	0,004
Острая сердечная недостаточность по Killip:			
• 1-2 класс, n (%)	41 (77,4)	148 (90,2)	0,015
• 3-4 класс, n (%)	12 (22,6)	16 (9,8)	0,015
≥3 баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc, n (%)	48 (90,6)	149 (90,9)	0,939
≥3 баллов по шкале HAS-BLED, n (%)	36 (67,9)	81 (49,4)	0,020

Таблица 6 – Характеристика пациентов, перенесших ЧКВ (продолжение)

Показатель	Двойная терапия (n=53)	Тройная терапия (n=164)	p
Оценка по шкале GRACE, баллы Ме [25;75]	176 [153;209]	167 [144;190]	0,036
Оценка по шкале CRUSADE, баллы Ме [25;75]	47 [36;58]	44 [34;53]	0,263
Сопутствующие и перенесенные заболевания:, n (%)			
-Сахарный диабет	22 (41,5)	55 (33,5)	0,292
-Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (15,1)	30 (18,3)	0,681
-Эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта	6 (11,3)	18 (11,0)	1,00
- Значимые кровотечения в анамнезе	7 (13,2)	16 (9,8)	0,452
- Активный рак	3 (5,7)	3 (1,8)	0,158
-Анемия при выписке:	27 (50,9)	46 (28,0)	0,002
• легкой степени тяжести	14 (26,4)	29 (17,7)	0,166
• средней и тяжелой степеней	13 (24,5)	17 (10,4)	0,009
-Хроническая болезнь почек:			
• 3А-3Б стадий	32 (60,4)	99 (60,4)	0,999
• 4-5 стадий	9 (17,0)	14 (8,5)	0,120
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	10 [9;14]	9 [7;12]	0,004

BMS (bare-metal stent) – стент без лекарственного покрытия; DES (drug-eluting stent) стент с лекарственным покрытием; Ме – медиана, [25;75] – квартильных размах; Значимые кровотечения – кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью; ИМ – инфаркт миокарда; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;

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 степени тяжести, а также чаще имели высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED.

У пациентов, которым ЧКВ не было проведено, различий не найдено, за исключением большей продолжительности пребывания в стационар группы двойной терапии (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика пациентов, не подвергшихся ЧКВ

Показатель	Двойная терапия (n=82)	Тройная терапия (n=64)	p
Возраст, годы Me [25;75]	79 [70,25;85,75]	74,5 [67;83,25]	0,202
Мужчины/женщины, n (%)	33/49 (40,2/59,8)	26/38 (40,6/59,4)	0,963
-ИМ с подъемом ST, n (%)	5 (6,1)	1 (1,6)	0,171
-ИМ без подъема ST, n (%)	37 (43,9)	31 (48,4)	0,585
-Нестабильная стенокардия, n (%)	42 (51,2)	32 (50,0)	0,884
≥3 баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc, n (%)	79 (96,3)	63 (98,4)	0,441
≥3 баллов по шкале HAS-BLED, n (%)	51 (62,2)	44 (68,8)	0,410
Острая сердечная недостаточность по Killip:			
• 1-2 класс, n (%)	76 (92,7)	59 (92,2)	0,910
• 3-4 класс, n (%)	6 (7,3)	5 (7,8)	0,910
Оценка по шкале GRACE, баллы M±SD	169±31,9	162±34,1	0,176
Оценка по шкале CRUSADE, баллы M±SD	46,8±14,4	44,9±14,0	0,419
Сопутствующие и перенесенные заболевания:			
-Сахарный диабет, n (%)	24 (29,3)	23 (35,9)	0,392
-Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	15 (18,3)	8 (12,5)	0,340
-Эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	8 (9,8)	4 (6,3)	0,444
- Значимые кровотечения в анамнезе, n (%)	7 (8,5)	4 (6,3)	0,603
- Активный рак, n (%)	2 (2,4)	1 (1,6)	0,711
-Анемия при выписке:, n (%)	32 (39,0)	20 (31,3)	0,330
• легкой степени тяжести, n (%)	17 (20,7)	15 (23,4)	0,695
• средней и тяжелой степеней, n (%)	15 (18,3)	5 (7,8)	0,068
-Хроническая болезнь почек:			
• 3А–3Б стадий, n (%)	53 (64,6)	34 (54,0)	0,194
• 4–5 стадий, n (%)	9 (11,0)	8 (12,5)	0,776
Продолжительность пребывания в стационаре, дни Me [25;75]	10 [8;13]	8 [6;9]	0,015

Me – медиана, [25;75] – квартильных размах; Значимые кровотечения – кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью; ИМ – инфаркт миокарда;

3.1.1.4 Предикторы выбора режима антитромботической терапии

Для оценки влияния различных факторов на вероятность назначения тройной терапии был выполнен однофакторный анализ, в который включили следующие переменные: ХБП, анемия, артериальная гипертензия, возраст, пол, ожирение, проведение ЧКВ, ОЧН, балльные оценки по шкалам HAS-BLED, CHA₂DS₂VASc, сахарный диабет, ХОБЛ, ХСН, ОНМК, ПИКС, реваскуляризация миокарда в анамнезе, ФВ ЛЖ, тип ОКС. По результатам отмечено, что вероятность назначения тройной терапии увеличивалась при выполненном ЧКВ в 4 раза (ДИ (доверительный интервал) 95%: 2,53–6,22); снижалась на 4% с увеличением возраста (ДИ 95%: 0,94–0,98), на 48% при наличии анемии (ДИ 95%: 0,34–0,82), на 3% при сниженной ФВ ЛЖ (ДИ 95%: 0,95–0,99), на 20% при ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED (ДИ 95%: 0,65–0,99), на 7% при увеличении продолжительности пребывания в стационар (ДИ 95%: 0,89–0,98), на 36% при наличии у пациента НС (ДИ 95%: 0,41–0,99).

При многофакторном анализе сохранялось влияние следующих факторов: вероятность назначения тройной терапии повышалась при проведении ЧКВ (ОШ (отношение шансов) =5,14; ДИ 95%: 2,83 до 9,33), уменьшалась при сниженной ФВ ЛЖ (ОШ=0,96; ДИ 95% от 0,94 до 0,99), высоком риске (≥ 3 баллов) кровотечений по шкале HAS-BLED (ОШ=0,53; ДИ 95% от 0,29 до 0,96) и анемии средней и тяжелой степеней тяжести (ОШ=0,48; ДИ 95%: 0,24–0,93).

3.1.2 Результаты амбулаторного этапа

3.1.2.1 Характеристика пациентов, включенных в проспективную часть исследования

Из 485 пациентов с ФП и ОКС годовое наблюдение закончили 207 пациентов. Критерии невключения выявили у 61 пациента, 140 пациентов отказались от участия в исследовании, 21 наблюдаемых выбыли из исследования, 56 пациентов умерли в стационаре.

Клинико-демографические данные пациентов, включенных в исследование отображены в таблице 8.

Таблица 8 – Клинико-демографические данные пациентов

Показатель	Включенные в исследование, n=228
Возраст, годы Me [25;75]	73 [64;81]
Мужчины/женщины, n (%)	124/104 (54,4/45,6)
-ИМ с подъемом ST/ ИМ без подъема ST, n (%)	73/100 (32,0/43,9)
-Нестабильная стенокардия, n (%)	55 (24,1)
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	150 (65,8)
Фибрилляция предсердий:	
• пароксизмальная/постоянная, n (%)	103/62 (45,2/27,2)
• впервые выявленная, n (%)	63 (27,6)
Оценка по шкале CHAD ₂ DS ₂ VASc:	
• 1 балл (2 балла у женщин), n (%)	2 (0,9)
• ≥2 баллов (≥3 баллов у женщин), n (%)	226 (99,1)
Оценка по шкале HAS-BLED:	
• 0-2 балла, n (%)	97 (42,5)
• ≥ 3 баллов, n (%)	131 (57,5)
Сопутствующие и перенесенные заболевания:	
-Артериальная гипертензия, n (%)	220 (96,5)
-Сахарный диабет, n (%)	76 (33,3)
-Ожирение, n (%)	99 (43,4)
-Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	100 (43,9)
-Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	72 (31,6)
-Периферический атеросклероз, n (%)	53 (23,3)
-Острое нарушение мозгового кровообращение/Системные тромбоэмболии, n (%)	53 (23,3)

Таблица 8 – Клинико-демографические данные пациентов (продолжение)

Показатель	Включенные в исследование, n=228
-Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	42 (18,4)
-Эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	21 (9,2)
-Значимые кровотечения, n (%)	26 (11,4)
-Анемия при выписке, n (%)	78 (34,2)
-Хроническая болезнь почек 3Б–4 стадий, n (%)	58 (25,4)

Me – медиана, [25;75] – квартильных размах; Значимые кровотечения – кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью; ИМ – инфаркт миокарда;

Из 207 пациентов 124 (59,9%) принимали тройную терапию, 60 (29,0%) – двойную терапию, 23 (11,1%) пациентам лечащими врачами в стационаре была рекомендована ДАТТ. Клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от типа АТТ отражены в таблице 9.

Таблица 9 – Клинико-демографические данные пациентов в зависимости от типа анти тромботической терапии

Показатель	ДАТТ, n=23	Двойная терапия, n=60	Тройная терапия, n=124
Возраст, лет Me [25;75]	69 [59;78]	77 [66,25;85,75]	73 [65;80,75]
Мужчины/женщины, n (%)	17/6; (73,9/26,1)	31/29; (51,7/48,3)	61/63; (49,2/50,2)
-ИМ с подъемом, n (%)	18 (78,3)	14 (23,3)	34 (27,4)
-ИМ без подъема, n (%)	3 (13,0)	36 (60,0)	57(46,0)
-Нестабильная стенокардия, n (%)	1 (8,7)	12 (20,0)	32 (25,8)
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	21 (91,3)	25 (41,7)	92 (74,2)
Острая сердечная недостаточность по Killip:			
• 1-2 класс, n (%)	17 (73,9)	52 (86,7)	117 (94,4)
• 3-4 класс, n (%)	6 (26,1)	8 (13,3)	7 (5,6)
Оценка по шкале CRUSADE, баллы Me [25;75]	42 [32;49]	46,5 [35;57]	43 [33;54]
Оценка по шкале GRACE, баллы Me [25;75]	168 [142;199]	180 [156;202]	165 [144;189]

Таблица 9 – Клинико-демографические данные пациентов в зависимости от типа антитромботической терапии (продолжение)

Показатель	ДАТТ, n=23	Двойная терапия, n=60	Тройная терапия, n=124
Сопутствующие и перенесенные заболевания, n (%):			
-Постинфарктный кардиосклероз	4 (17,4)	26 (43,3)	60 (48,4)
-Ожирение	5 (21,7)	24 (40,0)	58 (46,8)
-Артериальная гипертензия	20 (87,0)	58 (96,7)	122 (98,4)
-Хроническая сердечная недостаточность	3 (13,0)	22 (36,7)	39 (31,5)
-Тромбоэмболические события	1 (4,3)	19 (31,7)	31 (25,0)
-Сахарный диабет	7 (30,4)	22 (36,7)	37 (29,8)
-Периферический атеросклероз	2 (8,7)	16 (26,7)	34 (27,4)
-Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (4,3)	15 (25,0)	21 (16,9)
-Активный рак	1 (4,3)	3 (5,0)	2 (1,6)
-Эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта	1 (4,3)	6 (10,0)	12 (9,7)
-Значимые кровотечения	2 (8,7)	8 (13,3)	15 (12,1)
-Анемия при выписке	5 (21,7)	29 (48,3)	372 (9,8)
-Хроническая болезнь почек 3А-4 стадии	12 (52,2)	42 (70,0)	77 (62,1)
Продолжительность пребывания в стационаре, дни; Ме [25;75]	10 [8;12]	11,5 [9;13,75]	9 [7;11]

Ме – медиана, [25;75] – квартильных размах; Значимые кровотечения – кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью; ИМ – инфаркт миокарда;

Причиной назначения ДАТТ чаще всего служили единственный впервые зарегистрированный пароксизм ФП или большое/ клинически значимое кровотечение, развившееся в период пребывания в стационаре. На срок 1 месяц тройная терапия была назначена 88 (70,9%) пациентам. В течение 3 месяцев тройную терапию принимали 14 (11,3%) пациентов, 6 месяцев – 18 (14,5%) пациентов. В 4 (3,2%) случаях прием антикоагулянта и двух антиагрегантов был рекомендован на срок 12 месяцев. Медиана срока приема тройной терапии составила 1 месяц [1;3].

В составе комбинированной терапии «антикоагулянт плюс антиагрегант/-ты» в 183 (99,5%) случаях был рекомендован клопидогрел, в 1 (0,5%) случае – АСК. Тикагрелор назначался только в составе ДАТТ, 14 (60,9%) пациентам.

Наиболее часто в составе двойной и тройной терапий пациентам был рекомендован ривароксабан – в 129 (70,1%) случаях. Дозу 20 мг принимали 13 (6,3%) пациентов, дозу 15 мг – 112 (54,1%) пациентов, дозу 10 мг – 4 (1,9%) пациентов. Прием апиксабана был рекомендован 22 (12,0%) больным. В 5 (2,7%) случаях апиксабан был назначен в дозе 5 мг дважды в день, в 17 (8,2%) случаях – в сниженной дозе, 2,5 мг дважды в день. Дабигатран был рекомендован 17 (9,2%) пациентам, 4 (1,9%) больных принимали дозу 150 мг 2 раза в день, 13 (6,3%) больных – дозу 110 мг 2 раза в день. Адекватность назначенных врачами стационаров доз ПОАК отражена в таблице 10. Один (0,5%) пациент получал эноксипарин. Варфарин был рекомендован 15 (7,2%) пациентам, на момент выписки у 4 (26,7%) пациентов МНО находилось в пределах целевых значений.

