

# Актуальные вопросы управления рисками ишемических и геморрагических событий на фоне антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом

Руфана Мамед Кызы Велиева<sup>1\*</sup>, Тамара Борзалиевна Печерина<sup>1</sup>,  
Антон Сергеевич Воробьев<sup>2</sup>, Василий Васильевич Кашталап<sup>1</sup>, Дарья Юрьевна Седых<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый б-р, 6

<sup>2</sup> Сургутский государственный университет  
Россия, 628403, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, просп. Ленина, 1

В обзорной статье на основании результатов клинических исследований и актуальных руководств позиционируется, что оптимальная продолжительность двойной антиагрегантной (ДАТ) или тройной антитромботической терапии (ТАТТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) остается предметом научных дискуссий. Постулируется первостепенная необходимость адекватной оценки баланса ишемического и геморрагического рисков. Основой надлежащей клинической рискометрии являются валидизированные шкалы риска у пациентов с ОКС. Однако в актуальных клинических рекомендациях не предложена универсальная шкала для оценки комплекса рисков ишемических событий и кровотечений у всех пациентов с ОКС. Одна из вероятных причин – отсутствие международных клинических исследований, посвященных этому вопросу. Декларируется перспективность разработки и внедрения локальных шкал оценки рисков. Применение таких шкал позволит оптимизировать оценку как рисков ишемических, так и геморрагических событий у пациентов после ОКС, что необходимо для определения оптимальной по содержанию и продолжительности ДАТ или ТАТТ. До разработки такой шкалы у всех категорий пациентов с ОКС представляется использование помимо рутинных шкал оценки риска (GRACE, CRUSADE), «новых» систем клинической рискометрии: PRECISE DAPT и DAPT. Шкала PRECISE DAPT может применяться у всех пациентов с ОКС на стационарном этапе лечения с целью выявления исходного риска внебольничных геморрагических событий в течение первых 12 мес и для определения показаний для сокращения времени приема ДАТ. Шкала DAPT должна применяться по истечении 12 мес приема ДАТ у пациентов после ОКС без перенесенных ишемических событий с целью определения показаний для ее пролонгирования.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, антиагрегантная терапия, геморрагические и ишемические события, рискометрия.

**Для цитирования:** Велиева Р.М., Печерина Т.Б., Воробьев А.С., Кашталап В.В., Седых Д.Ю. Актуальные вопросы управления рисками ишемических и геморрагических событий на фоне антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1024-1030. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-10.

## Actual Issues of Ischemic and Hemorrhagic Events Risk Management During Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome

Rufana M. Velieva<sup>1\*</sup>, Tamara B. Pecherina<sup>1</sup>, Anton S. Vorobiev<sup>2</sup>, Vasily V. Kashtalap<sup>1</sup>, Daria Yu. Sedykh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

<sup>2</sup> Surgut State University  
Lenina pr. 1, Surgut, 628403 Russia

Today, optimal duration of double antiplatelet (DAPT) and triple antithrombotic therapy (TATT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) remains the subject of scientific and practical discussion on possibilities of ischemic and hemorrhagic risks assessment. Good clinical risk metrics is based on validated risk scales. However, actual clinical guidelines do not provide a universal and generally accepted scale for assessing the balance of risks of ischemic events and bleeding. It is very necessary to determine the optimal content and DAPT or TATT duration is the existence of validated risk assessment scales would allow to optimize the accuracy of risk assessment of ischemic and hemorrhagic events in patients after ACS. One of the probable reasons is absence of validation of existing scales for each specific population of patients with ACS. In this regard, the use of «new» risk assessment systems: PRECISE DAPT and DAPT, in addition to the routine risk assessment scales (GRACE, CRUSADE), could become optimal in all ACS patient categories. In order to identify the initial risk of community-acquired hemorrhagic events during the first 12 months all patients with ACS at the inpatient stage of treatment is used the PRECISE DAPT score. In order to determine the need for prolongation of the standard DAPT. It should be used after 12 months of receiving DAPT in survivors of ACS patients without ischemic events, must be used the DAPT score.

**Keywords:** acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, hemorrhagic and ischemic events, risk assessment.

**For citation:** Velieva R.M., Pecherina T.B., Vorobiev A.S., Kashtalap V.V., Sedykh D.Y. Actual Issues of Ischemic and Hemorrhagic Events Risk Management During Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):1024-1030. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-10.

