

21-23
марта 2019

МОСКВА



4-й Международный Форум
АнтиКоагулянтной и антиагрегантной
Терапии (ФАКТplus2019)

С О В Р Е М Е Н Н А Я КАРДИОЛОГИЯ



№ 1 (11) 2019

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

ПРЕДЫСТОРИЯ



Дмитрий
Александрович
НАПАЛКОВ

Главный редактор газеты «Современная Кардиология», д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Дорогие читатели!

Наш очередной выпуск газеты выходит в преддверии 4-го Международного Форума АнтиКоагулянтной (+антиагрегантной) Терапии «ФАКТplus2019». Неудивительно, что большая часть материалов будет посвящена профилактике тромбозов и антикоагулянтам с антиагрегантами в самых разнообразных проявлениях.

Мы решили напомнить вам об истории открытия препаратов, разжижающих кровь, и сначала прочитаем Письмо из прошлого, а затем пригласим на прогулку по Парку антикоагулянтного периода. Вам будет представлен прямой оральный антикоагулянт, выход которого ожидается уже в ближайшее время, — ингибитор Ха-фактора эдоксабан. О способах восстановления синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий расскажет доктор медицинских наук, профессор Нина Александровна Новикова. Мы постараемся приподнять завесу тайны над фармакогенетическими изысканиями в сфере прямых оральных антикоагулянтов, а также возможностями лабораторного контроля эффектов данного класса препаратов. В нашей газете также нашлось место для актуальных материалов по лечению легочной гипертензии и гиперурикемии.

А завершает выпуск ставший традиционным медицинский квест.

Желаем вам безопасного лечения ваших пациентов!

Письмо из прошлого

Современному медику, будь то кардиолог, терапевт, невролог или же врач скорой помощи, трудно представить свою практику без назначения антикоагулянтов. Препараты этой группы необходимы при мерцательной аритмии, инфарктах, тромбозах глубоких вен и ряде других нозологий. А ведь открыты они были всего лишь в начале прошлого столетия, к слову, широкое применение получили несколько десятилетий спустя.

Антикоагулянты — лекарственные препараты, угнетающие активность свертывающей системы крови и препятствующие образованию тромбов. Несмотря на то, что в привычном для современного эскулапа виде они появились сравнительно недавно, врачи древних времен прекрасно знали о противосвертывающих свойствах целого ряда растений: донника лекарственного, каштана, черники, смородины, облепихи, одуванчика. Последний достоверно повышает уровень антитромбина III, на долю которого приходится до 80 % всей антикоагуляционной активности плазмы. Кроме того, одуванчик стимулирует фибринолиз.

Целители древности были уверены, что здоровье и судьба человека тесно связаны со свойствами его крови, и такие убеждения не могли не сказаться на методах лечения: например, Гиппократ рекомендовал больным пить кровь здоровых людей и животных.

На протяжении столетий врачи ставили диагноз и назначали лечение, учитывая такие свойства крови, как цвет, вязкость и скорость свертывания. Так, Аристотель, Гален



и Авиценна по виду вытекающей из сосудов крови судили о состоянии больного. Признаком здоровья считалась алая кровь, а темная, густая свидетельствовала о каком-либо недуге. Издавна распространенным методом лечения были пиявки и кровопускание. Гирудотерапия используется и в настоящее время. Медицинская пиявка занесена в реестр лекарственных средств. Установлено, что антикоагулирующий и тромболитический эффекты слюны пиявки обусловлены присутствием гирудина — ингибитора тромбина. Гирудин влияет на свертываемость белка фибриногена, что препятствует склеиванию тромбоцитов и образованию тромбов. Среди множества компонентов слюны пиявки обнаружены антистазин, декорзин, калин,

эглин, которые в совокупности обладают как антитромбическим, так и тромболитическим свойством. Детально механизм свертывания крови был выяснен лишь во второй половине XIX столетия, после чего начался целенаправленный поиск эффективных антикоагулянтов. Первооткрывателем в этой области стал выдающийся немецкий ученый Рудольф Вирхов, впервые предложивший термины «тромбоз» и «эмболия». Вирхов также описал три фактора тромбобразования (триада Вирхова): повреждение стенки сосуда, изменение состава крови, замедление кровотока.

В 1861 г. А. Шмидт опубликовал свою теорию о ведущей роли ферментов в свертывании крови. Он считал, что сохранение ее свойств обеспечивается сложной физиологической регуляцией: «...при постоянном внутреннем антагонизме между двумя системами, имеющими диаметрально противоположное назначение: с одной стороны, система, целью которой является свертывание крови, а с другой — предотвращение свертывания. Эта битва завершается разрушением или иным видом инактивации каждой индивидуальной молекулы антагонистических субстратов, лишением их способности образовывать волокно».

Позднее было выяснено, что тромбообразование в сосудистом русле обусловлено превращением белка плазмы крови протромбина в активный фермент — тромбин. Этот фермент способствует превращению растворимого белка крови — фибриногена — в нерастворимый или плохо растворимый ступок фибрина.

А что было дальше? А дальше... Добро пожаловать в Парк антикоагулянтного периода!

Елизавета Федорова

Н О В О С Т Ь

Аспирин: назначать или нет?



Новый метаанализ по применению аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, проведенный S. Zheng и соавт. из Лондонского королевского колледжа и включивший 13 исследований с участием 164225 пациентов, был опубликован на сайте журнала JAMA в январе 2019 г. Он показал, что преимущества от такой терапии не перевешивают вызываемые ею риски.

Средний возраст пациентов составлял 62 года, 47 % были лицами мужского пола, 19 % страдали сахарным диабетом, а средний исходный риск наступления сердечно-сосудистого события (смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта) равнялся 9,2 %.

Аспирин снижал частоту комбинированного показателя сердечно-сосудистого исхода на 11 %. Вместе с тем на 43 % увеличивалась вероятность серьезных кровотечений (желудочно-кишечных, внутричерепных и др.), обуславливающих необходимость госпитализации. Такие результаты были получены в группах как с низким, так и с высоким сердечно-сосудистым риском, а также среди больных с сахарным диабетом.

В британских и европейских клинических руководствах и рекомендациях говорится о том, что аспирин не следует применять для первичной профилактики, тогда как многие американские кардиологи все еще назначают его пациентам, достигшим определенного возраста и склонным к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Ирина Даабуй

В Ц Е Н Т Р Е В Н И М А Н И Я

Парк антикоагулянтного периода

История антикоагулянтов насчитывает уже более 100 лет. Однако «карьера» их в медицине началась не сразу. Потребовались годы, чтобы они вошли в клиническую практику и получили широкое признание, став незаменимыми средствами в профилактике и лечении тромбозов.

ДОВАРФАРИНОВАЯ ЭРА

Все началось в 1916 г., когда Джей Маклин учился на втором курсе Медицинского университета Джона Хопкинса (США) и работал с физиологом Уильямом Генри Хоуэллом. Их исследование было посвящено прокоагуляционным свойствам цефалина — фосфатидного соединения многих тканей организма, главным образом головного мозга. В процессе работы была замечена антикоагуляционная активность фракции фосфатидов печени и сердца. Маклин извлек эти жирорастворимые соединения из печени собаки и отметил повышенную кровоточивость после их введения экспериментальным животным. Впоследствии данное вещество, получившее название «гепарин» (от др.-греч. «гепар» — печень), было изучено У.Г. Хоуэллом (1918), лицензировано для производства канадским физиологом К.Х. Бестом (1931), впервые применено в клинической практике Мюрреем в Канаде и Крауфордом в Швеции (1936).

В начале 1920-х гг. на территориях США, граничащих с Канадой, произошла вспышка очень странного, до этого неизвестного заболевания у крупного рогатого скота. Ранее здоровый скот начал умирать от внутреннего кровотечения без видимой на то причины. Животные ели сено из сладкого клевера, и было отмечено, что кровотечение чаще всего возникало, когда стояла влажная погода и сено покрывалось плесенью. Геморрагическое заболевание назвали «болезнью сладкого клевера». Два местных ветеринара — Фрэнк У. Шофилд и Ли М. Родерик — обнаружили, что этой болезни удастся избежать, если не кормить животных сеном с плесенью, а излечить пострадавших можно переливанием свежей крови. Но во времена Великой депрессии фермеры не могли себе позволить замену кормов, поэтому заболевание оставалось широко распространенным. История гласит, что через 10 лет после первоначальной вспышки «болезни сладкого клевера» молодой фермер из Висконсина Эд Карлсон преодолел расстояние в 200 миль в метель с мертвой коровой в кузове грузовика до местной сельскохозяйственной экспериментальной станции, где работал биохимик

Карл Линк со своими коллегами. Этот момент стал определяющим в истории антикоагулянтов. Шесть лет спустя Линк и его команда смогли кристаллизовать вещество, названное дикумаролом. Это продукт окисления кумарина в заплесневелом сене.

ВАРФАРИНОВАЯ ЭРА

В 1945 г., когда Карл Линк лечился в санатории, ему в голову пришла мысль использовать соединение, разжижающее кровь, для борьбы с грызунами. Дикумарол действовал слишком медленно, поэтому приступили

к работе по созданию наиболее активного вещества — из 150 вариантов таковым оказался №42. В честь Исследовательского фонда выпускников Висконсина (Wisconsin Alumni Research Foundation, WARF), который финансировал исследования, №42 был назван варфарином.

В 1948 г. варфарин был представлен как химическое вещество для уничтожения крыс, мышей и сусликов. Позже он стал применяться в медицине и достиг наибольшей известности, когда его использовали для лечения 34-го президента США Дуайта Эйзенхауэра после перенесенного сердечного приступа в 1955 г.

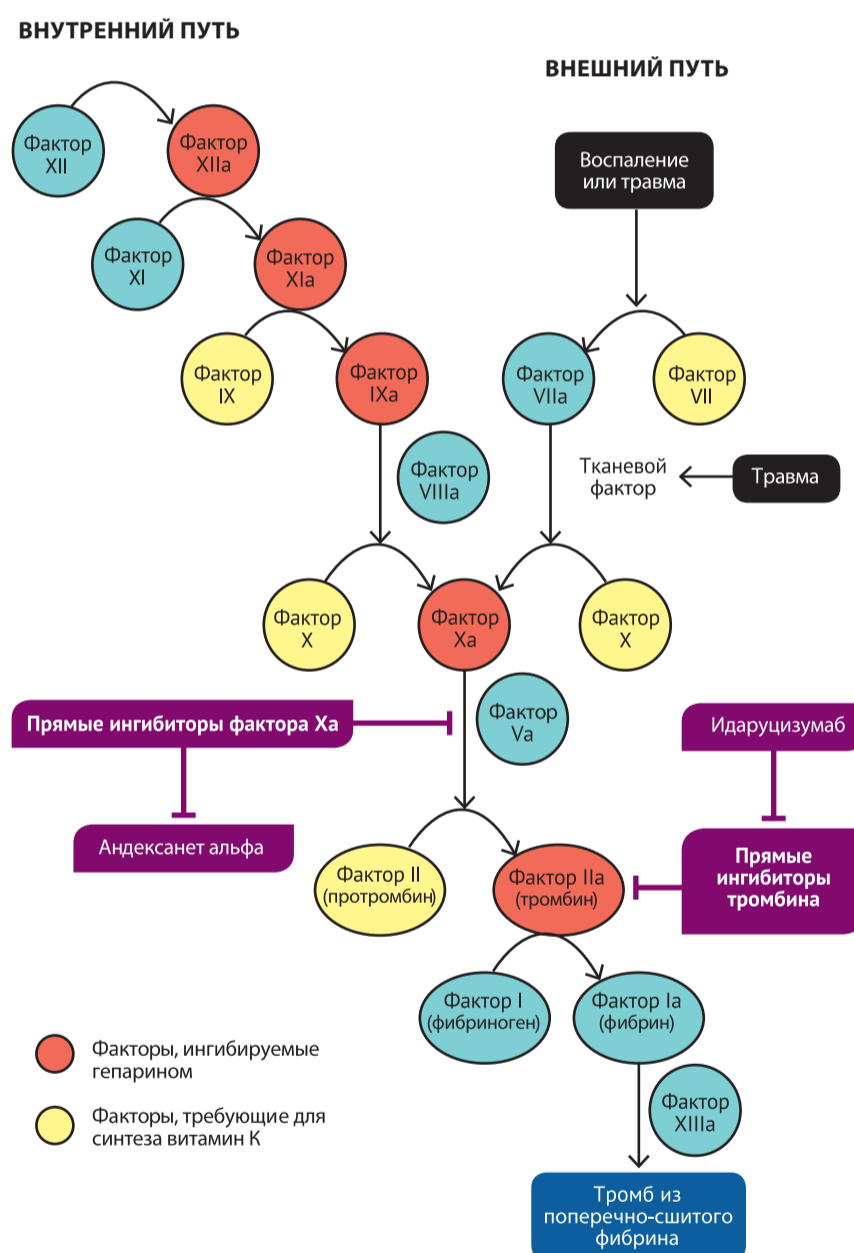
Однако внимание научного сообщества в те годы было приковано не только к изучению антикоагулянтной активности варфарина. Не меньший интерес в медицинских кругах вызывал витамин К, обладающий прямо противоположным действием, то есть по сути являющийся антагонистом варфарина. Отсюда и его название (от нем. Koagulationsvitamin — витамин коагуляции). Открытие этого витамина принадлежит датскому ученому Хенрику Даму, а его химическую природу раскрыл американский биохимик Эдвард Альберт Дойзи. Их совместные усилия были вознаграждены. В 1943 г. Дам и Дойзи получили Нобелевскую премию по медицине за работу над витамином К.