Таблица 10 – Адекватность доз ПОАК

	Дозы прямых пероральных антикоагулянтов						
	Ривароксабан, n=129			Апиксабан, n=22		Дабигатран, n=17	
	20мг n=13	15мг n=112	10мг n=4	5мг n=5	2,5мг n=17	150мг n=4	110мг n=13
Адекватные инструкции по применению, n (%)	0	68 (60,7)	4 (100)	4 (80,0)	7 (41,2)	3 (75,0)	13 (100,0)
Адекватные рекомендациям ESC, n (%)	9 (69,2)	65 (58,0)	0	4 (80,0)	7 (41,2)	1 (25,0)	8 (61,5)

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

Среди впервые выявленной ФП 35 (62,5) пациентов получили комбинированную антитромботическую терапию, 21 (37,5) пациенту была рекомендована ДАТТ. Характеристика пациентов с впервые выявленной ФП представлена в таблице 11. У 5 больных при выписке регистрировался ритм ФП.

Таблица 11 – Клинико-демографические данные пациентов с впервые выявленной ФП

Показатель	Ранняя ФП, n=37	Поздняя ФП, n=19	p
Возраст ≥ 75 лет, n (%)	12 (32,4)	8 (42,1)	0,474
Мужчины/женщины, n (%)	23/14 (62,2/37,8)	11/8 (57,9/42,21)	0,757
Острая сердечная недостаточность по Killip:			
• 1-2 класс, n (%)	30 (81,1)	16 (84,2)	1,0
• 3-4 класс, n (%)	7 (18,9)	3 (15,8)	1,0
Сопутствующие и перенесенные заболевания, n (%):			
-Постинфарктный кардиосклероз	7 (18,9)	8 (42,1)	0,06
-Ожирение	12 (32,4)	4 (21,1)	0,37
-Хроническая сердечная недостаточность	7 (18,9)	3 (15,8)	0,77
-Тромбоэмболические события	2 (5,4)	1 (5,3)	0,98
-Сахарный диабет	8 (21,6)	4 (21,1)	0,96
-Периферический атеросклероз	5 (13,5)	3 (15,8)	0,82
-Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (18,9)	5 (26,3)	0,52
-Активный рак	2 (5,4)	2 (10,5)	0,48
-Эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта	1 (2,7)	1 (5,3)	0,63
-Значимые кровотечения	1 (2,7)	2 (10,5)	0,22
-Анемия при выписке	11 (29,7)	9 (47,4)	0,19
-Хроническая болезнь почек 3Б-4 стадии	9 (24,3)	7 (36,8)	0,33

ФП – фибрилляция предсердий.

3.1.2.2 Приверженность к медикаментозной терапии

В ходе наблюдения показатель TTR (время нахождение МНО в пределах целевого диапазона) у пациентов, принимающих варфарин, составил 61,4%.

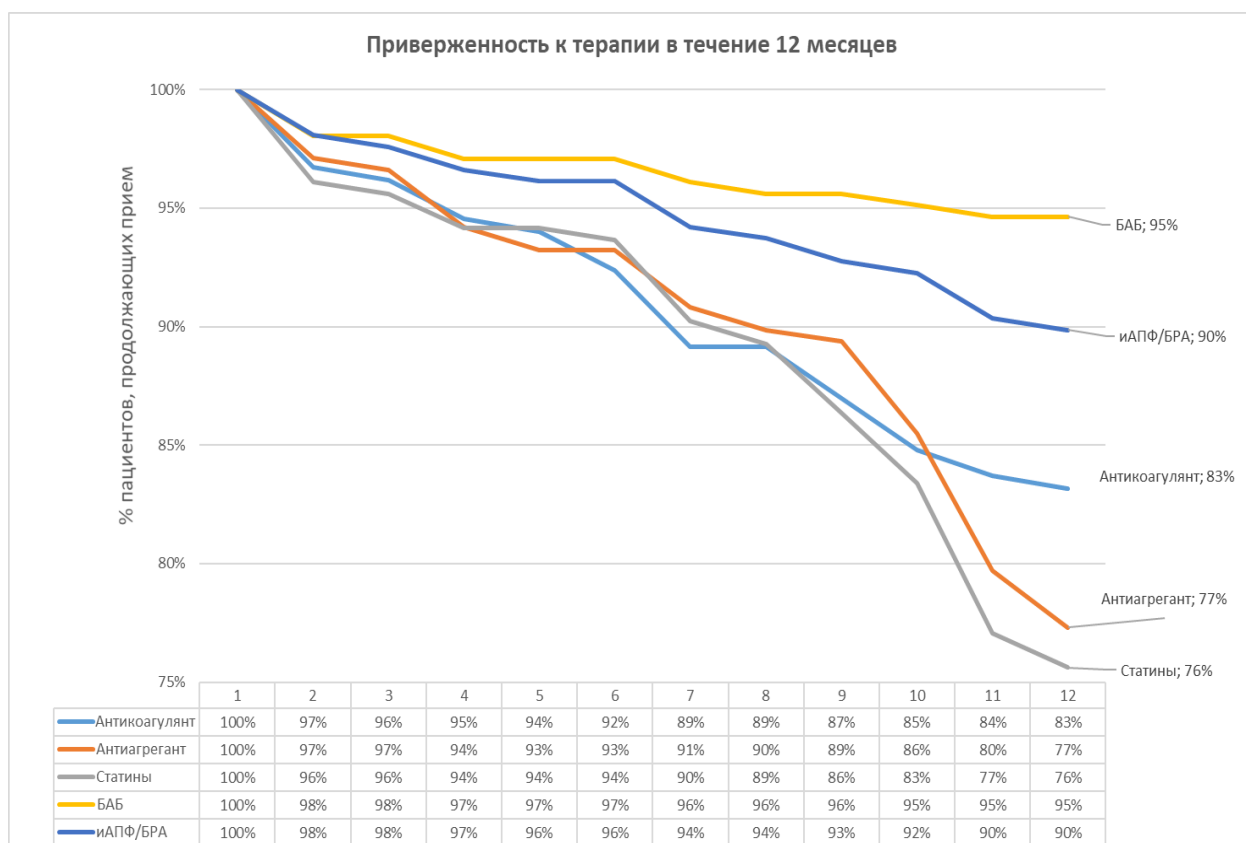


Рисунок 10 – Приверженность к терапии

На рисунке 10 отражена приверженность к терапии основными классами препаратов в течение 12 месяцев. Прием статинов прекратили 27,1% пациентов. Ингибиторы АПФ/сартаны перестали принимать 14,2% наблюдаемых. Прием β -блокаторов отменили 9,3% пациентов. Ранее 12 месяцев прекратили терапию одним или двумя антиагрегантами 26,1% пациентов из группы ДАТТ.

В группе тройной терапии антикоагулянт прекратили принимать 17 (13,7%) пациентов, двойной терапии – 14 (23,3%) пациентов, $p=0,1$. Преждевременно антиагрегант/антиагреганты отменили 23 (18,6%) больных из группы тройной терапии и 19 (31,7%) – из группы двойной терапии, $p=0,047$.

Среди впервые выявленной ФП отменили прием антикоагулянта 32 (55,2%) пациента, среди известной – 22 (14,8%) пациента, $p<0,001$. Ранее срока прием антиагрегантной терапии прекратили 15 (25,9%) наблюдаемых с

впервые выявленной ФП, 32 (21,5%) наблюдаемых с известными формами ФП, $p=0,5$.

Пациенты после ЧКВ отменили прием антикоагулянтов в 42 (30,4%) случаях, получившие консервативную терапию – в 12 (17,4) случаях, $p=0,04$. Антиагрегантную терапию отменили 30 (21,7%) больных, перенесших инвазивное лечение, и 17 (24,6%) больных, получавших медикаментозную терапию.

3.1.2.3 Геморрагические осложнения

Пациенты с низкой приверженностью к антитромботической терапии не исключались из анализа. За период наблюдения 12 месяцев у 79 пациентов (38,2%) из 207 были зарегистрированы геморрагические осложнения. Большие кровотечения по шкале TIMI отмечены у 10 пациентов (4,8%), малые – у 13 (6,3), требующие медицинского внимания – у 14 (6,8%). Достоверных различий по кровотечениям между группами двойной и тройной терапии не выявлено. Среди пациентов, находящихся на ДАТТ, было зарегистрировано 5 эпизодов кровотечений (21,7%), из которых 2 (8,7%) были классифицированы как малые. Достоверных различий по большим и клинически значимым кровотечениям между группами двойной и тройной терапии не выявлено (таблица 12). Фатальных кровотечений не зарегистрировано.

Таблица 12 – Первичная конечная точка

Кровотечения	Тройная терапия, n=124	Двойная терапия, n=60	ОШ, 95% ДИ	p	Всего, n=207
по шкале ISTH					
Большие, n (%)	21 (16,9)	12 (20,0)	1,23; 0,56 – 2,7	0,61	35 (16,9)
Клинически значимые, n (%)	9 (7,3)	1 (1,7)	0,22; 0,03 – 1,75	0,12	10 (4,8)
Большие и клинически значимые, n (%)	30 (24,2)	13 (21,7)	1,15; 0,55 – 2,42	0,71	45 (21,7)
по шкале BARC					
Большие, n (%)	9 (7,3)	8 (13,3)	1,97; 0,72 – 5,38	0,18	21 (10,1)
Клинически значимые, n (%)	13 (10,5)	4 (6,7)	0,61; 0,19 – 1,96	0,40	17 (8,2)
Большие и клинически значимые, n (%)	28 (22,6)	12 (20,0)	0,86; 0,39 – 1,89	0,71	38 (18,4)
по шкале TIMI					
Большие, n (%)	4 (3,2)	6 (10,0)	0,3; 0,08 – 1,11	0,06	10 (4,8)
Малые, n (%)	9 (7,3)	2 (3,3)	0,44; 0,09 – 2,11	0,29	13 (6,3)
Требующие медицинского внимания, n (%)	10 (8,1)	4 (6,7)	0,81; 0,25 – 2,71	0,74	14 (6,8)
Большие, малые и требующие медицинского внимания, n (%)	23 (18,5)	12 (20,0)	0,91; 0,42 – 1,98	0,81	37 (17,9)

Наибольшая частота геморрагических осложнений зарегистрирована в первые 4 месяца антитромботической терапии (рисунок 11).

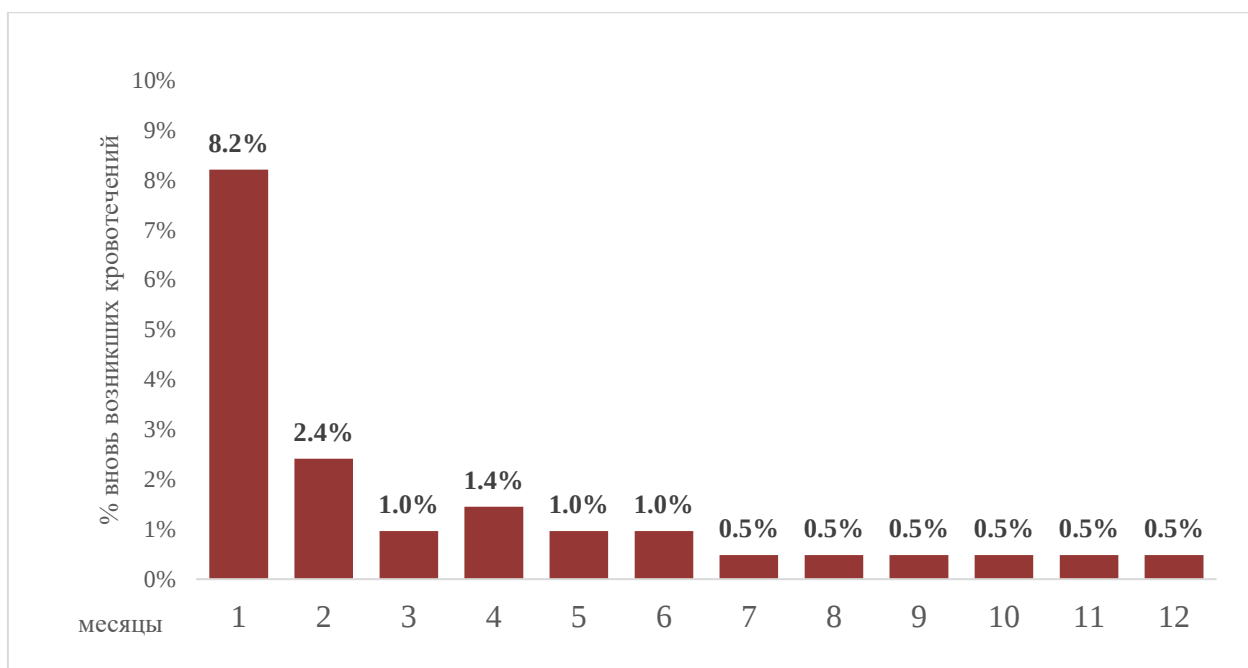


Рисунок 11 – Большие, малые и требующие медицинского внимания кровотечения по шкале TIMI

Наиболее часто среди больших кровотечений регистрировались желудочно-кишечные и легочные (таблица 13).