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): velieva.rufana@mail.ru

Received/Поступила: 03.02.2020

Accepted/Принята в печать: 08.06.2020

## **Введение**

Острые и хронические коронарные синдромы занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения в России и в мире. Результаты крупных клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют о крайне высоких рисках развития как ранних, так и поздних ишемических событий среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Известно, что эффективная вторичная профилактика клинических событий у пациентов, перенесших острое сердечно-сосудистое событие, имеет определяющее значение в оптимизации течения и прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Существующие превентивные стратегии основываются на активном применении инвазивных методов лечения в ранние сроки ОКС, проведении высокоинтенсивной гиполипидемической терапии, двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), профилактике постинфарктного ремоделирования миокарда [3].

К настоящему времени пройден длительный путь по разработке и внедрению эффективных средств антиагрегантной терапии (АТТ) у пациентов, перенесших ОКС: от монотерапии препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) до ставшей уже стандартной ДАТ или даже тройной антиагрегантной терапии в особых группах больных (фибрилляция предсердий, ФП) [4]. АСК в качестве медикаментозного препарата для профилактики атеротромбоза была предложена не так давно, в конце 80-х годов XX столетия, а ее клиническая эффективность впервые была доказана в исследовании Physicians Health Study [5]. В 2002 г. были представлены результаты метаанализа 287 рандомизированных исследований (135 тыс. пациентов), в котором было показано, что при назначении АСК риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подтвержденным коронарным атеросклерозом снижался на 25%. Дальнейшие клинические исследования показали нецелесообразность использования АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф из-за преобладающего риска геморрагических осложнений [5].

## **Двойная антиагрегантная терапия**

Недостаточная эффективность использования монотерапии АСК у пациентов с ИБС и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (например, при ОКС или после выполнения чрескожных коронарных вмешательств [ЧКВ]) потребовала поиска новых подходов к АТТ. Далее наступила эра ДАТ, которая представляет собой применение комбинации АСК с другим антиагрегантным препаратом тиапиридинового ряда. К тиапиридин-селективным ингибиторам аденозиндифосфат-индуцируемой агрегации тромбоцитов относятся необратимые (клопи-

догрел, прасугрел), и обратимые антагонисты (тикагрелор и кангрелор). Первым препаратом из этой группы был тиклопидин, однако ввиду ряда фармакологических ограничений данный препарат не получил широкого применения в лечении пациентов с ОКС. Клопидогрел – наиболее изученный антиагрегантный препарат группы тиапиридинов, профиль эффективности и безопасности которого последовательно изучен в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ): CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT, CHARISMA. Этот препарат получил широкое распространение с середины 90-х годов, после публикации результатов исследования CAPRIE. Однако ключевым для широкого распространения использования этого препарата в составе ДАТ явились результаты исследования CURE, в котором проводилось сравнение эффективности ДАТ (АСК+клопидогрел) и монотерапии АСК у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКСбпST). Было показано, что в группе пациентов с приемом ДАТ отмечалось значимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 20% [6].

В другом исследовании – CHARISMA – приняли участие 15603 пациентов в возрасте от 45 лет и старше, около 20% включенных относились к группе с высоким риском развития ИБС, инсульта и смерти от ССЗ, а более 3/4 участников исследования имели установленное ССЗ (50% – ИБС, 35% – цереброваскулярную болезнь, 23% – симптомный периферический атеросклероз). В данном исследовании изучались преимущества дополнительного назначения клопидогрела (75 мг/сут) больным, получавшим АСК (75-150 мг/сут), в отношении снижения риска развития вышеуказанных состояний (7802 пациентов получали ДАТ, 7801 пациентов – плацебо и АСК). Результаты показали, что назначение клопидогрела в дополнение к терапии АСК не привело к значимому снижению комбинированного риска ИБС, инсульта и смерти от ССЗ (6,8% в группе ДАТ и 7,3% в группе монотерапии АСК,  $p=0,22$ , средний период наблюдения 28 мес), а частота вторичных конечных точек эффективности (включавшей комбинацию всех атеротромботических событий и реваскуляризации) составила 16,7% в группе клопидогрела и 17,9% в группе монотерапии АСК. Анализ подгрупп показал 20% относительный рост частоты достижения первичных конечных точек у бессимптомных больных, рандомизированных к приему ДАТ (6,6% к 5,5% в группе монотерапии АСК;  $p=0,20$ ), повышение риска смерти от всех причин (5,4% против 3,8% в группе монотерапии АСК;  $p=0,04$ ), смерти от ССЗ (3,9% к 2,2% в группе монотерапии АСК соответственно;  $p=0,01$ ). В то время как в группе симптомных больных отмечалось снижение частоты первичных конечных точек на