ПОСТВАРФАРИНОВАЯ ЭРА

Гепарины и кумарины (то есть варфарин, аценокумарол) являлись основой антикоагулянтной терапии на протяжении более чем 60 лет. Но парадигма открытия лекарств постепенно смещается в сторону рационального дизайна, целевого подхода, в котором конкретные белки или мишени выбираются в соответствии с современными представлениями о патофизиологии, а маленькие молекулы, которые ингибируют активность мишени, могут быть идентифицированы только с помощью высокотехнологичного оборудования.

Термин «новый» был первоначально применен к дабигатрану, когда он был представлен в США в 2010 г. Вместо уменьшения выработки факторов свертывания крови (как у варфарина) или связывания с антитромбином III (как у гепарина и его производных) дабигатран напрямую связывается с активным центром тромбина. Этот механизм был новым для пероральных антикоагулянтов и для большинства парентеральных. Год спустя Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA)

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ КАСКАД



Джей Маклин



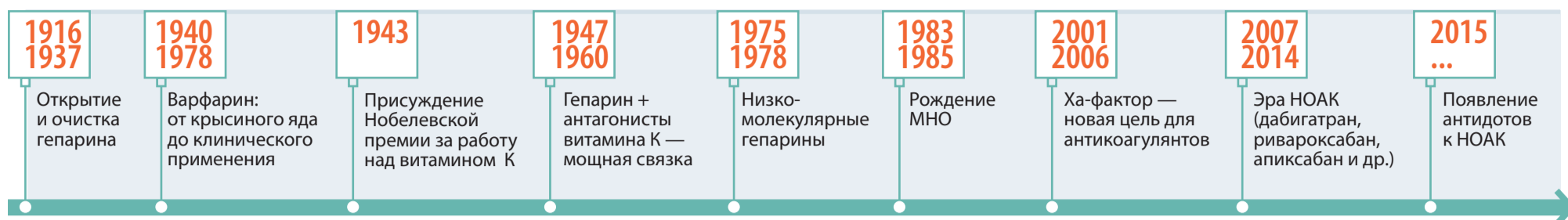
Карл Линк



У.Г. Хоуэлл



Хенрик Дам



одобрило ривароксабан. Ривароксабан связывается непосредственно с фактором коагуляции Ха. В течение следующих четырех лет появились еще два прямых ингибитора фактора свертывания крови Ха — апиксабан и эдоксабан.

Пришло время давать название данной группе препаратов, и тут мнения разошлись. Буква Н в НОАК изначально обозначала «новый». Но прошло 9 лет с начала «постварфариновой эры», и антикоагулянты уже перестали быть новыми. Тогда Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physicians, CHEST) решила расшифровывать букву Н как «не витамин К». Критики такой трактовки ссылаются на то, что «не витамин К» состоит не из одного слова, поэтому неправильно сокращать его до одной буквы, и аббревиатура «НОАК» может быть расшифрована как «НЕТ антикоагулянтов». В качестве альтернативного сокращения был предложен вариант П (прямые) ОАК (DirectOACs). Эту аббревиатуру, которая отражает механизм действия данной группы антикоагулянтов, одобрило Международное общество

по тромбозам и гемостазу (International Society of Thrombosis and Hemostasis, ISTH).

ПОСТВАРФАРИНОВАЯ ЭРА, АНТИДОТНЫЙ ПЕРИОД

Профиль безопасности у ПОАК значительно лучше, чем у варфарина. Однако не исключен риск больших (в том числе жизнеугрожающих) кровотечений, который составляет не менее 2,3–3,1 % в год. Текущее лечение кровотечений, связанных с ПОАК, включает отмену антитромботических препаратов и проведение поддерживающей терапии. В случае развития серьезных геморрагических осложнений используются прокоагулянтные агенты (концентраты протромбинового комплекса и активированный фактор VIIa). В настоящее время на разных этапах изучения и клинического внедрения находятся три специфических антидота к ПОАК. Идаруцизумаб — это специфический антагонист дабигатрана, который представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab). Препарат уже зарегистрирован, и каждый день множится опыт его применения.

Андексанет Альфа представляет собой молекулу каталитически неактивного фактора Ха, инвертирующего антикоагулянтное действие ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан). Инактивировать препараты данной группы, а также дабигатран может водорастворимая молекула малого размера — цирапарантаг. Исходно данное вещество было синтезировано как антидот к гепарину.

ПОСТНОАК, ИЛИ ВОЗМОЖНОСТИ БУДУЩЕГО

Аптамеры представляют собой новый класс олигонуклеотидных соединений, способных специфически взаимодействовать с различными молекулярными мишенями и ингибировать их активность. Получают аптамеры путем отбора из библиотеки случайно синтезированных олигонуклеотидов по их способности к связыванию с молекулой-мишенью. В дальнейшем такие первичные аптамеры могут быть химически модифицированы с целью оптимизации их структуры и повышения стабильности. Аптамеры принято считать химическими аналогами моно-

клональных антител, так как они обладают близкими к антителам показателями специфичности и сродства (аффинности) по отношению к своим мишеням.

Пегнивакоджен — это модифицированный РНК олигонуклеотид, который может подавлять активность IX фактора, удлиняя АЧТВ. Анивамерсен — олигонуклеотид, используемый для контролируемого прекращения действия пегнивакоджена. Вместе они называются антикоагулянтной системой REG1. Применение этой системы планируется у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергающихся реваскуляризации миокарда. На данный момент третья фаза клинических исследований пегнивакоджена и анивамерсена приостановлена из-за развития опасных аллергических реакций.

В заключение хотелось бы привести слова В.И. Гете: «Лучшее, что нам дает история, — возбуждаемый ею энтузиазм». Пусть он выражается в здравом смысле, упорном труде и незатухающем стремлении менять этот мир к лучшему.

Наталья Морина

Н О В О С Т Ь

Антикоагулянт нового поколения

Когда мы говорим о прямых оральных антикоагулянтах (ПОАК), на ум приходят давно известные всем практикующим врачам дабигатран, апиксабан и ривароксабан: все хорошо знают об их преимуществах и недостатках по сравнению с варфарином. Но наука не стоит на месте, и на отечественный рынок в ближайшее время выйдет новейший препарат — эдоксабан.

Эдоксабан — пероральный антикоагулянт, обратимый прямой ингибитор Ха-фактора. Характеризуется линейным предсказуемым профилем фармакокинетики и 62 %-ной биодоступностью. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1–2 часа после приема, время полувыведения составляет 10–14 часов. На 50 % препарат экскретируется почками.

В ряде клинических исследований эффективность эдоксабана сравнивалась с варфарином, а также оценивалась безопасность применения препарата при проведении кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 были включены пациенты с ФП старше 21 года с индексом CHADS₂ ≥ 2 (N = 21105). Эдоксабан в двух дозировках (60 и 30 мг) сравнивался с варфарином. В результате было показано, что прием как высокой, так и низкой дозы эдоксабана был не менее эффективен по сравнению с применением варфарина для профилактики инсульта или эмболии в сосуды большого круга кровообращения,

но сопровождался статистически значимо меньшей частотой развития кровотечений и менее высокой смертностью от осложненных сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании ENSURE-AF оценивались эффективность и безопасность применения эдоксабана при проведении электрической кардиоверсии (ЭИТ). В группу эдоксабана вошли 1095 пациентов, а в группу варфарина/эноксапарина — 1104 человека. Средний возраст пациентов в обеих группах составил 64 года, а средний балл по шкале CHA₂DS₂-VAS_c — 2,6 балла. Контроль лечения варфарином был довольно жесткий, и у 70,8 % пациентов среднее значение МНО соответствовало целевому диапазону (2–3).

Первичной конечной точкой была частота инсультов, системных эмболических событий, инфарктов миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при анализе всех рандомизированных пациентов. Отношение шансов для наступления первичной конечной точки на фоне применения эдоксабана по сравнению с варфарином составило 0,46. Случаев внутричерепных кровоизлияний в течение

исследования не было. У пациентов, которым проводилась ЧП Эхо-КТ, результаты были практически аналогичными. Применительно к эдоксабану в данном исследовании было показано, что весь процесс антикоагуляции перед восстановлением синусового ритма у пациента с ФП можно упростить до приема всего одной таблетки за 2 часа перед процедурой. При этом показатели частоты больших кровотечений и тромбоэмболий в течение 2 месяцев наблюдения в этом исследовании были низкими и статистически не различались в группах эдоксабана и варфарина с временным назначением эноксапарина. Авторы исследования также обращают внимание на то, что антикоагулянтное действие эдоксабана наступает очень быстро и делает возможным проведение кардиоверсии уже через 2 часа после приема первой дозы препарата. По мнению ученых, эдоксабан может использоваться практически у любых пациентов, которым необходима кардиоверсия, даже у лиц со сниженной функцией почек или недостаточной массой тела, поскольку препарат существует в двух дозировках — 60 и 30 мг.

Стоит отдельно остановиться на возможностях применения эдоксабана у онкологических больных с венозными тромбоэмболиями. Согласно последним рекомендациям, препаратами выбора в данной клинической ситуации являются низкомолекулярные гепарины. Эффективность ПОАК в данном случае не подкреплена достаточной доказательной базой. Авторы открытого рандомизированного исследования Hokusai VTE Cancer trial сравнивали эффективность и безопасность эдоксабана в дозе 60 мг/сут с терапией дальтепарином (200 МЕ/кг 1 р/сут подкожно 30 дней, далее по 150 МЕ/кг 1 р/сут). Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Первичная конечная точка — комбинация повторных венозных тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений.

Всего в исследование было включено 1050 пациентов. Частота первичной конечной точки составила 12,8 % в группе эдоксабана, 13,5 % — в группе дальтепарина. Эпизоды повторной венозной тромбоэмболии были зафиксированы у 7,9 % пациентов группы эдоксабана и у 11,3 % группы дальтепарина. Частота больших кровотечений составила 6,9 % в группе эдоксабана, 4,0 % — в группе дальтепарина.

По результатам исследования авторы заключили, что эдоксабан не уступает дальтепарину в отношении частоты развития комбинированной конечной точки «большие кровотечения плюс повторные эпизоды венозной тромбоэмболии».