Таблица 13 – Локализация кровотечения

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)

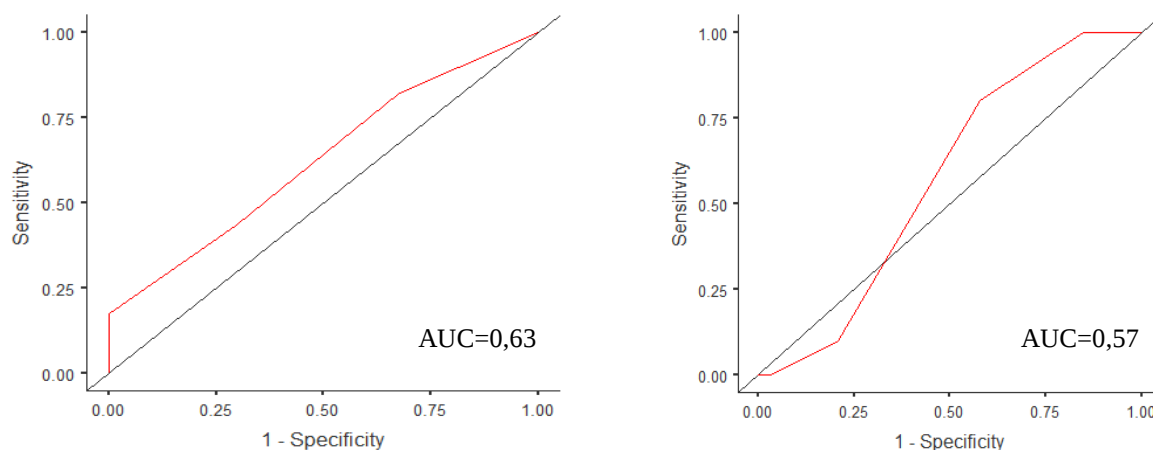
Среди пациентов с известной ФП геморрагические осложнения по шкале TIMI зарегистрированы у 25 (16,8%) больных, с впервые выявленной – у 12 (20,1%) больных, $p=0,51$. При ранней впервые выявленной ФП частота кровотечений составила 21,6%, при поздней – 15,8%, $p=0,60$.

Геморрагические осложнения по шкале TIMI выявлены у 29 (21,0) пациентов, перенесших инвазивное лечение, и у 8 (11,6) больных, получивших консервативную терапию, $p=0,12$.

Для оценки влияния различных факторов на развитие кровотечений был выполнен однофакторный анализ, в который были включены следующие переменные: возраст, пол, периферический атеросклероз, ХОБЛ, сахарный диабет, активный рак, анемия легкой и средней степеней тяжести при выписке, эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ (по данным ЭГДС), значимые кровотечения в анамнезе, хроническая болезнь почек 4 и 3Б стадий, ХСН, ФВ ЛЖ, HAS-BLED, а также тип АТТ и продолжительность приема комбинированной АТТ. По результатам отмечено, что вероятность значимых кровотечений повышалась в зависимости от возраста, наличия сахарного диабета, числа баллов по шкале HAS-BLED, большой длительности госпитализации, при значимых кровотечениях в анамнезе и при продолжении приема комбинированной АТТ в течение 4 месяцев.

При многофакторном анализе выявлено, что вероятность больших, малых и требующих медицинского внимания кровотечений по шкале TIMI достоверно повышалась при возрасте более 75 лет (ОШ=3,16; 95% ДИ: 1,37–7,30), при значимых кровотечениях в анамнезе (ОШ=3,29; 95% ДИ: 1,47–10,47) и при приеме комбинированной АТТ в течение 4 месяцев (ОШ=7,7; 95% ДИ: 2,29–25,87).

Шкала HAS-BLED обладает достаточно низкой прогностической ценностью относительно больших, малых и требующих медицинского вниманий кровотечений по шкале TIMI (рисунок 12).



Большие, малые и требующие
медицинского внимания кровотечения

Большие кровотечения

Рисунок 12 – Прогностическая значимость шкалы HAS-BLED

3.1.2.4 Ишемические осложнения

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 пациентов (1,4%). Перенесли нефатальные тромбоэмболические события 5 пациентов (2,4%). Различий по комбинированной конечной точке между группами двойной и тройной терапий не отмечено (таблица 14). Среди пациентов на ДАТТ зарегистрировано 2 (8,7%) смерти от сердечно-сосудистых причин и 3 (13,0%) эпизода нефатального ИМ.

Таблица 14 – Комбинированная вторичная конечная точка

	Двойная терапия, n=60	Тройная терапия, n=124	ОШ, 95% ДИ	p	Всего, n=207
Комбинированная конечная точка, n (%)	11 (18,3)	25 (20,2)	1,12; 0,51 – 2,47	0,77	41 (19,8)
•Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	5 (8,3)	14 (11,3)	1,40; 0,48 – 4,09	0,62	21 (10,1)
•Нефатальные тромбоэмболических осложнений, n (%)	2 (3,3)	3 (2,4)	0,72; 0,12 – 4,42	0,66	5 (2,4)
•Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	5 (8,3)	11 (8,9)	1,07; 0,36 – 3,23	0,90	19 (9,2)
•Тромбоз стента, n (%)	–	2 (1,6)	2,47; 0,12 – 52,2	1,0	3 (1,4)

ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов

У пациентов с низкой приверженностью к антикоагулянтам нефатальные ТЭО развились в 3 (2,0%) случаях, у пациентов с высокой приверженностью – в 2 (6,4%) случаях, $p=0,034$. Нефатальный ИМ зарегистрирован у 6 (14,3%) больных с низкой приверженностью к антиагрегантной терапией, у 10 (7,0%) больных с высокой приверженностью, $p=0,21$. У 17 (11,8%) наблюдаемых, комплаентных к антитромботической терапии, развилась сердечно-сосудистая смерть и 2 (4,8%) наблюдаемых, преждевременно отменивших антитромботическую терапию, $p=0,25$.

Среди пациентов с известной ФП комбинированная вторичная конечная точка зарегистрирована у 33 (22,1%) больных, с впервые выявленной ФП – у 8 (13,8%) больных (таблица 15). В течение 12 месяцев у 13 (23,2%) пациентов с впервые выявленной ФП были зарегистрированы повторные пароксизмы ФП. Повторные эпизоды были выявлены у 8 (21,6%) пациентов с ранней ФП и 5 (26,3%) больных с поздней ФП, $p=0,69$.

Таблица 15 – Комбинированная вторичная конечная точка в зависимости от вида ФП

	Впервые выявленная ФП, n=58	Известная ФП, n=149	ОШ, 95% ДИ	p
Комбинированная конечная точка, n (%)	8 (13,8)	33 (22,1)	0,56; 0,24 – 1,3	0,24
•Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	5 (8,6)	16 (10,7)	0,78; 0,27 – 2,25	0,8
•Нефатальные тромбоэмболических осложнений, n (%)	–	5 (3,4)	0,23; 0,01 – 4,13	0,33
•Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	3 (5,2)	16 (10,7)	0,45; 0,13 – 1,62	0,29
•Тромбоз стента, n (%)	1 (1,7)	2(1,3)	1,29; 0,12 – 14,5	1,0

ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов

У 3 (8,1%) больных с ранней ФП и у 4 (21,1%) больных с поздней ФП зарегистрирована комбинированная вторичная конечная точка.

Комбинированная вторичная конечная точка выявлена у 26 (18,8) пациентов, перенесших инвазивное лечение, и у 15 (21,7) больных, получивших консервативную терапию, $p=0,62$.

3.2 Результаты второго раздела исследования

Фармакодинамические, фармакокинетические и фармакогенетические параметры были оценены у 100 пациентов с ФП и ИМ/НС, принимающих ривароксабан в составе комбинированной АТТ.

3.2.1 Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан

Медиана возраста данной группы составила 74 года [64;81], 26% перенесли ИМ с подъемом ST, 51% - без подъема ST, у 23% наблюдалась НС. Наиболее часто в данной группе регистрировались АГ, ожирение и ПИКС (таблица 16).

Таблица 16 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ФП и ОКС, принимающие ривароксабан; n=100
Возраст, лет; Me [25;75]	74 [64;81]
Мужчины/женщины, n (%)	56/44; (56,0/44,0)
-ИМ с подъемом ST/ИМ без подъема ST, n (%)	26/51 (26,0/51,0)
-нестабильная стенокардия, n (%)	23 (23,0)
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	71 (71,0)
-BMS/DES, n (%)	30/41 (30,0/41,0)
Оценка по шкале CRUSADE, баллы; Me [25;75]	42 [33,75;52]
Оценка по шкале GRACE, баллы; Me [25;75]	170 [148;190]
Сопутствующие и перенесенные заболевания:, n (%)	
-Артериальная гипертензия	99 (99,0)
-Ожирение	51 (51,0)
-Сахарный диабет	30 (30,0)
-Постинфарктный кардиосклероз	44 (44,0)
-Реваскуляризация коронарных артерий	30 (30,0)
-ОНМК/ Системные тромбоэмболии	22 (22,0)
-Периферический атеросклероз	27 (27,0)
-Хроническая обструктивная болезнь легких	21 (21,0)

Таблица 16 – Клинико-демографическая характеристика пациентов (продолжение)

Показатель	Пациенты с ФП и ОКС, принимающие ривароксабан; n=100
-Эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта	10 (10,0)
-Значимые кровотечения	11 (11,0)
-Анемия при выписке	32 (32,0)
-Хроническая сердечная недостаточность 3-4 ФК при выписке	23 (23,0)
-Хроническая болезнь почек 3Б-4 стадий	27 (27,0)

BMS (bare-metal stent) – стент без лекарственного покрытия; DES (drug-eluting stent) стент с лекарственным покрытием; ИМ –инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий.

Пароксизмальная форма ФП регистрировалась у 50% пациентов, постоянная форма – у 25% пациентов, впервые выявленная – у 15% пациентов. Тройную терапию получали 73% больных, двойную – 27%. В течение 1 месяца тройную терапию назначили 48 пациентам, 3 месяцев – 9 пациентам, 6 месяцев – 14 пациентам, 12 месяцев – 2 пациентам. Доза 20 мг ривароксабана была назначена 4 пациентам на тройной терапии и 3 – на двойной терапии. Дозу 15 мг получили 66 больных на тройной терапии и 24 – на двойной терапии. Доза 10 мг была рекомендована только в составе тройной терапии, 3 больным.

3.2.2 Результаты годового наблюдения за пациентами, принимающими ривароксабан

В течение 12-месячного наблюдения сердечно-сосудистые осложнения перенесли 25 пациентов, смертность составила 12%. Геморрагические осложнения перенесли 17 пациентов (таблица 17).

Таблица 17 – Исходы у пациентов с ФП и ИМ/НС, принимающих ривароксабан

Показатель	Всего (n=100)
Комбинированная вторичная конечная точка, n (%)	25 (25,0)
• Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	12 (12,0)
• Нефатальные тромбоэмболические осложнения, n (%)	11 (11,0)
• Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	2 (2,0)
• Тромбоз стента, n (%)	2 (2,0)
Кровотечения по шкале TIMI	
• Большие, n (%)	4 (4,0)
• Малые, n (%)	8 (8,0)
• Требующие медицинского внимания, n (%)	10 (10,0)
Кровотечения по BARC	
• Большие, n (%)	8 (8,0)
• Малые клинически значимые, n (%)	9 (9,0)

3.2.3 Результаты фармакодинамического тестирования

Лабораторная резистентность к клопидогрелу (OPT>208) наблюдалась у 10% пациентов, чрезмерный ответ на клопидогрел (OPT<95) – у 24 % больных. В среднем процент ингибирования тромбоцитов достигал 29,6±27,4.

Низкая OPT (PRU<95) была ассоциирована с возрастом старше 75 лет ($p=0,038$). Резистентность к клопидогрелу (PRU>208) ассоциировалась с наличием ПИКС в анамнезе ($p=0,04$).

3.2.4 Результаты фармакокинетического тестирования

Доля пациентов с максимальным порогом уровнем концентрации (>137 пг/мл) достигала 13,0%, больных с уровнем C_{ss} min ривароксабана ниже минимального порогового значения (<12 пг/мл) не выявлено.

На рисунке 13 представлено распределение концентрации в зависимости от уровня СКФ. На рисунке 14 продемонстрированы уровни концентраций ривароксана в зависимости от типа кровотоков.

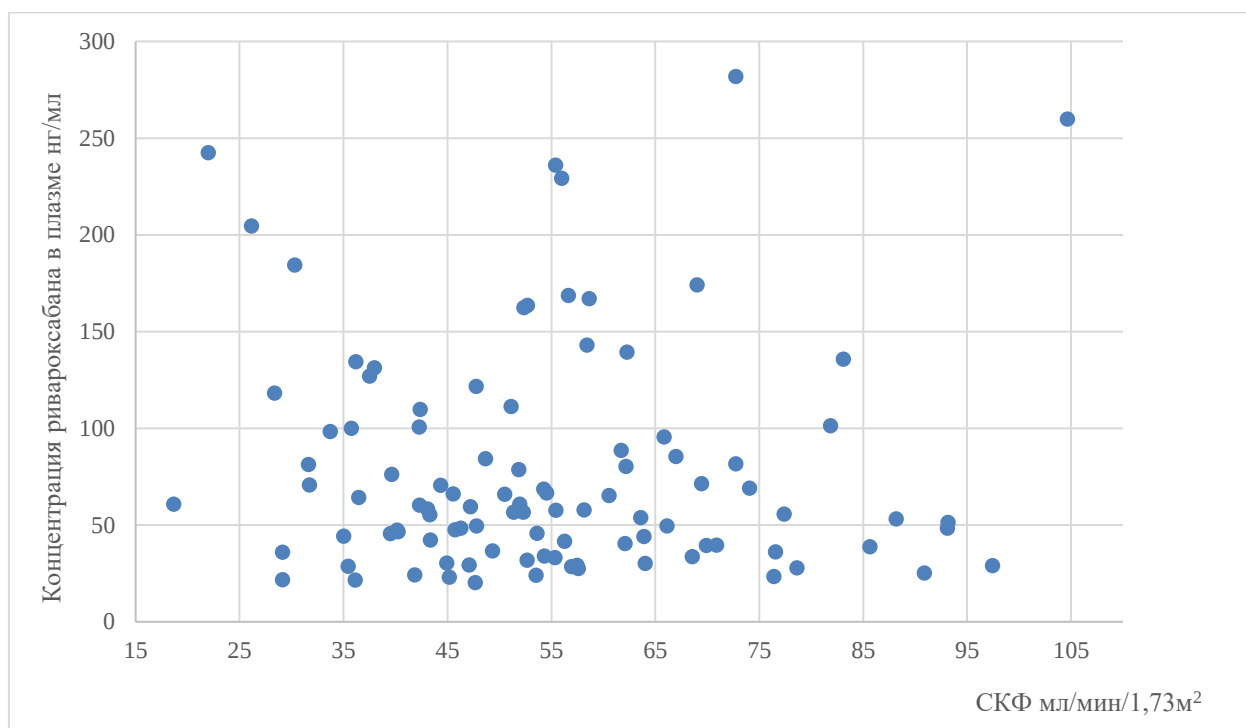


Рисунок 13 – Концентрация ривароксана

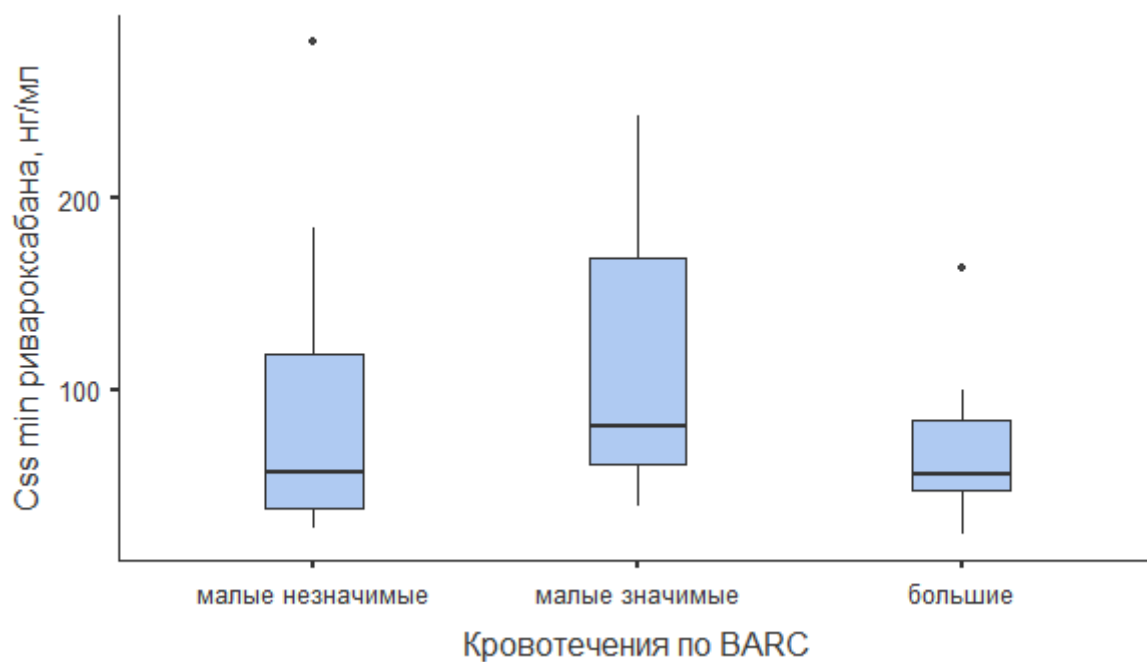


Рисунок 14 – Уровни концентраций ривароксана в зависимости от типа кровотока

3.2.5 Результаты фармакогенетического тестирования

Распределение генотипов ABCB1, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP3A5*3 подчинялось закону Хайди-Вайнберга (таблица 18). Полиморфизмы CYP2C19*3 и CYP3A4*22 C>T rs35599367 не участвовали в дальнейшем анализе.

Таблица 18 – Закон Хайди-Вайнберга

Генетические полиморфизмы	Генотип	n	%	χ^2
CYP3A4*22 C>T rs 35599367	CC	99	99,0	0,003
	CT	1	1,0	
CYP3A5*3 rs776746	GG	82	82,0	0,978
	AG	18	18,0	
ABCB1 rs418738	CC	18	18,0	0,532
	CT	45	45,0	
	TT	37	37,0	
ABCB1 rs1045642	CC	31	31,0	1,90
	CT	43	43,0	
	TT	26	26,0	
CYP2C19*2 rs4244285	AA	2	2,0	0,275
	GA	29	29,0	
	GG	69	69,0	
CYP2C19*17 rs12248560	CC	58	58,0	0,531
	CT	38	38,0	
	TT	4	4,0	
CYP2C19*3	GG	100	100,0	0

В таблице 19 приведены данные по влиянию носительства полиморфизмов генов на дополнительные вторичные точки. Генотипы СТ и ТТ CYP2C19*17 были ассоциированы с повышенным ингибированием тромбоцитов клопидогрелом. Среди носителей аллельного варианта CYP2C19*17 (СТ+ТТ) у пациентов в два раза чаще наблюдалась низкая ОРТ (<95 PRU) по сравнению с не-носителями (33,3% против 17,2%, ОШ=2,40; 95% ДИ: 0,94–16,12; p=0,063). Кроме того, этот аллельный вариант был связан с

риском сердечно-сосудистой смерти (4,8% против 17,2%; ОШ=0,24; 95% ДИ: 0,05–1,16; $p=0,058$)

Таблица 19 – Влияние полиморфизмов генов на вторичные дополнительные точки

ABCB1 3435 C>T	CC		CT+TT		p
	N	Медиана [25;75]	N	Медиана [25;75]	
% ингибирования	29	22,0 [4,0;48,0]	71	25,0 [9,0;46,5]	0,572
OPT		154 [102;185]		157 [97,5;184]	0,787
Css min		53,125 [38,75; 84,25]		58,25 [40,0; 101,0]	0,485
ABCB1 rs4148738	CC		CT+TT		
% ингибирования	18	26,5 [12,5;45,5]	82	22,0 [8,25; 47,75]	0,529
OPT		111 [80,0;154,0]		153 [105;185]	0,077
Css min		56 [33,75;93,75]		59,75 [39,75; 97,75]	0,73
CYP2C19*2	GG		GA+AA		
% ингибирования	69	25 [9;46]	31	20 [0;49]	0,364
OPT		142 [96;183]		162 [105;190]	0,342
Css min		56,625 [36;84,275]		66 [46,625;108]	0,166
CYP2C19*17	CC		CT+TT		
% ингибирования	58	18 [4,25;38,25]	42	29,5 [12;53,8]	0,03
OPT		155 [109;186]		137 [70,5;179]	0,077
Css min		58,5 [36;109]		58 [44,9;83,6]	0,983
CYP3A5*3	GG		AG+AA		
% ингибирования	82	22,5 [9;46]	18	22,5 [8,5;47,8]	0,306
OPT		147 [97,5;185]		154 [101;181]	0,232
Css min		60,5 [38,9;99,6]		51,3 [40,5;76,2]	0,166

Css min – минимальная равновесная концентрация ривароксабана в плазме крови; OPT – остаточная реактивность тромбоцитов.

Пациенты с полиморфизмом аллельного варианта G CYP2C19*2 и аллельного варианта T ABCB1 3435 имели тенденцию к увеличению смерти от сердечно-сосудистых причин (15,9% против 3,2%; ОР=5,69; 95% ДИ: 0,70–46,2, $p=0,07$ и 15,5% против 3,4%; ОР=5,13; ДИ 95%: 0,63–41,7, $p=0,093$ соответственно). Взаимосвязи между аллельным полиморфизмом CYP2C19*2 и резистентностью к клопидогрелу не выявлено. У пациентов с определенным тромбозом стента был выявлен генотип AA/AG CYP2C19*2, $p=0,09$.

Медиана единиц реактивности тромбоцитов у пациентов с полиморфизмом аллельного варианта T ABCB1 rs4148738 и CYP2C19*17 были выше по сравнению с пациентами, не являющимися носителями: 153 против 111 ($p=0,077$), и 155 против 147 ($p=0,077$). Носители аллельного варианта CYP2C19*17 rs12248560 имели более высокие значения ингибирования тромбоцитов ($35,9\% \pm 28,4$ по сравнению с $25,0\% \pm 25,9$; $p = 0,048$) и, следовательно, более низкие значения PRU ($124 \pm 63,0$ против $147 \pm 59,0$; $p=0,067$) по сравнению с не-носителями.

3.2.6 Предикторы геморрагических и ишемических осложнений

При однофакторном анализе выявлено, что вероятность геморрагических осложнений по шкале BARC повышалась при наличии следующих факторов: возраст старше 75 лет (ОШ=3,13; 95% ДИ: 1,01 – 9,7), анемия (ОШ=2,93; 95% ДИ: 1,01–8,53), прием комбинированной АТТ в течение 7 месяцев (ОШ=1,81; 95% ДИ: 1,27–30,59), C_{ss} min ривароксабана более 137 пг/мл (ОШ=2,57; 95% ДИ: 1,03–8,86), генотипы СТ и ТТ ABCB1 rs4148738 (ОШ=2,58; 95% ДИ: 1,02–12,24), низкая ОРТ (PRU <95) (ОШ=6,94; 95% ДИ: 1,75–27,46).

Результаты многофакторного анализа по выявлению факторов, влияющих на большие и малые клинически значимые кровотечения по шкале BARC представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Предикторы кровотечений

Фактор риска	ОШ	95% ДИ
Минимальная равновесная концентрация ривароксабана в плазме крови более 137 пг/мл	5,94	3,13 – 12,99
Генотипы СТ и ТТ ABCB1 rs4148738	8,97	1,48 – 14,49
Низкая остаточная реактивность тромбоцитов (PRU <95)	10,77	2,62 – 44,29
Прием антиагрегантной терапии ≥ 7 месяцев	8,66	1,33 – 56,7

Вероятность развития комбинированной конечной точки повышали тромбоэмболические события в анамнезе (ОШ=3,81; 95% ДИ: 1,33–10,87). Другие факторы, в том числе ОРТ>208, генетические полиморфизмы не влияли на вероятность развития комбинированной конечной точки и ее компонентов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность ФП при ОКС оказалась крайне высокой (22,0%). Полученные данные сопоставимы с результатами регистра Рекорд, в котором ФП была выявлена в 18,2% случаев у 935 больных с ОКС без подъема сегмента ST [6, 18]. Распространенность ФП в нашем исследовании превышает данные тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю (включал 13244 пациентов с ОКС, выполнен в промежуток с 2015 по 2017 гг.), в котором в ходе ретроспективного исследования ФП была диагностирована у 9% госпитализированных [15].

Популяция пациентов с ФП была значимо старше больных с синусовым ритмом, отличалась по половому составу и виду ОКС, имела большую коморбидность и характеризовалась более тяжелым течением ИМ, в связи с чем длительность пребывания в стационаре и летальность были значительно выше. Распространенность ФП оказалась выше при ИМ без подъема сегмента ST, что согласуется как с отечественными данными, так и с результатами некоторых зарубежных работ [65, 20]. У 33,2% пациентов ФП была зарегистрирована впервые.

Больные с известными формами (пароксизмальная/постоянная) ФП были старше, по сравнению с группой, впервые выявленной ФП, им реже выполнялась процедура ЧКВ. В группе известной ФП несмотря на значимо большую коморбидность, зарегистрирована меньшая госпитальная летальность; риски развития ТЭО и геморрагических осложнений были выше в сравнении с группой впервые зарегистрированной ФП.

Антикоагулянтная терапия была назначена в 86% случаев, при наличии показаний к приему ОАК у 99% пациентов (на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc). Эти данные превосходят результаты датского национального регистра (включал 9359 больных с ФП после ИМ и/или ЧКВ), в котором частота

назначения ПОАК составила 60% [115]. Указания на причину неназначения антикоагулянтной терапии имелись в половине историй болезни.

В нашем исследовании ПОАК назначали в 8 раз чаще, чем антагонисты витамина К ($p=0,001$). Наиболее часто (61%) применяли ривароксабан. Выбор ПОАК во многом обусловлен невозможностью достижения целевых значений МНО при применении АВК в условиях непродолжительной (в среднем 8–9 дней) госпитализации.