Хочется верить, что препарат, чья эффективность и безопасность доказаны рядом клинических испытаний, войдет в широкую практику наряду с давно известными нам ПОАК.

Елизавета Федорова

ИНТЕРВЬЮ С ЭКСПЕРТОМ

Как заставить сердце биться ровно?

О способах восстановления синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и о том, когда и как их применять (и применять ли?), мы беседуем с профессором Ниной Александровной Новиковой.



Нина Александровна
НОВИКОВА

Д.м.н., проф. кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

— Среди опубликованных исследований, посвященных применению антикоагулянтов, все чаще встречаются такие, в которых препараты назначаются пациентам без фибрилляции предсердий. Наиболее известное и успешное — это COMPASS, менее, скажем так, успешные — MARINER и COMMANDER, представленные на прошедшем в 2018 году Конгрессе Европейского общества кардиологов. Как вы оцениваете перспективы применения антикоагулянтов в нехарактерных для них областях и чем, на ваш взгляд, вообще продиктован такой интерес?

— Я не могу сказать, что это нехарактерная область, потому что очень долго для профилактики повторных ишемических событий у больных, перенесших инфаркт миокарда, применялась только ацетилсалициловая кислота, но были попытки использовать не антитромбоцитарные препараты, а антикоагулянты, например, варфарин. Исследований подобного рода было множество. Не стоит забывать, что впервые варфарин начали применять именно для вторичной профилактики инфаркта еще в 1954 году. Так, американский президент Эйзенхауэр принимал этот препарат после инфаркта. Поэтому подход не совсем новый, и тем не менее исследование COMPASS стало первым успешным проектом, поскольку было доказано, что даже у больных без фибрилляции предсердий добавление малых доз ривароксабана приводит к существенному улучшению прогноза, уменьшая риск развития повторного инфаркта, инсульта и других ишемических событий. Для некоторых групп пациентов, в частности перенесших инфаркт, больных с сахарным диабетом, перенесших гангрену конечности или имеющих выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, думаю, использование антикоагулянтов, помимо антитромбоцитарных препаратов, будет иметь перспективы, поскольку это улучшает прогноз.

— Как скоро мы ожидаем внедрения этих принципов в рекомендации и, соответственно, в клиническую практику?

— Насколько мне известно, ривароксабан уже представлен на рынке в малой дозе (2,5 мг). Уверена, что это дело ближайшего времени.

— Не случится ли так, что антикоагулянты в какой-то момент смогут полностью либо почти полностью вытеснить антиагреган-

ты с этого рынка? Ведь когда в 2016 году кардиологическое сообщество окончательно получило протокольные указания применять у пациентов с фибрилляцией предсердий исключительно антикоагулянты, весомый прежде статус аспирина серьезно снизился.

— Думаю, что такого никогда не произойдет, потому что это разные категории больных. Одно дело — пациенты с фибрилляцией предсердий, у которых применение антитромбоцитарных препаратов не оправдано из-за малой эффективности и высокого риска побочных эффектов, таких как кровотечение, и совершенно другое — пациенты, нуждающиеся в профилактике повторных ишемических событий, поскольку в основе инфаркта миокарда лежат разрыв атеросклеротической бляшки, активация и агрегация тромбоцитов. Считаю, что роль антитромбоцитарных препаратов останется весьма значимой.

— У пациентов с фибрилляцией предсердий существует два главных направления купирования пароксизмов — медикаментозная и электрическая кардиоверсии. Расскажите чуть подробнее об обеих методиках. В каких ситуациях достаточно применения медикаментозной кардиоверсии, а в каких нет? Что касается электроимпульсной терапии, поясните, пожалуйста, показания и противопоказания к ее выполнению, технику проведения самой процедуры, существуют ли какие-либо особенности дальнейшего ведения пациента на стационарном этапе и какие рекомендации можно дать на амбулаторном этапе?

— Выбор метода восстановления синусового ритма, на самом деле, прерогатива лечащего врача, поскольку есть центры, где сначала пытаются восстановить синусовый ритм медикаментозно (у нас в арсенале для этого существует не так много препаратов — это пропafenон, новокаиномид и амиодарон; для персистирующей формы фибрилляции предсердий применяется еще и рефларон), а есть центры, где без медикаментозных попыток сразу проводят электрическую кардиоверсию. Понятно, что во многом выбор электрической кардиоверсии как первого метода лечения зависит от гемодинамической стабильности. Если больной нестабилен, то лучше использовать электрическую кардиоверсию, которая обычно более эффективна и быстра, поскольку любой антиаритмик требует некоторого времени для того, чтобы начать свое действие. Проводится электрическая кардиоверсия с помощью дефибриллятора.

Противопоказаниями к процедуре могут быть только противопоказания к наркозу, но я таких не знаю. Однако есть ситуации, когда восстанавливать синусовый ритм не имеет смысла. Это, например, больные с нелеченым тиреотоксикозом, с частыми пароксизмами или с очень большими размерами предсердий, то есть те пациенты, которые не в состоянии по разным причинам удерживать синусовый ритм.

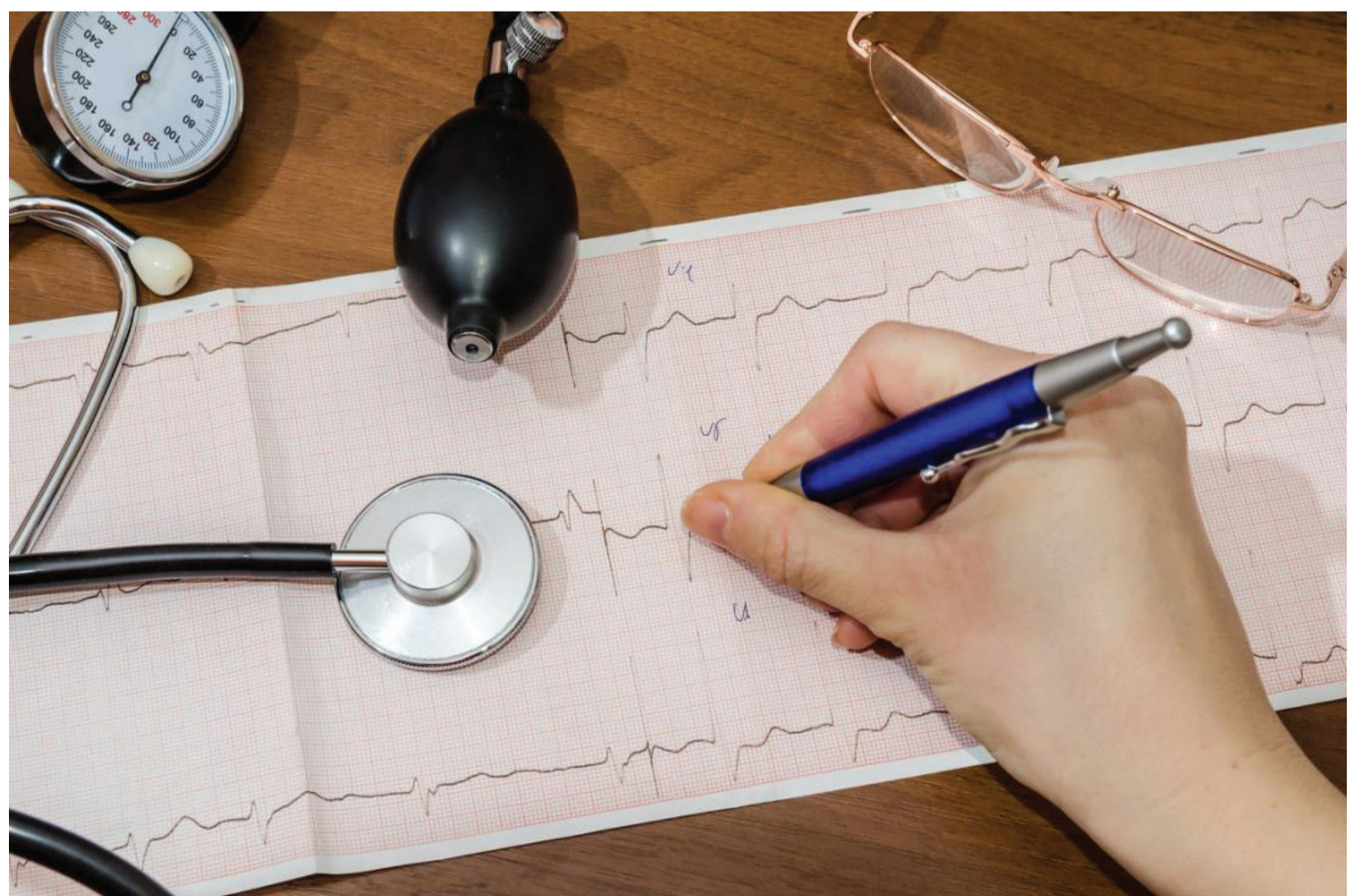
— А если мы говорим о временном факторе? Какой длительности должен быть пароксизм, чтобы это являлось противопоказанием для проведения электрической кардиоверсии?

— Таких противопоказаний нет, но в любом случае для проведения кардиоверсии нужна антикоагулянтная подготовка — и при коротких пароксизмах, и при персистирующей форме, и даже при так называемой длительно персистирующей форме. Есть пациенты, у которых попытки восстановления синусового ритма неэффективны. Это больные с очень длительным анамнезом фибрилляции предсердий, большими размерами полостей сердца, у которых неэффективны любые варианты антиаритмической терапии. Для того чтобы увеличить эффективность электрической кардиоверсии, иногда используется медикаментозная подготовка, например насыщение амиодароном.

— Одна из тем, которой вы коснулись, это антикоагулянтная подготовка больного к процедуре. Какие существуют особенности? Есть ли различия в зависимости от способа восстановления синусового ритма и какие антикоагулянты предпочтительны: энтеральные или парентеральные, прямые или антагонисты витамина K?

— На самом деле для всех новых антикоагулянтов — и для дабигатрана, и для ривароксабана, и для апиксабана — уже получены данные, говорящие о том, что их можно использовать для подготовки к кардиоверсии. В принципе, возможно два варианта. Первый — это длительная (в течение 3 недель) подготовка с последующей электрической кардиоверсией.

Второй — вы получаете пациента с неизвестной длительностью эпизода фибрилляции или трепетания предсердий, назначаете ему антикоагулянты, проводите чреспищеводное эхокардиографическое исследование и, если не выявляете внутрисердечного тромбоза, можете попытаться провести электрическую кардиоверсию. Причем для новых антикоагулянтов проведение процедуры возможно уже через несколько часов, их фармакокинетика это позволяет.



— А что делать в ситуации, если обнаружен тромбоз?

— Тогда больному назначают антикоагулянты, через месяц или два повторно проводят эхокардиографию и анализируют, как за этот период изменился тромб. Если он растворился — осуществляем попытку кардиоверсии, если нет — продолжаем лечение антикоагулянтами.

66

Для некоторых групп пациентов, в частности перенесших инфаркт, больных с сахарным диабетом, перенесших гангрену конечности или имеющих выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, использование антикоагулянтов, помимо антиагрегационных препаратов, будет иметь перспективы, поскольку это улучшает прогноз.

— Но в том случае, если пациент поступает с пароксизмом фибрилляции предсердий, речь идет только о медикаментозной кардиоверсии или возможно ждать самостоятельного купирования эпизода аритмии?

— Если речь идет о пароксизмальной форме, само по себе ее определение предусматривает возможность спонтанного восстановления синусового ритма в течение первых 7 суток. Следует отметить, что, по данным разных авторов, от 30 до 60 % больных самостоятельно восстанавливают синусовый ритм в течение ближайших часов, чаще всего в течение первых суток. Если больной обратился к врачу и хочет немедленного восстановления синусового ритма, то все равно назначаются антикоагулянты. В этой ситуации допустима и электрическая, и медикаментозная кардиоверсия. Эффективность процедуры в первые часы выше, чем через какие-то длительные периоды мерцания. В противном случае целесообразнее подготовить больного к кардиоверсии с помощью антиаритмиков.