Трехкомпонентная терапия была назначена 53,1% больных, двойная – 31,5% больных, ДАТТ – 13,3% больных. В том числе 1,4% пациентов была рекомендована монотерапия ОАК и 0,7% монотерапия антиагрегантом, в том числе после ЧКВ. Доля пациентов, принимающих тройную терапию сопоставима с данными регистра по Краснодарскому краю, в котором ТАТ получили 62,8% больных [15]. В нашем исследовании в 73,7% случаев ТАТ была назначена на срок 1 месяц, что несколько превышает данные выше указанного регистра (53,1%).

После перенесенного ЧКВ тройная терапия была рекомендована 62% больных, и лишь 20% больных получили двухкомпонентную терапию. Вероятность назначения трехкомпонентной терапии значимо возрастала в случае проведения ЧКВ и достоверно снижалась при сниженной ФВ ЛЖ, высоком риске геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (≥ 3 баллов), анемии.

Такие факторы, как возраст, пол, наличие сахарного диабета, ХОБЛ, артериальной гипертензии, ПИКС, ожирение, ОНМК, хроническая сердечная недостаточность, реваскуляризация миокарда в анамнезе, ХБП не оказали достоверного влияния на выбор режима антитромботической терапии.

В группе пациентов без ЧКВ в 39,7% случаев проводилась трехкомпонентная АТТ, что оказалось неожиданностью. Согласно рекомендациям по ФП, в тех случаях, когда проводится медикаментозное лечение ОКС, достаточно назначения одного антиагреганта в дополнение к

ПОАК [42]. По-видимому, произошло перенесение практики ведения пациентов после ЧКВ на больных, которые не получили инвазивное лечение.

Одна из наиболее интересных подгрупп с точки зрения назначения ПОАК – пациенты с впервые выявленной ФП, в которой ПОАК назначались значительно реже, чем в группе с известной ФП, – 58,1 и 91,9% соответственно ($p < 0,001$). Среди впервые выявленной ФП антикоагулянтную терапию значимо реже рекомендовали при выписке пациентам с ФП, зарегистрированной в первые 48 часов от момента госпитализации. Опубликованные в 2020 году рекомендации по ведению пациентов с ФП указывают на необходимость длительной терапии ПОАК при впервые зарегистрированной ФП в зависимости от риска развития ТЭО по шкале CHA2DS2VASc (класс рекомендаций – IIa), т. е. данное нарушение ритма предлагается расценивать, не учитывая условия возникновения аритмии [63]. Этот подход основан на данных о повышении частоты возникновения ФП в течение 3 лет наблюдения у пациентов с впервые выявленной ФП [66]. Тем не менее сведения о влиянии ПОАК на клинические исходы при впервые выявленной ФП при ОКС отсутствуют, поэтому можно предположить, что врачи относятся к этому виду ФП как к аритмии, спровоцированной острым периодом ИМ, и расценивают риск рецидива как низкий.

Число наблюдаемых пациентов, составило 48% от всех пациентов, госпитализированных в стационары. Среди 207 больных были пациенты, принимавшие ривароксабан, апиксабан, дабигатрана этексилат, варфарин, эноксипарин, а также пациенты, которым ПОАКи не были назначены. Пациенты получали рекомендованную врачами стационаров антитромботическую терапию: тройную, двойную и ДАТТ. На момент проведения данного исследования результаты РКИ AUGUSTUS по прямому сравнению двойной и тройной антитромботической терапии с апиксабаном еще не были опубликованы. Действующие рекомендации по ведению пациентов с ФП, регламентирующие назначение комбинированной

анти тромботической терапии у пациентов с ФП и ОКС, были опубликованы в 2020 году.

Пациенты, которым был рекомендован прием ривароксабана, принимали его в трех дозах 20мг/сут, 15мг/сут и 10мг/сут. Поводом для назначения дозы 10 мг служила ХБП 3Б и 4 стадий, что допустимо согласно инструкции к лекарственному препарату, однако данная доза изучалась лишь на пациентах, перенесших ЧКВ. Доза 15мг была рекомендована в соответствии с инструкцией по применению пациентам с нормальной СКФ, более 49 мл/мин/1,73 м², в 61% случаев. Назначение дозы 20мг в составе комбинированной анти тромботической терапии не регламентировано инструкцией по применению, но возможно в соответствии с рекомендациями ESC. Апиксабан назначался в дозе 5 мг и 2,5 мг 2 раза в сутки, при этом в 60% случаев показаний для уменьшения дозы препараты не наблюдалось и 20% случаев доза 5мг х2р/сут была избыточной. В рамках двойной терапии дабигатрана этексилат был назначен в сниженной дозе 110мг 2 раза в день в 5% случаев. В 25% случаев у пациентов, которым была назначена доза 150мг х2р/сут, имелись показания для ее снижения. Эноксипарин был назначен пациенту с активным раком и ХБП 4 стадии.

Пациентам с впервые выявленной ФП в 38% случаев была рекомендована ДАТТ.

TTR у пациентов, находящихся на комбинированной терапии варфарином, составило 61,4%. Этот показатель не отличается от других РКИ и свидетельствует о недостаточной антикоагуляции больных, принимающих антагонисты витамина К.

По сравнению с российским регистром «Рекорд 3» в нашем исследовании отмечена лучшая приверженность пациентов к терапии всеми основными классами препаратов: статинами, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами и антиагрегантами.

В нашем реестре наименьшая приверженность отмечена к терапии статинами, прием статинов продолжили 72,9% по сравнению с 68,7% в исследовании «Рекорд-3». Наилучшая – к терапии β -блокаторами, 91,7% и 77,3% соответственно. Среди всех пациентов доля пациентов, принимавших антиагрегантную терапию в течение рекомендованного срока, составила 77% (прекратили прием 26,1% больных из группы ДАТТ, 31,7% – из группы двойной терапии и 18,6% – из группы тройной терапии), в регистре «РЕКОРД 3» комбинированную антитромботическую терапию продолжили принимать менее 50% больных[19]. Приверженность к антикоагулянтной терапии составила 83% (прекратили прием 13,7% в группе ТАТ и 23,3% в группе двойной терапии). Число пациентов, приверженных к приему антикоагулянта было схожим с исследованием Антей, в котором 80% пациентов через 12 месяцев продолжали принимать антикоагулянт [4]. Причины отмены препаратов не анализировались, так как это не было целью данного исследования, однако большинство пациентов отменили лекарственные препараты без обсуждения с лечащим врачом и при отсутствии показаний к отмене. В тех РКИ, в которых приводятся данные по приверженности к антитромботической терапии, доля наблюдаемых, отменивших антитромботические препараты, не превышала 14% [85].

Среди группы впервые выявленной ФП прием антикоагулянта продолжили значительно меньше пациентов, чем в группе известной ФП. Частота преждевременной отмены антиагрегантной терапии в группах впервые выявленной и известной ФП не отличалась, и составляла 1/5-1/4 часть от всех пациентов. Недостаточная приверженность к антитромботической терапии свидетельствует о плохом информировании больных о возможности развития тромбоэмболических и повторных ишемических осложнений.

За период наблюдения 12 месяцев зарегистрировано 37 (17,9%) случаев кровотечений, классифицированных как большие (4,8%), малые (6,3%) и требующие медицинского внимания (6,8%) по шкале TIMI. Ни одно из

кровотечений не было смертельным. Наибольшее число кровотечений произошло в первые 2 месяца приема антитромботической терапии, что сопоставимо с данными РКИ COMPASS [43] и ATLAS ACS-TIMI 46 [90]. Среди пациентов, находящихся на ДАТТ, было зарегистрировано 2 (8,7%) кровотечения. Частота геморрагических осложнений в группах двойной и тройной терапий значимо не различалась, 20,0% и 18,5% соответственно.

По данным Краснодарского регистра, включавшего 172 пациента с ОКС и ФП, частота геморрагических осложнений составила 26,7%, большие кровотечения были зарегистрированы в 4,1% случаев [16], при этом в исследовании не использовались традиционные шкалы для оценки тяжести кровотечений. В Нижегородском исследовании (включено 206 пациентов с 2014 по 2017 гг.) геморрагические осложнения были зарегистрированы у 22,4% больных, большие кровотечения по шкале TIMI наблюдались в 7,1% случаев [13]. Основной вклад внесли пациенты, принимающие варфарин, которые составляли половину от всех наблюдаемых.

Прямое сравнение полученных нами результатов с данными клинических исследований невозможно, так как в нашем исследовании назначались дозы, которые не использовались в РКИ, пациенты были старше, обладали более высоким риском ТЭО по шкале CHAD₂DS₂VASc и большим числом сопутствующих заболеваний. В РКИ WOEST, в котором проводилось сравнение двойной и тройной терапии с варфарином, частота клинически значимых и больших кровотечений по шкале BARC составила 14,3% и 31,7% соответственно ($p < 0,0001$). Исследование PIONEER AF PCI также продемонстрировало преимущество двойной терапии (ривароксабан в сниженной дозе 15мг/сут или 10мг/сут плюс ингибитор P2Y₁₂ рецепторов) над тройной (варфарин плюс ингибитор P2Y₁₂ рецепторов плюс АСК сроком от 1 до 6 месяцев) в отношении геморрагических осложнений. Назначение двойной терапии снижало вероятность больших и клинически значимых кровотечений по шкале TIMI в 0,59 раз (16,8% и 26,7%, $p < 0,0001$).

В РКИ REDUAL PCI подтверждено преимущество в безопасности двойной терапии (дабигатрана этексилат в двух дозах – 110 мг и 150мг 2 раза в сутки плюс ингибитор P2Y12 рецепторов) перед тройной (варфарин плюс ингибитор P2Y12 рецепторов плюс АСК сроком от 1 до 6 месяцев). Двойная терапия дозой дабигатрана 110 мг 2 раза в день снижала риск развития малых и больших кровотечений по шкале TIMI на 59% по сравнению с тройной терапией (3,0% и 7,0%, $p=0,001$), дозой 150мг 2 раза в день – на 47% (3,5% и 6,3%, $p=0,009$).

В исследовании AUGUSTUS отмечена наименьшая частота значимых кровотечений среди всех выше перечисленных РКИ. При применении двойной терапии (апиксабан/варфарин плюс ингибитор P2Y12 рецепторов) частота больших и малых кровотечений шкале TIMI составила 3,5%, тройной терапии (апиксабан/варфарин плюс ингибитор P2Y12 рецепторов плюс АСК на протяжении 6 месяцев) – 6,4%, ($p=0,001$). Терапия апиксабаном сопровождалась снижением относительного риска развития геморрагических на 31% по сравнению с варфарином как в составе двойной, так и тройной терапии (10,5% и 14,7%, $p<0,0001$). Частота клинически значимых и больших кровотечений в нашем исследовании наиболее приближена к исследованиям WOEST и PIONEER AF PCI.

Частота геморрагических осложнений по шкале TIMI значимо не различалась в группах известной ФП и впервые выявленной ФП, 16,8% и 20,1% соответственно.

При многофакторном анализе выявлено, что вероятность больших, малых и требующих медицинского внимания кровотечений по шкале TIMI достоверно повышалась в 3 раза при возрасте более 75 лет, в 3,3 раз при значимых кровотечениях в анамнезе и в 7,7 раз при приеме комбинированной АТТ на протяжении 4 месяцев. Такие показатели пол, наличие анемии, ХБП, эрозивных заболеваний ЖКТ, значимых кровотечений в анамнезе и высокий риск по шкале HASBLED не влияли на вероятность кровотечений.

В ходе исследования выявлено, что шкала HAS-BLED обладает низкой прогностической ценностью при использовании ее в популяции пациентов, принимающих комбинированную антитромботическую терапию.

Смертность от сердечно-сосудистых причин среди всех пациентов составила 10,1% и значимо не различалась у пациентов на двойной и тройной терапии, 8,3% и 11,3% соответственно. Данные результаты в несколько раз превышают цифры в РКИ, указанных ранее, где частота фатальных сердечно-сосудистых событий колебалась от 1,1% до 3,5%. Развитие сердечно-сосудистой смерти не зависело от комплаентности к антитромботической терапии. Смертность от всех причин в нашем исследовании составила 13,5%. В «РЕКОРД 3» смертность после выписки среди пациентов с ОКС составила 8,4%, в группе пациентов с ФП – 15,3%, что несколько превышает полученные нами результаты. В Краснодарском регистре приведены данные по смерти от всех причин, которая была зарегистрирована на уровне 12,4% [16].

В нашем реестре обращает на себя внимание высокая частота повторного нефатального ИМ (9,2%). Достоверных различий среди подгрупп ДАТТ, двойной и тройной терапии не выявлено (13,0%, 8,3% и 8,9% соответственно). Значимых различий в частоте развития нефатального ИМ между больными с низкой и высокой приверженностью к антиагрегантной терапией не выявлено. Максимальная доля пациентов в РКИ, перенесших ИМ за период наблюдения, зарегистрирована в исследовании WOEST (4,6%), что в 2 раза меньше, чем в нашем реестре, и вероятнее всего, обусловлено лучшей приверженностью к терапии в контролируемых зарубежных исследованиях. Частота нефатального ИМ в Краснодарском ретроспективном регистре не отличалась от нашего исследования (9,0%) [17].

Экстренную реваскуляризацию перенесло 6,8% наблюдаемых. Очевидный тромбоз стента зарегистрирован у 1,4% пациентов, все случаи классифицированы как поздние. Этот показатель сравним с данными, полученными в исследованиях WOEST (1,4% на двойной терапии и 3,2% на

тройной терапии, $p=0,165$) и RE-DUAL PCI (1,5% на двойной терапии в составе дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в сутки и 0,8% на тройной терапии с варфарином, $p=0,15$). В PIONEER AF PCI и AUGUSTUS частота определенного или вероятного тромбоза стента не превышала 0,9%.

Развитие нефатальных тромбоэмболических событий зарегистрировано у 2,4% пациентов. Более чем в 60% случаев события были обусловлены самостоятельным прекращением приема антикоагулянтов. Различий между группами двойной и тройной терапии не выявлено (3,3% по сравнению с 2,4%). Полученные данные несколько превышают данные зарубежных исследований: в AUGUSTUS частота ОНМК составила 0,8% на двойной терапии и 0,9% на тройной терапии, в PIONEER AF PCI – 1,3% в группе ривароксабана 15 мг/сут и 1,2% в группе варфарина, в RE-DUAL PCI до 1,7% в группе дабигатрана 110 мг x2p/сут, во всех выше перечисленных исследованиях отмечалась лучшая приверженность к терапии. Близкие данные получены в исследовании WOEST (1,1% на двойной терапии и 2,8% на тройной терапии, $p=0,128$). В ходе исследования получены парадоксальные данные: частота развития нефатальных ТЭО была значимо выше у пациентов с низкой приверженностью к антикоагулянтам. В Краснодарском регистре ТЭО зарегистрированы в 3,5% случаев [16].

События комбинированной конечной точки среди всех наблюдаемых зарегистрированы у 19,8% пациентов. Различий по комбинированной конечной точке в группах тройной и двойной терапии не выявлено, 20,2% и 18,3% соответственно. Полученные данные сопоставимы с результатами «РЕКОРД 3», в котором частота комбинированной точки в группе ОКС составила 13,8%, а в группе пациентов с ФП – достигала 24,4%. В Нижегородском исследовании частота комбинированной конечной точки значимо не отличалась от наших результатов (18,0%). Частота сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с ОКС в PIONEER AF PC в группе двойной терапии с ривароксабаном составила 8,2%, в группе тройной терапии

с варфарином 5,9% ($p>0,005$). Более высокая частота ишемических осложнений в нашем исследовании по сравнению с РКИ может быть обусловлена различиями в популяциях больных. Частота комбинированной конечной точки среди пациентов с известной ФП и впервые выявленной ФП достоверно не различались. Обращает на себя внимания высокая частота рецидивирования пароксизмов ФП среди пациентов с впервые выявленной ФП, у четверти пациентов.

Лабораторная резистентность к клопидогрелу ($PRU>208$) наблюдалась у 10% пациентов. В нашем исследовании не обнаружено взаимосвязи между аллельным полиморфизмом $CYP2C19*2$ и резистентностью к клопидогрелу в отличие от многих более ранних исследований. У пациентов с определенным тромбозом стента ($n=2$) был выявлен генотип AA/AG $CYP2C19*2$, $p=0,09$. Связи с комбинированной конечной точкой не выявлено.

У 24% больных зарегистрирован чрезмерный лабораторный ответ на клопидогрел ($PRU<95$). Генотипы СТ и ТТ $CYP2C19*17$ были ассоциированы с повышенным ингибированием тромбоцитов клопидогрелом, $p=0,03$. Среди носителей аллельного варианта $CYP2C19*17$ (СТ+ТТ) у пациентов в два раза чаще наблюдалась низкая ОПТ ($PRU <95$) по сравнению с не-носителями (33,3% против 17,2%, $p = 0,063$). Ассоциации между полиморфизмом $CYP2C19*17$ и развитием геморрагических осложнений не выявлено.

Несмотря на то, что крупномасштабное исследование концентрации ривароксабана в плазме крови у пациентов с ФП не проводилось, мы взяли за максимальное пороговое значение $C_{ss} \min$ 137 нг/мл, минимальное – 12 нг/мл. Пациентов с C_{ss} ривароксабана менее минимального порогового значения (<12 нг/мл) в нашем исследовании не зарегистрировано. Превышение концентрации (>137 нг/мл) выявлено у 13% больных. Медиана $C_{ss} \min$ в нашем исследовании составила 58 [39;99], максимальная $C_{ss} \min$ в плазме – 282 нг/мл. Полученные данные несколько превышают медианные концентрации ривароксабана в работе Al-Aieshy, в которой минимальная концентрация составила 34 нг/мл [27]. В предшествующих исследованиях

показано, что показатели концентрации ривароксабана имеют высокую вариабельность (от 8 до 660 нг/мл) [52].

Высокая концентрация препарата ассоциировалось с повышенной частотой значимых геморрагических осложнений ($p=0,01$). Эти результаты подтверждают данные исследования, опубликованного в 2019 году, (включено 60 пациентов, половина получала дозу 20мг, половина – 15мг, оценивалась минимальная и пиковая концентрации) выявлена достоверная связь между равновесной концентрацией ривароксабана и частотой кровотечений у пациентов с ФП (48 ± 30 против 34 ± 26 ; $p=0,02$) [93].

Кроме общепризнанных факторов (возраст, почечная недостаточность [26, 34]), могут оказывать влияние на фармакокинетику ривароксабана и, следовательно, на риск кровотечений генетические факторы, такие как полиморфизмы генов ABCB1, CYP3A4. Это важно в случае приема АТТ пациентами с ФП и ОКС, где существует корреляция выше упомянутых генетических маркеров с фармакологическим ответом на клопидогрел [109]. Ривароксабан косвенно влияет на агрегацию тромбоцитов через ингибирование образования тромбина [127]. Предыдущие исследования оценивали в первую очередь негенетические факторы риска неблагоприятных исходов у пациентов с ФП и ОКС, меньше внимания уделялось роли генетических маркеров. Zang L. и др. обнаружили взаимосвязь больших кровотечений с концентрацией ривароксабана в плазме (доза 2,5 мг), полом и предшествующей реваскуляризацией миокарда [130].

В нескольких исследованиях оценивалась роль генетических факторов среди пациентов с ФП без ОКС. Anne-Laure Sennesael и др. сообщают, что трое из четырех пациентов с большими кровотечениями и концентрацией ривароксабана в крови выше ожидаемой (более 136 нг/мл) были гетерозиготными 1236C> T, 2677G> T, 3435 C> T и rs4148738 ABCB1 [89]. В дальнейших исследованиях также сообщалось, что носительство 2677G> T и 3435 C> T ABCB1 было связано с более высокой концентрацией ривароксабана в плазме крови и геморрагическими осложнениями [87]. В

исследовании Gouin-Thibault I и др., включавшим 60 здоровых мужчин с генотипами 2677G>T, 3435 C> T ABCB1 (20 гомозиготных, 20 гетерозиготных и 20 дикого типа), проводилась оценка концентрации ривароксабана в дозе 40 мг. Пиковая концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой (AUC) сравнивались для трех генотипов ABCB1. Влияния на фармакокинетические параметры ривароксабана выше указанных генотипов ABCB1 выявлено не было: отношения AUC между носителями мутантных аллелей и добровольцами дикого типа составляли и 1,20 [95% ДИ, 0,96–1,51] для ривароксабана [59]. В нашем исследовании ни один из изучаемых полиморфизмов не оказывал влияния на концентрацию ривароксабана. При этом генотипы СТ/ТТ полиморфизма rs4148738 ABCB1 достоверно влияли на вероятность развития больших и малых клинически значимых кровотечений.

У пациентов с полиморфизмом аллельного варианта G CYP2C19 * 2 выявлена тенденция к повышению смертности от сердечно-сосудистых причин (15,9% против 3,2%, $p=0,07$). Генетический маркер не был связан с устойчивостью к клопидогрелу ($PRU>208$). Единственным аллельным вариантом, который привел к более высоким средним значениям PRU, оказался ABCB1 rs4148738: $113,3 \pm 57,1$ против $141,0 \pm 62,3$ ($p = 0,053$). Результаты можно объяснить тем фактом, что в ситуациях непрямого влияния ривароксабана на реактивность тромбоцитов безопаснее делать больший акцент на факторах риска кровотечений, чем на хорошо описанных в литературе генетических факторах риска тромботических осложнений при терапии клопидогрелом (аллели с низкой функцией CYP2C19*2 rs4244285, CYP2C19*3 rs4986893), поскольку эти факторы риска кровотечений не требуют смены препарата в соответствии с настоящими рекомендациями и в меньшей степени нарушают ответ на клопидогрел.

К ограничениям проведенной работы относится анализ назначения антитромботической терапии только в двух центрах, что, безусловно, делает невозможным экстраполяцию полученных результатов на более широкую популяцию больных с ФП и ОКС. Группа больных, перенесших ЧКВ с

назначением двухкомпонентной терапии, слишком немногочисленна для анализа всех факторов, повлиявших на выбор данной схемы. Особенности стационаров, в которых проводилась работа, являются высокая частота выполнения ЧКВ, возможность назначения всех зарегистрированных препаратов из группы ПОАК. В наблюдательную часть исследования было включено малое число пациентов, не позволившее проанализировать различия по исходам в зависимости от вида антитромботической терапии.

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% пациентов, ПОАК – 82,0% больных, 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 у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, принимающих ривароксабан в составе комбинированной антитромботической терапии, 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 ривароксана, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BMS	стент без лекарственного покрытия
Css max	максимальная равновесная концентрация
Css min	остаточная равновесная концентрация
CYP	цитохром
DES	стент с лекарственным покрытием
ESC	Европейское общество кардиологов
GP	гликопротеидные
P-gp	P-гликопротеин
PRU	условные единицы, характеризующие остаточную реактивность тромбоцитов
TAx ₂	тромбоксан
TTR	время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне
ABK	антагонист витамина К
АДФ	аденозиндифосфат
АСК	ацетилсалициловая кислота
АТТ	антитромботическая терапия
ДАТТ	двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ	доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
МНО	международное нормализованное отношение
НС	нестабильная стенокардия
ОАК	оральный антикоагулянт
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	относительный риск
ОРТ	остаточная реактивность тромбоцитов

ОСН	острая сердечная недостаточность
ОШ	отношение шансов
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПОАК	прямой оральный антикоагулянт
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РФ	Российская Федерация
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
США	Соединенные Штаты Америки
ТБКА	транслюминальная баллонная ангиопластика
ТЭО	тромбоэмболические осложнения
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	электрокардиограмма

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А – Шкала (CHA2DS2-VASc) оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий [63]

Фактор риска	Балл
Congestive heart failure Хроническая сердечная недостаточность (клинически выраженная)/бессимптомная умеренная или выраженная дисфункция левого желудочка/гипертрофическая кардиомиопатия	1
Hypertension Артериальная гипертензия в анамнезе	1
Age 75 years or older Возраст ≥ 75 лет	2
Diabetes mellitus Сахарный диабет (прием таблетированной сахароснижающей терапии/терапия инсулином/ глюкоза крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л)	1
Stroke Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Vascular disease Ишемическая болезнь сердца, подтверждённая ангиографически/Инфаркт миокарда в анамнезе/ Периферический атеросклероз/атеросклеротические бляшки в аорте	1
Age 65-74 years Возраст 65-74 лет	1
Sex categor (female) Женский пол	1
Максимальный балл	9

Приложение Б – Шкала оценки риска (HAS-BLED) кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий [63]

Фактор риска	Балл
Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функции почек (диализ, трансплантация, креатинин >200ммоль/л)	1
Нарушенная функция печени (цирроз печени или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными аспартатминотрансферазой/аланинаминотрансферазой >3 раз от верхней границы нормы)	1
Острое нарушение мозгового кровообращения ишемического или геморрагического генеза	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (большие кровотечения, анемия или тромбоцитопения)	1
Лабильное международное нормализованное отношение (TTR <60% у пациентов, принимающих антагонисты витамина К)	1
Возраст >65 или «хрупкость»	1
Злоупотребление алкоголем	1
Совместный прием нестероидных противовоспалительных препаратов или антиагрегантов	1
Максимальный балл	9

Приложение В – Оценка тяжести кровотечений по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) [53]

Классификация	Характеристика
Большие	- Любое внутричерепное кровотечение (за исключением микрокровоизлияний <10 мм, выявленных на магнитно-резонансной томографии); - Любые явные кровотечения, со снижением гемоглобина ≥ 5 г/дл или снижением гематокрита $\geq 15\%$; - Смертельное кровотечение (непосредственно приводит к смерти в течение 7 дней); - Тампонада сердца
Малые	- Любое видимое кровотечение со снижением концентрации гемоглобина ≥ 3 г/дл или снижением гематокрита $\geq 10\%$; - Неустановленным источником кровопотери со снижением гемоглобина ≥ 4 г/дл или снижением гематокрита $\geq 12\%$; - Любое видимое кровотечение, которое соответствует одному из следующих критериев (не соответствует критериям большого или минимального кровотечения): -Требуется медицинского или хирургического вмешательства, включая временное или постоянное прекращение приема или изменение дозы препарата) -Приводит к госпитализации или увеличивает ее продолжительность -Приводит к внеплановому обращению за медицинской помощью
Минимальные	Любые видимые кровотечения со снижением гемоглобина < 3 г/дл или снижением гематокрита < 9%