— Какие существуют особенности ведения пациентов после проведения электрокардиоверсии?

— Больной, если у него нет никаких факторов тромбоэмболических осложнений, по крайней мере месяц должен все равно получать антикоагулянты. В дальнейшем тактика зависит от множества факторов и обсуждается в каждом случае индивидуально.

— Все ограничивается исключительно назначением антикоагулянтной терапии?

— Конечно, нет! Все зависит от того, получал ли больной до этого антиаритмическую терапию и какова вероятность удержания синусового ритма. У одних пациентов можно, например, ограничиться назначением бета-блокаторов, тогда как у других, чтобы удержать синусовый ритм, потребуется поддерживающая антиаритмическая терапия. Характер терапии зависит от основного заболевания. Если у больного нет никаких органических поражений сердца, можно назначить антиаритмики 1-го С класса. Если в анамнезе есть постинфарктный кардиосклероз, имеются какие-то органические изменения в сердце или по данным ЭХО-КГ выявляют низкую фракцию выброса левого желудочка, то показано назначение только амиодарона.

— В какой ситуации мы можем рекомендовать пациенту прекратить борьбу за синусовый ритм, постоянное купирование возникающих пароксизмов и рекомендовать, скажем так, ожидать перехода фибрилляции предсердий в постоянную форму, чтобы затем использовать главным образом ритмоурежающую, а не антиаритмическую терапию?

— Вот чего врачи не могут, так это перевести пароксизмальную или персистирующую форму в постоянную! Поэтому, если у больного неэффективны антиаритмики, если пароксизмы нарушения ритма часты, можно попытаться уговорить его не восстанавливать синусовый ритм, а назначить ритмоурежающую терапию. Но иногда это требует от врача огромного терпения и внутренних сил. Некоторые больные настроены только на восстановление синусового ритма, не хотят жить с аритмией, хотя прогноз при удержании синусового ритма или при выборе тактики урежения частоты желудочкового ответа одинаков, если правильно использовать антикоагулянты.

— Если получается убедить больного, то мы отменяем антиаритмическую терапию?

— Да, конечно. И назначаем исключительно ритмоурежающую.

— Традиционный вопрос для всех гостей нашей рубрики: расскажите немного о себе, о ваших научных интересах и об учреждении, которое вы представляете.

— Я всю жизнь работаю в Сеченовском университете, в отделении реанимации и интенсивной терапии в клинике кардиологии. Среди моих научных интересов лидирует изучение ишемической болезни сердца и нарушений ритма.

— Интервью выйдет в преддверии Форума антикоагулянтной терапии, в котором вы уже несколько лет принимаете активное участие: выступаете с докладами, проводите школы и мастер-классы. Таких событий, посвященных именно антикоагулянтной терапии, в России немного. Как вы оцениваете перспективы форума в дальнейшем его развитии?

— Я считаю, что это очень важный форум, поскольку, несмотря на огромное количество проводимых конференций, читаемых лекций и публикуемых научных статей, уровень образования врачей именно в области антикоагулянтной терапии, к сожалению, оставляет желать лучшего. Поэтому форум, который собирает огромное количество специалистов и освещает очень сложные вопросы антикоагулянтной и антиагрегационной терапии, имеет большие перспективы.

Беседовала Мария Габитова



НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Онкологическая **КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

Научно-практический рецензируемый журнал

КЛИНИЦИСТ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Русский журнал **ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ**

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Невроно-мышечные **БОЛЕЗНИ**

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

Журнал о достижениях мировой медицины и туристическом лечении

Опухоли **ГОЛОВЫ И ШЕИ**

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

Успехи молекулярной **ОНКОЛОГИИ**

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

Опухоли **ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

Специализированный рецензируемый журнал

Специализированный рецензируемый журнал

Специализированный рецензируемый журнал

Специализированный рецензируемый журнал

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня

Современная **КАРДИОЛОГИЯ**

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

Урология сегодня

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология

Урология сегодня

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология

iOS

Аденурик®

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹

Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

- ✦ Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- ✦ Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- ✦ Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-2007/16 от 20.07.2016.

2. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print]

3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273–82.

4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188–194.

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Показания к применению: хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). Противопоказания: повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. С осторожностью: почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояние после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Никана (опыт применения фебуксостата ограничен). Побочное действие: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой - головная боль, приступы подагры*, диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-2007/16 от 20.07.2016. RU_ADE-01-2017. Одобрено 04.2017.

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония. ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru



П Р Е П А Р А Т

Бозентан — «золотой стандарт» в лечении легочной артериальной гипертензии

Согласно рекомендациям ECS от 2015 г., легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего диастолического давления в легочной артерии (СДЛА) > 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых камер сердца (КПОС), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и преждевременной гибели пациентов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Современная классификация выделяет 5 типов легочной гипертензии (ЛГ) в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических звеньев развития (табл.).

ТАБЛ. Классификация легочной гипертензии

Определение	Характеристики	Клинические группы
ЛАГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛАГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ вследствие заболеваний легких 4. ХТЭЛГ 5. ЛГ вследствие непонятных причин и/или ЛГ с многофакторными механизмами
Посткапиллярная ЛАГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА > 15 мм рт. ст.	2. ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца 5. ЛГ вследствие непонятных причин и/или ЛГ с многофакторными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ГДД < 7 мм рт. ст. ЛСС ≤ 3 WU	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛАГ	ГДД ≥ 7 мм рт. ст. и /или ЛСС > 3 WU	

Примечание: СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ, ГДД — градиент диастолического давления.

Легочная артериальная гипертензия относится к довольно редким заболеваниям и является прекапиллярным вариантом ЛГ. В свою очередь, ЛАГ может быть как идиопатической (ИЛАГ), так и ассоциированной с другими заболеваниями: это могут быть болезни соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка), врожденные пороки сердца, порталная гипертензия. К этому типу относят также ЛГ, инициированную ВИЧ и приемом некоторых лекарственных средств, а также ЛГ новорожденных и редко встречающиеся виды ЛГ — веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза ЛАГ лежат структурные изменения артерий и артериол малого круга кровообращения, которые возникают вследствие нарушения процессов пролиферации клеток сосудистой стенки, приводя к развитию гиперплазии интимы с гипертрофией и гиперплазией гладких мышечных клеток (ГМК) медиа, утолщению адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях — к фиброзным изменениям. Ключевую роль в развитии указанных процессов играет дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазоконстрикторными и вазодилататорными медиаторами. Эндотелиальная дисфункция проявляется снижением синтеза вазодилататоров и антипролиферативных агентов, таких как NO (оксид азота) и простагландин, а также повы-

шенной экспрессией вазоконстрикторов и пролиферативных веществ, таких как тромбоксан А₂ и эндотелин-1 (ЭТ-1). Освобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызыва-

ет миграцию ГМК в интиму легочных артерий. Секреция вазоактивных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза in situ, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния за счет продукции простагландина и ингибитора тканевого активатора плазминогена в прокоагулянтное. В результате образуется замкнутый порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. Патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки и различные типы клеток — фибробласты, эндотелиальные и ГМК. В плазме крови у больных ЛАГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, также обращает на себя внимание нарушение метаболизма серотонина.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина характеризуется прогрессирующей дыхательной недостаточностью, одышкой при минимальных физических нагрузках, отеками, цианозом носогубного треугольника, эпизодами синкопе, правожелудочковой СН, приводящей к ранней гибели пациентов. ЛАГ — заболевание с крайне неблагоприятным жизненным прогнозом. Так, по данным регистра Национального института здоровья США (НИН, 1981–1985), средняя выживаемость больных идиопатической ЛАГ, не получаю-

щих специфической терапии, не превышает 2,8 года. Результаты крупных национальных регистров ЛАГ свидетельствуют о том, что летальность больных ИЛАГ и семейной/наследственной ЛАГ составляет около 15 %, а у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), достигает 30–35 %.

ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Механизмы действия препаратов

В последнее десятилетие отмечается значительный прогресс в лечении таких непротых больных.

В настоящее время в России доступно несколько вариантов ЛАГ-специфической терапии: антагонисты рецепторов эндотелина — АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), аналоги простагландина (илопрост), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа — ИФДЭ-5 (силденафил). Современная терапия ЛАГ является молекулярно-направленной и разработана на основе изучения трех ключевых путей ремоделирования этих сосудов, один из которых связан с действием вазоактивного вещества — ЭТ-1.

ЭТ-1 — наиболее мощный вазоконстрикторный длительно действующий пептид эндотелиального происхождения, который вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве основного патогенетического медиатора ЛАГ и потенциальной мишени для терапевтического воздействия. ЭТ-1 относится к семейству эндотелинов, которые присутствуют в легочной ткани, бронхоальвеолярном аппарате, легочных сосудах.

Эффективность неселективных и селективных АРЭ при ЛАГ доказана в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. В России для лечения больных ЛАГ одобрены следующие АРЭ: неселективный АРЭ бозентан, селективный антагонист рецепторов ЕТА амбризентан и тканеспецифичный неселективный АРЭ мацитентан.

Клинические исследования

Первым представителем данной группы препаратов стал бозентан (Бозенекс). С 2001 г. он был рекомендован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для лечения больных ЛАГ III–IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ с целью улучшения переносимости нагрузок, снижения темпов прогрессирования заболевания. В конце 2006 г. он стал первым препаратом ЛАГ-специфической

терапии, одобренным Фармакологическим комитетом в нашей стране, для лечения больных ИЛАГ, ЛАГ вследствие склеродермии без выраженного фиброза легких и при синдроме Эйзенменгера для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) свидетельствуют о способности бозентана улучшать толерантность к физическим нагрузкам и ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ в сравнении с плацебо.

В пилотном 12-недельном исследовании у 32 пациентов с ИЛАГ и ЛАГ-ФК ФК III–IV плацебо-корректированный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) в группе бозентана составил 76 м. В исследовании BREATHE-1 213 пациентов с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо 2 раза в день в течение 4 недель, затем соответственно 125 или 250 мг дважды в день в течение 12 недель. Бозентан в сравнении с плацебо обеспечивал прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 44 м.

Таким образом, по результатам проведенных исследований, отчетливый эффект лечения наблюдается уже к 3–4-му месяцу применения препарата: увеличивается дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, уменьшается ФК ЛГ. Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в день с последующим увеличением через 4 недели до 125 мг 2 раза в день при тщательном ежемесячном контроле ферментов печени. Эффективность оценивают через 8 недель лечения. Отменять препарат желательно постепенно, одновременно назначая другие лекарственные средства.

В настоящее время эффективная терапия ЛАГ возможна благодаря новому генерическому производному бозентана — Бозенексу (ЗАО «ИИХР», Россия). В 2016 г. в Санкт-Петербурге проводилось открытое рандомизированное перекрестное двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Бозенекс (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг) и Траклир (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг, действующее вещество — тот же бозентан, производитель — «Актелион Фарма-сьютикалз Лтд.», Швейцария) с участием здоровых добровольцев. Данное исследование установило полную биоэквивалентность указанных препаратов. На сегодняшний день бозентан остается наиболее широко применяемым легочным вазодилататором, способствующим улучшению толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с ЛАГ.