Приложение Г – Оценка тяжести кровотечений по шкале BARC (The Bleeding Academic Research Consortium)[53]

Классификация	Характеристика
Тип 0	Отсутствие кровотечений
Тип 1	Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий
Тип 2 (малые)	Любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям 3-5 типов и соответствующие критериям: - не требующие хирургического вмешательства или сопровождения медработников; -приводящие к госпитализации или требующие повышенного ухода; -требующие обследования
Тип 3 (большие)	
Тип 3а	- Явное кровотечение со снижением гемоглобина ≥ 5 г/дл - Гемотрансфузия, выполненная по поводу кровотечения
Тип 3б	- Очевидное кровотечение со снижением гемоглобина ≥ 5 г/дл; - Гемоперикард с тампонадой сердца; - Кровотечение, требующее хирургического или чрескожного вмешательства (исключая носовые, кожные, геморраидальные, десневые); - Кровотечение, требующее инотропной поддержки
Тип 3с	- Внутрочерепные/спинальные кровоизлияния; - Подтвержденные аутопсией, инструментальными методами, люмбальной пункцией - Кровоизлияние в глазное яблоко, приведшее к нарушению зрения
Тип 4 (связанные с коронарным шунтированием)	- Периоперационное внутрочерепное кровотечение в течение 24 часов; - Повторная операция после закрытия стернотомы для контроля кровотечений; - Гемотрансфузия >5 ЕД крови или эритроцитарной массы в течение 48 часов; - Выделение из дренажной трубки плевральной полости >2 л/сут
Тип 5 (фатальные)	- Фатальное кровотечение, не подтвержденное аутопсией или визуализацией, клинически подозреваемое; -Фатальное кровотечение, подтвержденное аутопсией или визуализацией

Приложение Д – Оценка тяжести кровотечений по шкале ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [53]

Классификация	Характеристика
Большие	• Снижение гемоглобина ≥ 2 г/дл; • Гемотрансфузия; • Кровотечения в органы: - Внутричерепное - Внутриспинальное - Внутриглазное - Перикардialьное - Внутрисуставное - Внутримышечное с синдромом сдавления; • Фатальное
Клинически значимые небольшие	• Явные кровотечения, не соответствующие критериям большого кровотечения, но связанные с медицинским вмешательством, незапланированным контактом с врачом (телефонный звонок/визит), отменой лекарственных препаратов (временной), или вызывающий дискомфорт (боль или снижение качества жизни): -незапланированный визит к врачу (очный/ телефонный звонок) -временная или постоянная отмена препарата -рецидивирующее носовое кровотечение длительностью >5 минут (≥ 2 эпизодов в течение 24 часов) или приводящее к вмешательству (тампонада или электрокоагуляция) -спонтанное десневое кровотечение (не связанное с чисткой зубов или приемом пищи) или продолжающееся >5 минут -макрогематурия либо спонтанная, либо продолжающаяся >24 часов после инструментального вмешательства (установка катетера, хирургия) -макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение (≥ 1 эпизод мелены или клинически выраженная кровавая рвота) -прямокишечное (более нескольких капель) -кровохарканье -межмышечная гематома -спонтанные подкожные кровоизлияния площадью >25 см² или индуцированные >100 см² -множественные источники кровотечения -требующие хирургического вмешательства
Минимальные	Все явные кровотечения, не соответствующие большим и клинически значимым кровотечениям

Приложение Е – Формула СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) для расчета скорости клубочковой фильтрации [9]

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) = $141 \times \min(\text{креатинин крови (мг/дл)}/k)^\alpha \times \max(\text{креатинин крови}/k) - 1,209 \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times C$

k – 0,7 (для женщин)/ 0,9 (для мужчин);

α – -0,329 (для женщин)/ -0,411 (для мужчин);

C – 1,018 (для женщин)/1,159 (для мужчин);

Креатинин (мг/дл) = креатинин (мкмоль/л)/88,4

Приложение Ж – Классификация Хронической болезни почек [9]

Стадия	Уровень скорости клубочковой фильтрации
1	>90 мл/мин/1,73м ²
2	60–89 мл/мин/1,73м ²
3А	45–59 мл/мин/1,73м ²
3Б	30–44 мл/мин/1,73м ²
4	15–29 мл/мин/1,73м ²
5	<15 мл/мин/1,73м ²

Приложение И – Шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes) оценки риска кровотечений у больных ОКС в период госпитализации [10]

Фактор риска	Число баллов
Частота сердечных сокращений, ударов в 1 минуту	
≤70	0
71 - 80	1
81 - 90	3
91 - 100	6
101 - 110	8
111 - 120	10
> 120	11
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	
≤90	10
91 - 100	8
101 - 120	5
121 - 180	1
181 - 200	3
≥201	5
Гематокрит, %	
≤31,0	9
31,0 - 33,9	7
34,0 - 36,9	3
37,0 - 39,9	2
≥40,0	0
Клиренс креатинина, мл/мин	
≤15	39
> 15 - 30	35
> 30 - 60	28
> 60 - 90	17
> 90 - 120	7
> 120	0
Другие факторы	
Женский пол	8
Сердечная недостаточность	7
Другое сосудистое заболевание	6
Сахарный диабет	6
Риск крупного кровотечения в стационаре	Сумма баллов
Очень низкий (3,1%)	≤20
Низкий (5,5%)	21 - 30
Умеренный (8,6%)	31 - 40
Высокий (11,9%)	41 - 50
Очень высокий (19,5%)	> 50

Приложение К – Шкала Grace (Global Registry of Acute Coronary Events) оценки риска неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом в период госпитализации [10]

Фактор риска	Число баллов
Возраст, годы	
≤30	0
30 - 39	8
40 - 49	25
50 - 59	41
60 - 69	58
70 - 79	75
80 - 89	91
≥90	100
Частота сердечных сокращений, ударов в 1 минуту	
≤50	0
50 - 69	3
70 - 89	9
90 - 109	15
110 - 149	24
150 - 199	38
≥200	46
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	
≤ 80	58
80 - 99	53
100 - 119	43
120 - 139	34
140 - 159	24
160 - 199	10
≥ 200	0
Острая сердечная недостаточность, класс по KILLIP	
I	0
II	20
III	39
IV	59
Уровень креатинина в крови, мг/дл	
0 - 0,39	1
0,40 - 0,79	4
0,80 - 1,19	7
1,20 - 1,59	10
1,60 - 1,99	13
2,0 - 3,99	21
≥4,0	28

Фактор риска	Число баллов
Другие факторы	
Остановка сердца при поступлении	39
Смещения сегмента ST, инверсия зубца T	28
Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови	14
Риск смерти в стационаре	Сумма баллов
Низкий (< 1%)	<= 108
Умеренный (1 - 3%)	109 - 140
Высокий (> 3%)	>= 141

Приложение Л – Классификация острой сердечной недостаточности [70]

Класс	Характеристика	Летальность
I	Нет сердечной недостаточности	6-8%
II	Влажные хрипы <50% легочных полей, III тон, легочная гипертензия.	30%
III	Влажные хрипы >50% легочных полей.	40%
IV	Наличие кардиогенного шока	>50%

Приложение М - Опросник Мориски-Грина [94]

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственного средства?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственного средства, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Интерпретация шкалы:

- 4 балла - высокая приверженность к терапии
- 3 балла - недостаточная приверженность к терапии
- 2 балла и менее - отсутствие приверженности к терапии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуськова Е. В., Панченко Е. П., Комаров А. Л. и др. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством // Российский кардиологический журнал. 2015. № 3 (119). С. 35–42.
2. Комаров А. Л., Панченко Е. П., Шахматова О. О. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца // Кардиология. 2011. № 2. С. 8–18.
3. Крюков А. В., Сычёв Д. А., Терещенко О. В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. № 3 (13). С. 416–421.
4. Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н. и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 5 (19). С. 211-219.
5. Майский В. В. Элементарная фармакология / В. В. Майский, 2009. С. 314–317.
6. Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутишенко Н. П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 6 (10). С. 89–93.
7. Меситская Д. Ф., Никитина Ю. М., Копылов Ф. Ю. и др. Клинические и фармакогенетические факторы, влияющие на резистентность к клопидогрелу у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Клиническая медицина. 2015. № 2 (93). С. 40–46.
8. Мирзаев К. Б., Осипова Д. В., Китаева Е. Ю. и др. Влияние полиморфизма

гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора P2Y₁₂ рецепторов клопидогрела // Клиническая фармакология и терапия. 2018. № 5 (27). С. 96–100.

9. Национальные клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек // 2020. С. 1–169.

10. Национальные рекомендации РКО. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы // 2020. С. 1–152.

11. Росстат. Число умерших по причинам смерти // Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31270>.

12. Сычева Н. А., Королева Л. Ю., Носов В. П. и др. Проблемы организации медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий // Главврач. 2019. № 7. С. 32–37.

13. Сычева Н. А., Королева Л. Ю., Носов В. П. и др. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в составе тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. Данные наблюдательного исследования // Кардиология. 2020. № 7 (60). С. 53–63.

14. Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Кручинова С. В. и др. Антитромбоцитарная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю) // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. № 4 (6). С. 6–13.

15. Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Рафф С. А. и др. Особенности острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра Краснодарского края) // Альманах клинической медицины. 2018. № 7 (46). С. 716–724.

16. Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Кручинова С. В. и др. Прогнозирование возможности развития геморрагического синдрома на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии по данным регистра Краснодарского края //

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. № 5 (15). С. 697–705.

17. Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Порханов В. А. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома в реальной клинической практике по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю // Кардиология. 2018. № 58 (S7). С. 55–64.

18. Эрлих А. Д. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST а практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 РЕКОРД // Кардиология. 2012. № 10 (52). С. 9–16.

19. Эрлих А. Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр РЕКОРД-3 // Российский кардиологический журнал. 2018. № 3 (155). С. 23–30.

20. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // Кардиология. 2016. № 4 (56). С. 16–24.

21. Эрлих А. Д., Ткаченко К. Г., Утёмов А. А. Особенности использования оральных антикоагулянтов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕКОРД) // Лечебное дело. 2017. №1. С. 51–56.

22. Эффидент. Инструкция по применению (дата обращения 06.04.21) // ГРЛС. URL:http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce730138-7df4-4738-9d22-9e73aa3ab58f&t=.

23. Ксарелто. Инструкция по применению (дата обращения 06.04.2021)// ГРЛС.

URL:http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=86110a5f-e2b5-4923-b23f-6fda9bd19d5c&t=.

24. Брилинта. Инструкция по применению (дата обращения 06.04.2021) // ГРЛС.

URL:http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65963e2a-83bd-462b-8556-704575f29e14&t=.

25. Плавикс. Инструкция по применению (дата обращения 06.04.2021)// ГРЛС URL:http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5d11e267-3dd8-4553-8971-c4c8c971e7b9&t=.
26. Akhtar T., Mattumpuram J., Fugar S. et al. Factors Associated With Bleeding Events in Patients on Rivaroxaban for Non-Valvular Atrial Fibrillation: a Real World Experience // Journal of the American College of Cardiology. 2019. № 9 (73). P. 471.
27. Al-Aieshy F., Malmström R., Antovic J. et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation // European Journal of Clinical Pharmacology. 2016. № 6 (72). P. 671–679.
28. Angiolillo D., Fernandez-Ortiz A., et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives // Journal of the American College of Cardiology. 2007. № 49. P. 1505–1516.
29. Angiolillo D. J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Influence of Aspirin Resistance on Platelet Function Profiles in Patients on Long-Term Aspirin and Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention // The American Journal of Cardiology. 2006. № 1 (97). P. 38–43.
30. Aradi D., Storey R., Komócsi A. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention // European Heart Journal. 2014. № 4 (35). P. 209–215.
31. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // The Lancet. 2009. № 373 (9678). P. 1849–1860.
32. Bauersachs R., Berkowitz S., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. // The New England journal of medicine. 2010. № 26 (363). P. 2499–510.
33. Beitelshes A., Horenstein R., Vesely M. Pharmacogenetics and clopidogrel response in patients undergoing percutaneous coronary interventions // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011. № 89. P. 455–459.

34. Beyer-Westendorf J., Marten S., Naue C. et al. Rates, management and outcome of bleeding complications during edoxaban therapy in daily care – results from the DRESDEN NOAC REGISTRY // *Thrombosis Research*. 2020. № 6 (190). P. 91–98.
35. Bhatt D., Topol E. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003. № 1 (2). P. 15–28.
36. Breet N., Werkum J. van, Bouman H. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation // *JAMA*. 2010. № 8 (303). P. 754–762.
37. Brodmann M. Do novel oral anticoagulants do better than standard therapy in the treatment of deep vein thrombosis? // *Hämostaseologie*. 2013. № 3 (33). P. 218–224.
38. Büller H., Prins M., Lensin A. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. // *The New England journal of medicine*. 2012. № 14 (366). P. 1287–97.
39. Cannon C., Bhatt D., Oldgren J. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2017. № 16 (377). P. 1513–1524.
40. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *The Lancet*. 2005. № 366 (9497). P. 1607–1621.
41. Collet J., Hulot J., Pena A. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // *Lancet*. 2009. № 373. P. 309–317.
42. Collet J.P., Thiele H., Emanuele B. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. 2020. № 42 (14). P. 1–79.
43. Connolly S., Eikelboom J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-

- blind, placebo-controlled trial // *The Lancet*. 2018. № 391 (10117). P. 205–218.
44. Cusatis G., Gregorc V., Li J. et al. Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib // *Journal of the National Cancer Institute*. 2006. № 23 (98). P. 1739–1742.
45. Desai N., Kennedy K., Cohen D. et al. Contemporary risk model for in-hospital major bleeding for patients with acute myocardial infarction: The acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry® – Get With The Guidelines (GWTG)® // *American Heart Journal*. 2017. № 194. P. 16–24.
46. Dewilde W., Oirbans T., Verheugt F. 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 // *The Lancet*. 2013. № 381 (9872). P. 1107–1115.
47. Dimatteo C., D’Andrea G., Vecchione G. et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability // *Thrombosis Research*. 2016. № 145. P. 24–26.
48. Douxfils J., Mullier F., Loosen C. et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature // *Thrombosis Research*. 2012. № 6 (130). P. 956–966.
49. Farid N. A., Kurihara A., Wrighton S. A. Metabolism and Disposition of the Thienopyridine Antiplatelet Drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in Humans // *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2010. № 2 (50). P. 126–142.
50. Fordyce C. B., Hellkamp A. S., Lokhnygina Y. et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin // *Circulation*. 2016. № 1 (134). P. 37–47.
51. Fox K. A. A., Piccini J. P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // *European Heart Journal*. 2011. № 19 (32). P. 2387–2394.
52. Francart S., Hawes E., Deal A. et al. Performance of coagulation tests in patients

on therapeutic doses of rivaroxaban // *Thrombosis and Haemostasis*. 2014. № 6 (111). P. 1133–1140.

53. Gibson C., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI // *New England Journal of Medicine*. 2016. № 25 (375). P. 2423–2434.

54. Girgis I., Patel M., Peters G. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: Results from ROCKET AF // *Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. № 8 (54). P. 917–927.

55. Giusti B., Gori A., Marcucci R. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis // *The American Journal of Cardiology*. 2009. №103. P. 806–811.

56. Gnoth M., Buetehorn U., Muenster U. et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2011. № 1 (338). P. 372–80.

57. Gong I., Kim R. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban // *Canadian Journal of Cardiology*. 2013. № 7. Suppl. 29. P. S24–S33.

58. Gong I., Mansell S., Kim R. Absence of both MDR1 (ABCB1) and Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) Transporters Significantly Alters Rivaroxaban Disposition and Central Nervous System Entry // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2013. № 3 (112). P. 164–170.

59. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A. et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017. № 2 (15). P. 273–283.

60. Gulilat M., Tang A., Gryn S. et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care // *Canadian Journal of Cardiology*. 2017. № 8 (33). P. 1036–1043.

61. Gurbel P., Bliden K., Hiatt B. et al. Clopidogrel for coronary stenting: response

variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity // *Circulation*. 2003. № 107. P. 2908–2913.

62. Harmsze A., Werkum J. van, Hackeng C. The influence of CyP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting // *Pharmacogenet Genomics*. 2012. № 22. P. 169–175.

63. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal*. 2021. № 5 (42). P. 373–498.

64. Hochholzer W., Trenk D., Frundi D. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention // *Circulation*. 2005. № 20 (111). P. 2560–2564.

65. Hudzik B., Budaj A., Gierlotka M. et al. P4801 Antithrombotic management in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes // *European Heart Journal*. 2018. № 39 suppl. 1. P. 1008.

66. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. 2018. № 2 (39). P. 119–177.

67. Investigators T. C. trial Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation // *New England Journal of Medicine*. 2001. № 7 (345). P. 494–502.

68. January C., Wann L., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. № 1 (74). P. 104–132.

69. Kazui M., Nishiya U., Ishizuka, T et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // *Drug Metabolism and Disposition*. 2010. № 38. P. 92–99.

70. Killip T 3rd, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care

unit. A two year experience with 250 patients // *American Journal of Cardiology*. 1967. № 4 (20). P. 457–464.

71. Kubitza D., Becka M., Wensing G. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor-after multiple dosing in healthy male subjects // *European journal of clinical pharmacology*. 2005. № 12 (61). P. 873–80.

72. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--are not affected by aspirin. // *Journal of clinical pharmacology*. 2006. № 9 (46). P. 981–90.

73. Kubitza D., Becka M., Zuehlendorf M. et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects // *Journal of clinical pharmacology*. 2007. № 2 (47). P. 218–26.

74. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Rivaroxaban (BAY 59-7939) - an oral, direct Factor Xa inhibitor - has no clinically relevant interaction with naproxen // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007. № 4 (63). P. 469–476.

75. Kubitza D., Becka M., Roth A. et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects // *Current Medical Research and Opinion*. 2008. № 10 (24). P. 2757–2765.

76. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010. № 5 (70). P. 703–712.

77. Kubitza D., Becka M., Mück W. et al. Effect of Co-Administration of Rivaroxaban and Clopidogrel on Bleeding Time, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics: A Phase I Study // *Pharmaceuticals*. 2012. № 3 (5). P. 279–296.

78. Kubitza D., Becka M., Roth A. et al. Absence of Clinically Relevant Interactions between Rivaroxaban - an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor - and Digoxin or Atorvastatin in Healthy Subjects // *Journal of International Medical Research*. 2012. № 5 (40). P. 1688–1707.

79. Kubitza D., Roth A., Becka M. et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013. № 1 (76). P. 89–98.
80. Kubitza D., Becka M., Roth A. et al. The Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban-An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor // *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013. № 3 (53). P. 249–255.
81. Kubitza D., Becka M., Schwerts S. et al. Investigation of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions Between Rivaroxaban and Enoxaparin in Healthy Male Subjects // *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2013. № 2 (3). P. 270–277.
82. Lewis J., Horenstein R., Ryan K. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response // *Pharmacogenet Genomics*. 2013. № 8 (23). P. 1–8.
83. Lewis J., Stephens S., Horenstein R. The CYP2C19*17 Variant is not independently Associated with Clopidogrel Response // *J ThrombHaemost*. 2013. № 9 (11). P. 1640–1646.
84. LI-Wan-Po A., Girard T., Farndon P. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17 // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010. № 3 (69). P. 222–230.
85. Lopes R., Heizer G., Aronson R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2019. № 16 (380). P. 1509–1524.
86. Lopes R., Hong H., Harskamp R. et al. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention // *JAMA Cardiology*. 2019. № 4 (8). P. 747.
87. Lorenzini K., Daali Y., Fontana P. et al. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect // *Frontiers in Pharmacology*. 2016. № 7. P. 1–5.
88. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. Clopidogrel resistance is associated with

increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. 2004. № 109. P. 3171–3175.

89. Mega J., Close S., Wiviott S. et al. Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel // *Circulation*. 2009. № 119 (119). P. 2553–2560.

90. Mega J., 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 // *The Lancet*. 2009. № 374 (9683). P. 29–38.

91. Mega J., Close S., Wiviott S. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel // *New England Journal of Medicine*. 2009. № 360. P. 354–362.

92. Mega J., Simon T., Collet J. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // *Journal of the American Medical Association*. 2010. № 304 (304). P. 1821–1830.

93. Miklič M., Mavri A., Vene N. et al. Intra- and inter- individual rivaroxaban concentrations and potential bleeding risk in patients with atrial fibrillation // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019. № 8 (75). P. 1069–1075.

94. Morisky D., Ang A., Krousel-Wood M. et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008. № 5 (10). P. 348–354.

95. Mueck W., Becka M., Kubitza D. et al. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban-an oral, direct factor xa inhibitor-in healthy subjects. // *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2007. № 6 (45). P. 335–44.

96. Mueck W., Lensing A., Agnelli G. et al. Rivaroxaban // *Clinical Pharmacokinetics*. 2011. № 10 (50). P. 675–686.

97. Mueck W., Kubitza D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013. № 3 (76). P. 455–466.

98. Mueck W., Kubitza D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. //

British journal of clinical pharmacology. 2013. № 3 (76). P. 455–66.

99. Nijjer S. S., Davies J. E., Francis D. P. Quantitative comparison of clopidogrel 600mg, prasugrel and ticagrelor, against clopidogrel 300mg on major adverse cardiovascular events and bleeding in coronary stenting: Synthesis of CURRENT-OASIS-7, TRITON-TIMI-38 and PLATO // International Journal of Cardiology. 2012. № 2 (158). P. 181–185.

100. Paré G., Eriksson N., Lehr T. et al. Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding // Circulation. 2013. № 13 (127). P. 1404–1412.

101. Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics // 2013.

102. Pistoia F., Sacco S., Tiseo C. et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke // Cardiology Clinics. 2016. № 2 (34). P. 255–268.

103. Price M., Angiolillo D., Teirstein P. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A time-dependent Analysis of the gauging Responsiveness With a Verifynow P2y12 Assay: Impact on thrombosis and safety (GRAVITAS) trial // Circulation. 2011. № 124. P. 1132–1137.

104. Price M., Murray S., Angiolillo D. Influence of genetic Polymorphisms on the Effect of high- and standard-dose Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention // Journal of the American College of Cardiology. 2012. № 59. P. 1928–1937.

105. Reilly P., Lehr T., Haertter S. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: The RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) // Journal of the American College of Cardiology. 2014. № 4 (63). P. 321–328.

106. Sabatine M. S., Cannon C. P., Gibson C. M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // New England Journal of Medicine. 2005. № 12 (352). P. 1179–1189.

107. Samama M., Guinet C., Flem L. Le et al. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who

- have undergone major orthopedic surgery: an observational study // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013. № 2 (35). P. 140–146.
108. Sarafoff N., Martischnig A., Wealer J. et al. Triple Therapy With Aspirin, Prasugrel, and Vitamin K Antagonists in Patients With Drug-Eluting Stent Implantation and an Indication for Oral Anticoagulation // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. № 20 (61). P. 2060–2066.
109. Scott S., Sangkuhl K., Stein C. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013. № 3 (94). P. 317–323.
110. Shimizu Y., Maeda K., Imano H. et al. Chronic Kidney Disease and Drinking Status in Relation to Risks of Stroke and Its Subtypes // *Stroke*. 2011. № 9 (42). P. 2531–2537.
111. Shuldiner A., O'Connell J., Bliden K. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // *Journal of the American Medical Association*. 2009. № 302. P. 849–857.
112. Sibbing D., Stegheer J., Latz W. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention // *European Heart Journal*. 2009. № 30. P. 916–922.
113. Sim S. C., Ingelman-Sundberg M. Update on allele nomenclature for human cytochromes P450 and the Human Cytochrome P450 Allele (CYP-allele) Nomenclature Database. // *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.). 2013. № 987. P. 251–9.
114. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *New England Journal of Medicine*. 2009. № 360. P. 363–375.
115. Sindet-Pedersen C., Staerk L., Lamberts M. et al. Use of oral anticoagulants in combination with antiplatelet(s) in atrial fibrillation // *Heart*. 2018. № 11 (104). P. 912–920.

116. Snoep J. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events // *Archives of Internal Medicine*. 2007. № 15 (167). P. 1593.
117. Steinhubl SR Genotyping, clopidogrel metabolism, and the search for the therapeutic window of thienopyridines // *Circulation*. 2010. № 121. P. 481–483.
118. Stone G., Witzenbichler B., Weisz G. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study // *Lancet*. 2013. № 382. P. 614–623.
119. Sychev D., Vardanyan A., Rozhkov A. et al. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2018. № 1 (22). P. 51–54.
120. Taubert D., Beckerath N. von, Grimberg G. et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption // *Clin Pharmacol Ther*. 2006. № 80. P. 486–501.
121. Testa S., Tripodi A., Legnani C. et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics // *Thrombosis Research*. 2016. № 137. P. 178–183.
122. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M. F. et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A Polymorphism and High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Associated With Adverse 1-Year Clinical Outcome of Elective Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting or Bare-Metal Stents // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 20 (51). P. 1925–1934.
123. Tripodi A. Blood Spotlight The laboratory and the direct oral anticoagulants // *Blood*. 2015. № 20 (121). P. 4032–4036.
124. Ueshima S., Hira D., Fujii R. et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017. № 9 (27). P. 329–336.
125. Weinz C., Schwarz T., Kubitza D. et al. Metabolism and Excretion of Rivaroxaban, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Rats, Dogs, and Humans // *Drug Metabolism and Disposition*. 2009. № 5 (37). P. 1056–1064.

126. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // *New England Journal of Medicine*. 2007. № 20 (357). P. 2001–2015.
127. Wong P., Jiang X. Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue-factor induced human platelet aggregation in vitro: Comparison with direct inhibitors of factor VIIa, XIa and thrombin // *Thrombosis and Haemostasis*. 2010. № 8 (104). P. 302–310.
128. Xie H., Kim R., Wood A. et al. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2001. № 41. P. 815–850.
129. Yong G., Rankin J., Ferguson L. et al. Randomized trial comparing 600- with 300-mg loading dose of clopidogrel in patients with non–ST elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the Platelet Responsiveness to Aspirin and Clopidogrel and Troponin // *American Heart Journal*. 2009. № 1 (157). P. 60.e1-60.e9.
130. Zhang L., Yan X., Nandy P. et al. Influence of model-predicted rivaroxaban exposure and patient characteristics on efficacy and safety outcomes in patients with acute coronary syndrome // *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2019. № 13. P. 1–15.