В работе Т.В. Мартынюк и соавт. оценивались эффективность и безопасность терапии Бозенексом у пациентов с ЛАГ на протяжении 24 недель. Из 42 пациентов, включенных в исследование, у 35 был установлен диагноз ИЛГ и у 7 — ЛАГ была ассоциирована с врожденным пороком сердца (ВПС) (4 пациента с мальдами дефектами межпредсердной или межжелудочковой пе-

регородки; 3 пациента с резидуальной ЛАГ вследствие коррекции простых ВПС спустя более чем 3 года). Средний возраст на момент включения составил $40,1 \pm 12,3$ года в группе инициации терапии и $42,5 \pm 13,4$ года — в группе переключения. У 45 % в группе начала терапии был установлен II ФК, у 55 % — III ФК; в группе переключения 16 % имели I ФК, 58 % — II ФК и 26 % — III ФК. Среди пациентов, которым была инициирована терапия бозентаном, 63,6 % ранее не получали ЛАГ-терапию, у 36,4 % препарат присоединялся к терапии силденафилом в дозе 60 мг/сут. Среди пациентов группы переключения 65 % ранее получали монотерапию бозентаном, а 35 % находились на комбинированной терапии бозентаном 250 мг/сут. и силденафилом 60 мг/сут. Длительность предшествующей терапии силденафилом составила в среднем 18 ± 4 недели для группы инициации Бозенекса и 16 ± 5 недель — для группы переключения ($p > 0,05$).

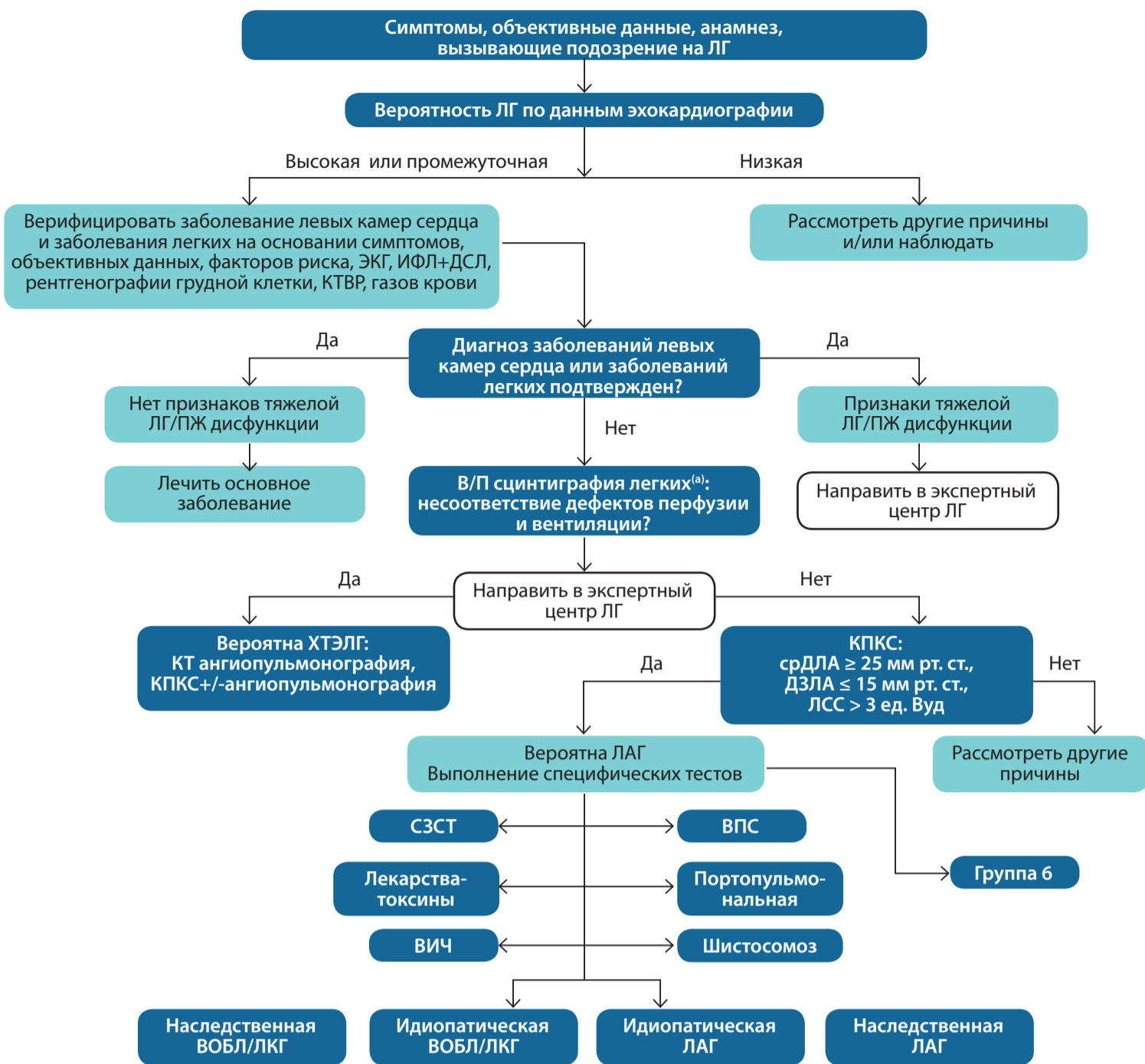
При оценке функциональной способности в группе инициации терапии к 24-й неделе была выявлена положительная динамика. Зарегистрировано достоверное улучшение ФК в виде увеличения доли пациентов со II ФК, появление I ФК. Через 24 недели в группе переключения достоверных изменений не зарегистрировано. При проведении теста 6-минутной ходьбы отмечен прирост дистанции на 53,1 м. Был выявлен незначительный прирост SaO_2 как на фоне назначения бозентана — с $95,4 \pm 2,4$ до $95,9 \pm 1,9$ %, так и в группе переключения — с $96,2 \pm 2,2$ до $96,9 \pm 1,5$ %. При проведении ЭхоКГ через 24 недели после инициации терапии было выявлено достоверное снижение уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА), уменьшение площади правого предсердия (ПП). Различия остальных показателей в этой группе, а также в группе переключения не достигли статистической значимости.

По данным КПОС зарегистрированы положительные изменения среднего давления в ЛА (ДЛАср), среднего давления в ПП (ДППср) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Остальные показатели в этой группе и значения в группе переключения не достигли статистической значимости. При оценке переносимости терапии бозентаном 125 мг/сут. к 4-й неделе ни у одного из пациентов не было отмечено повышения уровня печеночных трансаминаз более 2 границ нормальных значений. Через 4 недели всем пациентам, согласно установленным алгоритмам терапии, доза была увеличена до 250 мг/сут. За весь период наблюдения у 2 пациентов из группы назначения отмечалось транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз до 1,5–2 норм, не требующее отмены или коррекции дозы препарата. Не было выявлено ни одного случая снижения гемоглобина ниже 110 г/л, гипотонии и отеков конечностей в обеих группах.

Таким образом, терапия Бозенексом в течение 24 недель характеризовалась хорошей переносимостью и не сопровождалась клинически значимыми нежелательными явлениями.

На настоящий момент бозентан обладает наибольшей доказательной базой среди всех препаратов, применяемых для лечения ЛАГ.

Новым двойным АРЭ, созданным с целью улучшения эффективности и повышения безопасности терапии за счет тканевой специфичности, является мацитентан. Препарат имеет улучшенные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы, что способствует проникновению через липофильные клеточные мембраны и повышению пенетрации препарата в ткани. В октябре 2013 г. неселективный АРЭ мацитентан был одобрен FDA для лечения больных ЛАГ для предотвра-



ния ее прогрессирования на основании результатов длительного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования SERAPHIN, однако не имеет значительных преимуществ перед бозентаном.

Такие препараты, как мацитентан и риоцигуат, доказавшие свою эффективность в отношении долгосрочных исходов в рандомизированных клинических исследованиях, предложено называть препаратами II поколения; в отличие от них препараты I поколения (бозентан и силденафил) влияют в основном на симптоматику ЛАГ.

В 2017 г. был опубликован метаанализ сравнительной эффективности основных АРЭ (бозентан, амбризентан, ситаксентан и мацитентан) у пациентов с ЛАГ. В него вошли 10 РКИ, 2172 больных ЛАГ. По данным метаанализа, все четыре препарата обладают преимуществом перед плацебо по влиянию на результат теста с БМХ. Бозентан и амбризентан достоверно снижали риск клинического ухудшения ЛАГ в сравнении с плацебо.

Сегодня на российском рынке имеется три основных препарата из группы АРЭ: бозентан, амбризентан, мацитентан. Клинические рекомендации по ЛГ 2016 г. свидетельствуют о том, что, несмотря на различия в активности по отношению к разным рецепторам, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных ЛАГ сопоставима. Бозентан по праву считается «золотым стандартом» в лечении ЛАГ, является наиболее широко применяемым легочным вазодилататором, улучшает переносимость физических нагрузок, снижает темпы прогрессирования заболевания, увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни этой тяжелой группы больных.

Елизавета Федорова

Бозенекс®
МНН Бозентан

путь свободен

Способствует улучшению ключевых гемодинамических параметров и толерантности больных к физическим нагрузкам*

Пролонгирует время до клинического ухудшения*

Позитивно влияет на клинические исходы*

СОТЕКС

* данные из инструкции по медицинскому применению
Реклама. РУ ЛП-004208 21.03.2017 г.
Отпускается по рецепту врача.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ, МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

И С С Л Е Д О В А Н И Я

Фармакогенетическое тестирование как инструмент персонализированного подхода к назначению ПОАК

Несмотря на бурный темп развития медицинской науки, высокая частота случаев недостаточной эффективности лекарственных средств (ЛС) и нежелательных побочных реакций остается одним из наиболее острых и актуальных вопросов, обсуждаемых исследователями. Отчего же у одного пациента, находящегося на антикоагулянтной терапии, может случиться кровотечение, а у другого — тромбоэмболическое событие, при условии, что пациенты получают идентичные дозы лекарственного препарата и имеют схожий соматический статус? С подобной вариабельностью ответа пациента на ЛС постоянно сталкиваются врачи всех специальностей и направлений, что в последующем приводит к поиску адекватных подходов к персонализации терапии.

Фармакологический ответ на ЛС у разных пациентов зависит от ряда факторов, однако до 50 % всех неблагоприятных явлений принято относить к генетическим особенностям и метаболизму пациентов (рис. 1). Благодаря развитию молекулярной генетики, и в частности полимеразной цепной реакции, обозначились перспективы доступного использования фармакокинетических тестов в реальной клинической практике.

И если фармакогенетика варфарина на сегодняшний день изучена настолько, что в рекомендациях появился раздел о назначении стартовой дозы на основе генетического тестирования (warfarindosing.org), то попытки сделать терапию ПОАК (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана) персонализированной предпринимаются до настоящего времени.

ДАБИГАТРАН

Дабигатран (дабигатрана этексилат) представляет собой пероральный антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина, назначаемый пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) в дозе 150 или 110 мг 2 раза в сутки без необходимости лабораторного контроля за гемостазом и доказавший свою эффективность для профилактики инсульта и системных эмболий.

Наибольший интерес для исследователей представляет ген карбоксилэстеразы 1 (CES1), кодирующий эстеразу, которая уча-



РИС.2. Полиморфизмы гена CES1 и их влияние на фармакокинетику дабигатрана

ствует в биотрансформации дабигатрана этексилата в активный метаболит дабигатран. Значимый вклад в развитие фармакогенетики дабигатрана внес крупномасштабный субанализ RE-LY-Genetics, в котором проводилось полногеномное тестирование с последующим анализом взаимосвязей между генетическими детерминантами концентраций антикоагулянта (носительство полиморфизма rs2244613 (27467C > A) гена CES1) и показателями эффективности и безопасности лечения дабигатраном. Было выявлено, что у носителей полиморфизма rs2244613 гена CES1 (32,8 % из них составили европейцы) наблюдалось снижение остаточной концентрации (C_{ss} min) дабигатрана на 15 %, что в дальнейшем приводило к снижению риска кровотечений на 27 % (отмечается снижение относительного риска

кровотечений в группе с дозой дабигатрана 110 мг 2 р/день по сравнению с группой, в которой использовалась полная доза — 150 мг 2 р/день). Таким образом, авторами было отмечено, что полиморфизм rs2244613 гена CES1 является важнейшей клинической детерминантой риска кровотечений, а рутинное проведение генотипирования может позволить клиницистам оптимизировать баланс между эффективностью и безопасностью, выбирая адекватную дозу дабигатрана у каждого конкретного больного.

Последующие работы (С. Dimatteo и соавт., 2016) подтвердили полученные результаты в исследовании RE-LY: носительство доминантного аллеля (GG и GT) полиморфизма rs2244613 гена CES1 ассоциировано с более низкой C_{ss} min активного метаболита и, соответственно, со снижением риска кровотечений. Ассоциаций между выявленным полиморфизмом и тромбоэмболическими событиями выявлено не было. Также авторами изучался полиморфизм rs8192935 гена CES1, и было отмечено, что у носителей доминантного аллеля (A) наблюдается снижение C_{ss} min дабигатрана на 3 % в сравнении с минорным аллелем (G) на 11 %. Влияние данного феномена на клинические исходы установлено не было (рис. 2).

Также перспективным является направление по изучению гена ABCB1, кодирующего P-gp, переносчика полиморфного ЛС. На сегодняшний день проведен ряд исследований, в которых оценивалась корреляция между носительством определенных полиморфизмов и изменением фармакоки-

нетических параметров. Однако поиск взаимосвязи данной генетической детерминанты с клиническими исходами пока не проводился (рис. 3).

РИВАРОКСАБАН

Ривароксабан, представляющий собой прямой ингибитор Ха-фактора, направлен на свободный и связанный в тромбе фактор, а также фактор Ха в протромбиназном комплексе. Для профилактики инсульта у пациентов с ФП препарат назначается в дозах 20 или 15 мг 1 раз в сутки.

В отличие от дабигатрана полногеномный анализ большой группы пациентов, принимающих ривароксабан, не проводился, и еще предстоит обнаружить, вносит ли какой-нибудь из полиморфизмов какой-либо вклад в концентрацию препарата и, следовательно, в клинические исходы.

Всасывание и выведение ривароксабана происходит посредством системы P-gp и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Ген ABCG2, который кодирует BCRP, является важным медиатором транспорта лекарств в кишечнике и почечных канальцах, и его генетические варианты могут быть причиной сниженного выведения препаратов. Влияние наиболее частого полиморфизма этого гена — Q141K — на метаболизм ривароксабана клинически еще не изучалось, но в экспериментах на мышах отсутствие P-gp (ABCB1) и BCRP (ABCG2) было связано со значительным снижением клиренса препарата.

Следует отметить, что две трети препарата метаболизируется ферментами CYP — наибольший вклад вносят CYP3A4 (18 %) и CYP2J2 (14 %). Имеется множество полиморфизмов, связанных с различными уровнями активности фермента CYP3A4, однако не изучалось влияния ни одного из них на метаболизм ривароксабана. Д.А. Сычева и соавт. доказали, что имеется прямая статистически достоверная корреляция между активностью CYP3A4 и пиковой и остаточной концентрацией ривароксабана в плазме. Изменение активности CYP3A4 влияет на концентрацию препарата в плазме, не влияя, однако, на эффективность лечения.

Также перспективным направлением считается изучение полиморфизмов гена ABCB1, кодирующего P-gp, переносчика. В литературе описан случай развития желудочно-кишечного кровотечения, связанного с повышенной концентрацией ривароксабана и удлиненным в 2–3 раза периодом полувыведения. Авторы полагают, что повышенная чувствительность к препарату обусловлена сочетанием факторов. Пациент являлся гомозиготным носителем минорных аллелей TT полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs2032582 (G2677T) гена ABCB1. Такой генотип обуславливает повышение концентрации препарата (рис. 4).

Может наблюдаться и противоположная картина. D. Dideriksen и соавт. сообщают о чрезвычайно низком уровне ривароксабана в плазме пациента и возникшей вследствие этого картине левостороннего гемипареза. Авторы предполагают, что это может быть результатом сочетания этнически обуслов-



РИС.1. Факторы, обуславливающие индивидуальный фармакологический ответ



G, T — минорные аллели; A, C — доминантный аллель

РИС.3. Полиморфизмы гена ABCB1 и их влияние на фармакокинетику дабигатрана



G, T — минорные аллели; A, C — доминантный аллель

РИС.4. Полиморфизмы гена ABCB1 и их влияние на фармакокинетику ривароксабана

ленного высокого уровня экспрессии P-гр и его индукции противосудорожным препаратом леветирацетам. Пациент был родом из Африки. Сообщается, что высокая частота C аллеля полиморфизма rs1045642 у пациентов негроидной расы обуславливает более высокие уровни экспрессии P-гр и, соответственно, выведения лекарств.

АПИКСАБАН

Еще один обратимый селективный ингибитор Ха-фактора свертывания крови — апиксабан — антикоагулянт прямого действия, назначаемый в дозе 5 или 2,5 мг 2 раза в сутки с целью профилактики инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Апиксабан метаболизируется с участием изоферментов цитохрома P450 — CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2, 3A4, 3A5, среди которых наибольшее значение имеют CYP3A4 и CYP3A5. В исследовании А.В. Крюкова и соавт. изучалось влияние на фармакокине-

тику апиксабана генотипа по полиморфному маркеру гена CYP3A5 rs776746 (6986A > G) (n = 17, 14 гомозигот с генотипом GG, 3 гетерозиготы с генотипом AG), однако статистически значимых различий фармакокинетики апиксабана в группах пациентов с различными генотипами выявлено не было.

Помимо изоферментов цитохрома в метаболизме апиксабана, как и остальных антикоагулянтов — ингибиторов Ха-фактора, принимают участие P-гр и BCRP (рис. 5). С. Dimatteo и соавт. исследовали у 80 пациентов с ФП влияние полиморфизма rs4148738 гена ABCB1 (A > G), кодирующего P-гр, на фармакокинетику апиксабана. Было обнаружено, что у носителей AA генотипа (A — «дикий аллель», наиболее часто встречающийся) C_{ss} max апиксабана была значительно выше, чем у носителей G аллеля (263,7 нг/дл и 209,2 нг/дл соответственно).

S. Ueshima и соавт. оценивали зависимость концентрации апиксабана в плазме крови от наличия определенных полимор-

физмов генов ABCB1 rs1128503 (1236C > T), rs2032582 (2677G > T/A), rs1045642 (3435C > T), ABCG2 rs2231142 (421C > A), CYP3A5 rs776746; *3 (6986A > G). В исследовании приняли участие 44 пациента с ФП. Влияние полиморфизмов гена ABCB1 на пиковую концентрацию апиксабана в плазме крови обнаружено не было; у пациентов с генотипом ABCG2 421A/A была определена повышенная C_{ss} min апиксабана в плазме в сравнении с пациентами с генотипом ABCG2 421 C/C (p < 0,01); C_{ss} min апиксабана в крови у пациентов с генотипом CYP3A5*1/*3 или CYP3A5*3/*3 была значительно выше, чем у пациентов с генотипом CYP3A5*1/*1 (p < 0,05).

Таким образом, что касается класса ПОАК, то промежуточных результатов по изучению взаимосвязи между носительством определенных генетических полиморфизмов и показателями эффективности и безопасности лечения данными препаратами (конечные точки, включавшие инсульт, системную эмболию и большие кровотечения) пока недостаточно. Мнения клинических

фармакологов по поводу необходимости проведения фармакогенетических тестов, поиска генетических полиморфизмов, ассоциированных с нежелательными явлениями на фоне приема ПОАК, разделились: и на сегодняшний день нет уверенности в том, нужно ли подбирать дозы лекарственных средств в зависимости от результатов генотипирования и внедрять в клиническую практику фармакогенетические методы. Безусловно, для того чтобы закрыть подобные «белые пятна», требуется проведение масштабных клинических исследований с возможностью долгосрочного наблюдения пациентов и оценкой показателя cost-efficacy (рентабельности) данного подхода.

Несмотря на все сомнения, предпринимаются попытки расширения «линейки» исследований генетических полиморфизмов для проведения фармакогенетического тестирования, что, скорее всего, позволит персонализировать назначение пероральных антикоагулянтов уже в недалеком будущем.

Алена Скрипка



G (ABCB1), A (ABCG2), *3 — минорные аллели; A (ABCB1), C (ABCG2), *1 — доминантный аллель

РИС.5. Влияние полиморфизмов генов ABCB1, ABCG2, CYP3A5*3 на фармакокинетику апиксабана

НОВОСТИ

Реваскуляризация при немой ишемии улучшает прогноз

В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании на основе Канадского регистра, опубликованном в январе 2019 года в JACC: Cardiovascular Interventions (A. Czarnecki и соавт., Sunnybrook Health Sciences Centre in Toronto, Ontario), было показано, что проведение реваскуляризации при немой ишемии было связано с лучшими исходами по сравнению с только медикаментозной терапией.

В исследование вошли 9897 пациентов со значимым стенозом основной коронарной артерии ($\geq 70\%$) или стенозом ствола ЛКА $\geq 50\%$ и функциональным классом стенокардии 0 (по шкале CCS, Canadian Cardiovascular Society). 47% из них получали только медикаментозную терапию, а 53% была проведена реваскуляризация в течение 90 дней после ангиографии, причем чаще выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (32%), а не аортокоронарное шунтирование (АКШ) (21%). Наблюдение продолжалось более 4 лет.

Смертность в группе пациентов, которым проводили реваскуляризацию при бессимптомном течении стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), оказалась достоверно ниже на 19% по сравнению с группой пациентов, получавших только лекарственную терапию. Также среди пациентов, которым было выполнено ЧКВ/АКШ, достоверно реже на 42% возникали нефатальные инфаркты миокарда. Причем результаты не зависели от вида реваскуляризации (ЧКВ или АКШ). Примечательно, что в группе консервативной (лекарственной) терапии 10,9% пациентов в течение года также была выполнена реваскуляризация.

По мнению авторов, полученные данные свидетельствуют о том, что стратегия выборочной реваскуляризации бессимптомных пациентов высокого риска (значимые стенозы основных коронарных сосудов) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией может обеспечить наилучший клинический результат. Однако не стоит использовать эти результаты для рутинной реваскуляризации всех коронарных стенозов у бессимптомных пациентов.

Ирина Даабуль

Ривароксабан для профилактики тромбозов шунта

В субанализе исследования COMPASS, опубликованном в январской онлайн-версии Journal of the American College of Cardiology, A. Lamy и соавт. показали, что ривароксабан в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в день) в виде монотерапии и в комбинации с аспирином не улучшал исходы после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), несмотря на ожидание возможной пользы.

В COMPASS-CABG были включены 1448 пациентов из основного исследования COMPASS, перенесших АКШ. Участники были рандомизированы на группы приема аспирина 100 мг (n = 463), аспирина 100 мг + ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день (n = 502) и ривароксабана 5 мг 2 раза в день (n = 483). Частота тромбоза шунтов в течение первого года после АКШ среди пациентов только на ривароксабана и только на аспирине не различалась. Также не было выявлено различий между пациентами, принимавшими ривароксабан в комбинации с аспирином и только аспирином.

По количеству больших кровотечений в течение 30 дней после процедуры группы пациентов, принимавших ривароксабан и аспирин, только ривароксабан и только аспирин, достоверно не различались. При этом фатальных, приведших к развитию тампонады сердца или необходимости повторной операции кровотечений не было отмечено ни в одной группе. В период после 30 дней наблюдения в группе пациентов, принимавших только ривароксабан, наблюдалось почти в 2,5 раза больше больших кровотечений.

Добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к аспирину после АКШ считается безопасным. Также в основном исследовании COMPASS ученые пришли к выводу, что данная комбинация снижает частоту крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС или атеросклерозом периферических артерий.

В настоящее время после АКШ для предотвращения тромбоза шунтов и улучшения клинических исходов рекомендуется проведение антиагрегантной терапии аспирином или клопидогрелом.

Ирина Даабуль

Д И А Г Н О С Т И К А

Можно ли измерить антикоагулянтный эффект прямых оральных антикоагулянтов?

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) — дабигатран, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан — широко используются у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. Эти препараты принимаются один или два раза в день в фиксированной дозе, которая определяется показаниями, возрастом пациента, клиренсом креатинина, массой тела и сопутствующей терапией.

ПОАК обладают гораздо более стабильной и предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, чем антагонисты витамина К, но у последних есть возможность точной оценки их активности за счет простого и доступного измерения МНО. А какие существуют варианты измерения эффекта ПОАК и есть ли от них польза в клинической практике?

ЧЕМ ИЗМЕРЯТЬ?

Дабигатран

Является прямым ингибитором тромбина, максимальный его эффект достигается спустя 3 часа после перорального применения. Для оценки его антикоагулянтного эффекта могут использоваться два рутинных теста.

Тромбиновое время (ТВ) — коагуляционный тест, проводимый с добавлением к плазме пациента «внешнего» тромбина, проверяет конечную часть коагуляционного каскада — превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. Несложно догадаться, что присутствие в плазме прямого ингибитора тромбина, дабигатрана, помешает работать добавленному тромбину так же, как и тромбину пациента. Поэтому ТВ отличается высокой чувствительностью к приему именно дабигатрана, а значит, нормальные результаты этого теста почти всегда свидетельствуют об отсутствии терапии дабигатраном вообще. С другой стороны, увеличение тромбинового времени не позволяет понять, находятся ли концентрации и активность дабигатрана в плазме в терапевтическом окне, т.е. являются нормальными, или же они относительно низкие и клинически не значимые.

Второй тест — частичное активированное протромбиновое время (АЧТВ) — проводится с добавлением к плазме пациента активаторов внутреннего пути коагуляции, т.е. элементов каскада, которые находятся перед точкой действия дабигатрана, — тромбином. Поэтому эффект этих активаторов также уменьшается дабигатраном, хотя и в меньшей степени, чем эффект самого тромбина в тесте ТВ. Обычно у пациентов, принимающих дабигатран, наблюдается удлинение АЧТВ (увеличение более чем в 1,2 раза относительно референсных значений). Нормальное значение АЧТВ тоже возможно, но, в отличие от ТВ, оно не исключает приема дабигатрана, а скорее свидетельствует о сниженной активности препарата и исключает высокие концентрации дабигатрана. В любом случае результаты этих тестов несут в большей степени качественную, чем количественную информацию и очень сильно зависят от конкретных реагентов и калибровки анализаторов, что затрудняет их применение в клинической практике.

Альтернативой АЧТВ и ТВ могут служить более редкие, специализированные тесты. Например, разбавленное тромбиновое время (diluted thrombin time — DTT), в котором используется разведение плазмы пациента стандартной плазмой, чтобы снизить антикоагулянтную активность дабигатрана и сделать результаты теста более предсказуемыми относительно данной активности. Таким образом, мы снижаем проблемную сверхчувствительность стан-

Влияние различных ПОАК на тесты коагуляции

Дабигатран	Активированное частичное тромбиновое время	Нормальные значения АЧТВ исключают концентрации дабигатрана выше терапевтического окна, но не исключают наличия терапии дабигатраном с концентрацией в рамках терапевтического окна
	Тромбиновое время	Нормальные значения ТВ исключают прием дабигатрана. Увеличение ТВ позволяет предположить наличие терапии дабигатраном с концентрацией в рамках или ниже терапевтического окна
Апиксабан Ривароксабан	Хромогенный анализ анти-Ха-активности	Позволяет непосредственно измерить концентрацию препарата
Ривароксабан	Протромбиновое время	Нормальные значения АЧТВ исключают концентрации ривароксабана выше терапевтического окна, но не исключают наличия терапии ривароксабаном с концентрацией в рамках терапевтического окна

дартного ТВ и можем оценивать активность дабигатрана более «количественно», чем при использовании простого ТВ.

Еще одна альтернатива — экариновое время свертывания, в котором в качестве «провокатора» свертывания используется экарин. Этот реагент активирует превращение плазменного протромбина в тромбин, соответственно, запускает весь нижележащий каскад реакций. Данный тест также позволяет получить количественную оценку концентрации и активности дабигатрана в плазме пациента. Оба этих теста, конечно, выигрывают по ценности у АЧТВ и ТВ, но, к сожалению, найти их в клинической практике все еще весьма проблематично.

Ривароксабан

Является ингибитором Ха-фактора, который в коагуляционном каскаде находится прямо перед тромбином. Классический тест, применяемый для оценки антикоагулянтного эффекта ривароксабана, — протромбиновое время (ПВ). Для проведения этого теста используется фактор III, или тканевой фактор. Он запускает внешний путь коагуляции, который в основном проверяется с помощью ПВ. АЧТВ же, напомним, проверяет приоритетно внутренний путь. Оба пути приводят к активации как раз X-фактора, который и ингибирует ривароксабан. Соответственно, оба теста отвечают увеличением результатов на применение данного препарата. Но при этом влияние на ПВ имеет дозозависимый характер, а вот данные, полученные при тесте АЧТВ, совсем противоречивы, и использовать его для оценки активности препарата затруднительно.

Эффективность ПВ опять же во многом зависит от деталей проведения теста и конкретного реагента, используемого в лаборатории. В некоторых случаях тест реагирует как на пиковую, так и остаточную концентрацию ривароксабана, а в других (с менее чувствительным реагентом) при остаточной концентрации результат теста будет нормальным.

Апиксабан

Также является ингибитором Ха-фактора, но история с его тестами еще сложнее, поскольку результат ПТ может быть нормальным на концентрациях препарата выше остаточных и тем самым не может достоверно определять даже присутствие препарата в плазме пациента.

Из возможных вариантов — редкие в клинической практике тест с разведенным ядом

гадки Рассела, в котором активируются на прямую X- и V-факторы, а также специфичные анти-Ха-тесты, позволяющие измерять оставшуюся после применения антикоагулянтов активность Ха-фактора.

КОГДА ИЗМЕРЯТЬ?

Кратко познакомившись со скромными доступными возможностями по проверке функции свертывания при применении ПОАК, давайте рассмотрим ситуации, в которых их можно и нужно применять. В первую очередь обратим внимание на рутинную клиническую практику, когда пациент регулярно приходит на прием без каких-либо экстраординарных событий.

Для обсуждения эффективной стратегии необходимо понимать, что основная сложность в проведении эффективной антикоагулянтной терапии — это баланс между риском развития тромбоэмболических осложнений и кровотечениями. Значит, наше мониторинговое должно определять ситуации, когда активность препарата слишком низкая для эффективной профилактики тромбообразования, и рекомендовать повышение дозы и, наоборот, справляться со слишком высокой активностью при повышенном риске кровотечений. Однако, учитывая, что в крупных клинических исследованиях среди пациентов с фибрилляцией предсердий частота инсультов без мониторинга составляла порядка 1–2 % в год, скорее всего, большинство клиницистов будет пользоваться только опцией снижения риска кровотечений, ведь антикоагулянтный эффект у ПОАК весьма высок и в ситуации без мониторинга вообще. Частота же больших кровотечений составляла 2–4 %, увеличиваясь у пациентов пожилого возраста и/или с нарушениями функции почек. Хотя уменьшение дозы и привело бы к снижению количества кровотечений, вместе с этим, скорее всего, последовало бы и повышение частоты тромбоэмболических событий. При этом частота фатальных событий у пациентов на немониторимой терапии ПОАК была ниже, чем у пациентов, принимавших варфарин. Кроме того, «уязвимые» группы в любом случае должны получать сниженные дозировки ПОАК в соответствии с рекомендациями и инструкциями по применению. По имеющимся доказательствам из 4 крупных клинических исследований, снижение дозы приводило к уменьшению частоты кровотечений при сохранении не меньшей эффективности, чем

у варфарина. При этом RE-ALIGN — единственное исследование, в котором использовалось мониторинговое ПОАК, дабигатран сравнивался с варфарином у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Несмотря на достижение в нем рекомендуемого уровня остаточной концентрации, дабигатран все же продемонстрировал худшие результаты в отношении эффективности.

Таким образом, из имеющихся скромных доказательств нет никаких аргументов за проведение рутинного мониторинга у пациентов, получающих ПОАК. Но кроме рутинной практики, конечно, существуют особые клинические ситуации, в которых способы оценки активности антикоагулянтов могут быть полезны для принятия клинического решения. Это, например, экстренная ситуация — активное кровотечение или тромбоз, или же необходимость проведения инвазивного вмешательства и оценка достаточного восстановления системы свертывания.

Так, перед инвазивным вмешательством обычно достаточно следовать инструкциям к препаратам и рекомендациям, чтобы правильно выбрать продолжительность отмены ПОАК перед процедурой, которая составляет обычно 1–5 дней в зависимости от конкретной клинической ситуации. Но в некоторых случаях, например, если не известно точно, когда пациент прекратил прием препарата, необходимо точно понимать, есть ли остаточная активность препарата прямо сейчас и может ли она стать большой неприятностью во время операции. Для дабигатрана, как мы помним, нормальное ТВ как раз с большой вероятностью исключает клинически значимые концентрации ингибитора тромбина. Для ривароксабана и апиксабана, к сожалению, ни АЧТВ, ни ПВ не обеспечивают достаточной чувствительности, чтобы заменить специализированные тесты. Поэтому основной описанный в литературе вариант для них — это анти-Ха-хромогенные исследования.

Такая же печальная для нас ситуация складывается и в отношении кровотечений. В свете появления антидотов к ПОАК, в частности ида-руцизумаба для дабигатрана, важной становится оценка остаточной концентрации препарата на момент кровотечения.

Так, концентрации дабигатрана свыше 50 нг/мл у пациента с большим кровотечением являются весомым основанием для применения антидота. Для ингибиторов Ха-фактора антидот андексанет альфа был недавно зарегистрирован в США. В выборе режима дозирования при его использовании следует ориентироваться на дозу ПОАК и на время, прошедшее с момента последнего приема антикоагулянта. Но пока, к сожалению, вряд ли стоит ожидать широкого распространения данного антидота, особенно учитывая его высокую стоимость.

В итоге мы имеем не очень утешительную картину: те тесты, которые доступны нам в рутинной клинической практике, позволяют с некоторой достоверностью получать информацию только по одному из ПОАК — дабигатрану. Для остальных препаратов мы практически лишены таких инструментов до широкого распространения специализированных тестов. К счастью, по крайней мере у нас нет явной необходимости проведения такого мониторинга, поскольку нет весомых доказательств его потенциальной пользы для миллионов пациентов, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Коррекция гиперурикемии – новая цель лечения у кардиологических больных

Еще относительно недавно отношение терапевтов и кардиологов к нарушению пуринового обмена было достаточно толерантным. При случайном выявлении гиперурикемии пациент чаще всего получал совет ограничить употребление алкоголя, красного мяса, шоколада и щавеля, иногда в качестве антигипертензивного средства предлагалось перейти на лозартан, а при наличии подагры – проконсультироваться у ревматолога. Небольшой процент врачей при резком повышении уровня мочевой кислоты осторожно назначали аллопуринол, как правило, не позволявший добиться нормоурикемии.

ЧТО ЖЕ ИЗМЕНИЛОСЬ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА С 2018 ГОДА?

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), обновленных в 2018 году, обращается особое внимание на гиперурикемию как на независимый фактор сердечно-сосудистого риска. Теперь скрининг на уровень мочевой кислоты у пациентов с АГ должен проводиться в обязательном порядке, а при его повышении помимо диетических рекомендаций необходимо назначать медикаментозную уратснижающую терапию. Несмотря на отсутствие установленных пороговых/целевых значений мочевой кислоты, сообщается о возможном повышении сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с значениями мочевой кислоты ниже тех, что приводят к развитию подагры. Показано, что при повышении уровня мочевой кислоты > 6,8 мг/дл (0,4045 ммоль/л) риск существенно возрастает.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В двух систематических обзорах и метаанализах, проведенных в 2011 и 2014 гг. и включивших в себя данные по 55607 и 97824 пациентам соответственно, было продемонстрировано, что увеличение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл в среднем на 13 % повышает риск развития АГ в будущем у человека с нормальным уровнем артериального давления, а в целом — наличие любого уровня гиперурикемии в 41 % случаев коррелирует с развитием АГ. Эти результаты полностью подтверждают экспериментальные работы на животных, у которых искусственное индуцирование гиперурикемии приводило к постепенному развитию гипертензии. Механизм прогипертензивного действия, по-видимому, связан с поражением микрососудов почек вследствие отложения в них кристаллов мочевой кислоты, что вызывает эндотелиальную дисфункцию, вазоконстрикцию и, как следствие, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Аналогичный систематический обзор и метаанализ, включавший данные около 700 тысяч пациентов, позволил авторам сделать вывод о достоверном повышении риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 21 % при наличии гиперурикемии и, что особенно важно, увеличении риска смерти от ИБС также на 21 %. Интересные данные были получены при попытке разделить пациентов по половому признаку: если у мужчин связь гиперурикемии с заболеваемостью и смерт-

ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ УРАТОВ И СНИЖЕНИЯ ИХ ЭКСКРЕЦИИ

ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ УРАТОВ	
Алиментарные	Употребление продуктов, богатых пуринами и фруктозой, снижение массы тела (голодание)
Гематологические	Миелопролиферативные и лимфопролиферативные заболевания
Другие	Псориаз, синдром распада опухоли
ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ ЭКСКРЕЦИИ УРАТОВ ПОЧКАМИ	
Прием лекарственных препаратов	Циклоспорин, тиазиды, петлевые диуретики, ацетилсалициловая кислота (500–1000 мг/сут.)
Почечные	Артериальная гипертензия, поликистоз почек, хроническая почечная недостаточность различной этиологии
Метаболические/эндокринологические	Обезвоживание (часто связано с перенесенным хирургическим вмешательством), лактатацидоз, кетоз, гипотиреоз
Другие	Ожирение
КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ	
	Алкоголь, шок, метаболический синдром (ожирение, гипертриглицеридемия)

ностью от ИБС была на грани достоверности, то у женщин гиперурикемия с высокой вероятностью повышала заболеваемость ИБС (на 45 %) и смертность от ИБС (на 83 %). Было обращено внимание на то, что риск начинал резко возрастать при повышении уровня мочевой кислоты более 7,0 мг/дл.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

На основе анализа данных 190718 пациентов было показано, что гиперурикемия в 2,35 раза повышает риск диагностики хронической болезни почек у лиц, имеющих нормальные показатели функции почек исходно. Таким образом, был сделан вывод о том, что своевременное выявление и лечение гиперурикемии может обладать мощным нефропротективным эффектом для большого числа людей в популяции.

КОГО ЛЕЧИТЬ: РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

В соответствии с мнением экспертов Европейской антиревматической лиги, уратснижающую терапию рекомендуется начинать сразу же с момента установления диагноза подагры у пациентов до 40 лет, и/или у пациентов любого возраста с высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови более 8 мг/дл (480 мкмоль/л), и/или у пациентов, имеющих помимо гиперурикемии такие состояния и заболевания, как почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и др. Если уратснижающая терапия начинается только по-

сле 2 и более подагрических приступов, к этому времени отложение кристаллов моноурата натрия затрудняет их растворение и может неотвратимо ухудшить кардиоваскулярный и почечный прогноз пациента.

ЧЕМ ЛЕЧИТЬ: СОВРЕМЕННАЯ УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Было проанализировано 15 рандомизированных клинических исследований, включавших 7246 пациентов с гиперурикемией и подагрой, которым уратснижающая терапия проводилась с помощью препаратов аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат (Аденурик), пеглотиказа и пробенецид. Было показано, что терапия всеми вышеперечисленными препаратами позволяла эффективно снижать уровень мочевой кислоты. В то же время наилучшую эффективность и наилучший профиль безопасности продемонстрировал препарат фебуксостат. Как видно из таблицы, на терапии фебуксостатом досто-

верно большее число пациентов достигает целевого уровня мочевой кислоты.

ФЕБУКСОСТАТ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

- Препарат показан для лечения хронической гиперурикемии при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Выпускается в дозировках 80 и 120 мг.
- В отличие от аллопуринола ингибирует окисленные и восстановленные формы фермента ксантиноксидазы, не приводит к образованию активных форм кислорода и поэтому уменьшает воспаление.
- Выводится не только через почки (как аллопуринол), но и через печень.
- Может приниматься вне зависимости от приема пищи и даже на фоне приема антацидов.
- Первичный эффект от лечения можно оценивать уже через 2 недели.
- Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов.
- У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести рекомендованная доза препарата составляет 80 мг 1 раз в сутки. Опыт применения препарата при печеночной недостаточности тяжелой степени тяжести ограничен.
- У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется; у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин) эффективность и безопасность не изучены.
- Пациентам с тяжелым нарушением функции почек, печеночной недостаточностью, а также с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью препарат назначается с осторожностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая гиперурикемия является доказанным маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого и почечного прогноза. Пациентам с АГ показан скрининг на уровень мочевой кислоты в плазме. При выявлении гиперурикемии необходимо как можно раньше назначить пациенту диету с ограничением пуриновых оснований. При выявлении подагры помимо диеты назначается медикаментозная уратснижающая терапия. Одним из самых эффективных препаратов для снижения уровня мочевой кислоты при состояниях, сопровождающихся отложением уратов, в настоящее время является фебуксостат.

Д.А. Напалков, д. м. н., профессор

Список литературы находится в редакции

ТАБЛ. Доля пациентов, достигших целевого уровня мочевой кислоты (6,0 мг/дл и менее на завершающем визите) на различной уратснижающей терапии

Исследование и его продолжительность	Фебуксостат 80 мг (%)	Фебуксостат 120 мг (%)	Аллопуринол 100–300 мг (%)
Исследование II фазы Доза-ответ (4 недели)	76	94	Исследование не проводилось
APEX (6 месяцев)	72	79	39
CONFIRMS (6 месяцев)	67	Исследование не проводилось	42
ФАСТ (1 год)	74	80	36

Однажды на Диком Западе

Окончание. Начало читай в № 4 (10) 2018.

ЧП ЭХО-КГ

На створках аортального клапана лоцируются подвижные линейные ЭХО-структуры (2 x 1 см) умеренной эхогенности – вегетации. Створки клапана уплотнены по краям. В диастолу поток регургитации через аортальный клапан.

Заключение: ЭХО-КГ-картина септического эндокардита с поражением аортального клапана.



КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

- Первичный инфекционный эндокардит с поражением аортального клапана (недостаточность аортального клапана I степени), подострое течение.
- Вторичный гломерулонефрит.
- Хроническая почечная недостаточность III (по Н.А. Лопаткину).
- Артериальная гипертензия 2 степени повышения АД, риск 4.
- Хронический бронхит вне обострения.

ЛЕЧЕНИЕ

- Амоксицилин в/в 1,2 г 4 раза в день.
- Рифампицин 600 мг/сут. в/в.

Показания к хирургическому лечению:

- Длительное течение заболевания.
- Развитие недостаточности аортального клапана.
- Большие размеры вегетации; гломерулонефрит.



Riva

Проведено протезирование аортального клапана механическим протезом AST № 25 в условиях искусственного кровообращения и гипотермии.

1. БОЛЬШОЙ КРИТЕРИЙ:

- Вегетации на аортальном клапане по данным чреспищеводной ЭХО-КГ.

2. МАЛЫЕ КРИТЕРИИ:

- Повышение t тела выше 38° С.
- Гломерулонефрит.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

1. Общевоспалительный и интоксикационный синдром:
 - Длительная лихорадка (2–3 недели).
 - Озноб, проливные поты.
2. Синдром поражения эндокарда:
 - Наличие шума в области сердца (быстрое формирование клапанной регургитации, преимущественно аортальной, – спустя 2–3 недели лихорадки).
3. Синдром сердечной недостаточности (вследствие формирования аортальной, митральной или трикуспидальной недостаточности и миокардита).
4. Синдром полиорганных поражений:
 - а. Тромбоэмболические осложнения:
 - 1) общемозговая симптоматика, параличи, парезы (при инфаркте в сосуды головного мозга);
 - 2) кровохарканье, удушье, цианоз, боль в грудной клетке (при тромбоэмболии легочной артерии);
 - 3) боль и похолодание конечности (при тромбоэмболии сосудов конечностей).
 - б. Генерализация инфекции с формированием септических очагов:
 - 1) боль в левом подреберье, спленомегалия (при септическом поражении селезенки, инфаркте селезенки);
 - 2) абсцессы различной локализации (головной мозг, легкие, межкишечные абсцессы).
 - в. Иммунопатологические осложнения: артрит, гломерулонефрит, васкулит.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Клинический анализ крови:
 - Анемия, как правило, нормохромная, за счет интоксикационного поражения костного мозга.
 - Лейкоцитоз или лейкопения.
 - Сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
 - Тромбоцитопения.
 - Резкое увеличение СОЭ.
2. Биохимические исследования:
 - Гипопротеинемия.
 - Гипергаммаглобулинемия.
 - Повышение С-реактивного белка, фибриногена.
 - Положительный ревматоидный фактор.
 - Высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов.
 - Выявление антинуклеарных антител.
3. Клинический анализ мочи:
 - Протеинурия.
 - Гематурия при формировании гломерулонефрита.
 - Цилиндрурия.
4. Исследование крови на стерильность и гемокультуру с обязательным определением чувствительности возбудителя к антибиотикам!

ЛЕЧЕНИЕ

Принципы антибактериальной терапии:

- ◇ Недопустимо откладывать начало применения антибиотиков более чем на 48 часов!
- ◇ Начало терапии с антибиотиков широкого спектра действия.
- ◇ В последующем выбор препарата и его дозы производится в соответствии с видом возбудителя заболевания и чувствительности его к антибиотикам.
- ◇ Парентеральное, предпочтительно внутривенное, назначение высоких доз только бактерицидных антибиотиков.
- ◇ Терапия ИЭ должна быть непрерывной и продолжительной:
 - при стрептококковой инфекции – не менее 4 недель;
 - при стафилококковой инфекции – не менее 6 недель;
 - при грамотрицательной флоре – не менее 8 недель;
 - недопустимо уменьшение дозировок в процессе лечения, такая тактика приводит к антибиотикорезистентности и ранним рецидивам болезни.
- ◇ Смена антибиотиков каждые 2 недели.

Принципы патогенетической терапии:

1. Повышение иммунитета:
 - Антистафилококковая плазма.
 - Антисинегнойная или антипротейная плазма.
 - Антистафилококковый гаммаглобулин.
 - Иммуноглобулин человека.
2. Дезинтоксикационная терапия.
3. При нарастании признаков иммунопатологических реакций (гломерулонефрит, артрит, миокардит, васкулит) целесообразно применение глюкокортикоидов (преднизолон 15–20 мг в сутки).

Показания к хирургическому лечению:

- ◇ Перфорация или отрыв створок клапана с развитием острой сердечной недостаточности.
- ◇ Артериальные тромбоэмболии.
- ◇ Абсцессы миокарда, клапанного фиброзного кольца.
- ◇ Грибковый эндокардит.
- ◇ ИЭ клапанного протеза.
- ◇ Неэффективность этиотропной терапии в течение 3–4 недель.
- ◇ Крупные, рыхлые, подвижные вегетации на клапанах.

Подготовили Анастасия Соколова, Наталья Морина