фоне приема клопидогрела (6,9% к 7,9% в группе монотерапии АСК;  $p=0,046$ ), без существенного влияния на смертность от ССЗ. Частота развития кровотечений (умеренных и тяжелых по GUSTO) была значительно выше в группе пациентов, получавших ДАТ, по сравнению с группой, получавшей только АСК. Анализ подгрупп показал статистически значимое возрастание частоты умеренных кровотечений на фоне приема ДАТ только в группе симптомных больных (2,1% к 1,3% монотерапии АСК соответственно;  $p<0,001$ ) [7]. Тем не менее, несмотря на очевидные позитивные эффекты в отношении улучшения исходов пациентов с ОКС, некоторые аспекты фармакодинамики клопидогрела, а также наличие феномена лекарственной резистентности на фоне различий в генотипе CYP2C19, потребовали поиска других, более эффективных антитромботических препаратов, а также усовершенствования стратегий антитромботической профилактики.

На сегодняшний день, помимо клопидогрела, хорошо изучен и активно применяется у больных ОКС в России в составе ДАТ тикагрелор. Преимущества его над клопидогрелом в отношении антитромботической эффективности были показаны в РКИ PLATO у пациентов с ОКС [9]. Все включенные в исследование PLATO пациенты (18624) с различными формами ОКС принимали АСК, далее они были рандомизированы в группы приема клопидогрела или тикагрелора на срок до 12 мес [8]. Было показано преимущество тикагрелора над клопидогрелом как в отношении снижения частоты развития комбинированной «первичной конечной точки» (инфаркт миокарда [ИМ], инсульта, смерти от всех причин; 9,8% в группе тикагрелора против 11,7% в группе клопидогрела), так и в отношении абсолютного снижения частоты развития сердечно-сосудистой смерти и повторного ИМ независимо от стратегии ведения у пациентов с ОКСбпСТ. По результатам этого РКИ значимых различий в частоте крупных кровотечений по классификации PLATO в обеих группах (11,2% в группе тикагрелора против 11,6% в группе клопидогрела,  $p=0,43$ ) установлено не было. Однако в группе тикагрелора отмечался значимый прирост частоты серьезных кровотечений, неассоциированных с коронарным шунтированием, (4,5% в группе тикагрелора против 3,8% в группе клопидогрела,  $p=0,03$ ).

Еще одним антиагрегантным препаратом, применяемым в составе ДАТ, является прасугрел. Его эффективность и безопасность изучалась в ряде крупных клинических исследований: TRITON-TIMI 38, TRILOGY ACS, ACCOAST, TL-PAS. Однако наиболее позитивным для препарата было исследование TRITON-TIMI 38 [9]. В данном исследовании пациенты с ОКС, ранее не получавшие ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоци-

тов, были рандомизированы к приему прасугрела или клопидогрела в дополнение к АСК. В ходе исследования было показано преимущество прасугрела в отношении уменьшения частоты комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт; 9,3% в группе прасугрела против 11,2% в группе клопидогрела). В аспекте геморрагических осложнений прием прасугрела сопровождался значимым увеличением крупных кровотечений как ассоциированных, так и неассоциированных с коронарным шунтированием, а также увеличением жизнеугрожающих (1,4% в группе прасугрела против 0,9% в группе клопидогрела) и фатальных (0,4% в группе прасугрела против 0,1% в группе клопидогрела) геморрагических событий.

Еще одним представителем нетиенопиридиновых блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов является кангрелор (не зарегистрирован в России). Наличие внутривенной короткодействующей формы введения и обратимость действия позволило эффективно использовать этот препарат при хирургической реваскуляризации миокарда. Клинические эффекты кангрелора оценивались в трех крупных РКИ (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM и CHAMPION-PHOENIX). В действующих рекомендациях указывается, что кангрелор может применяться у пациентов, не получавших ранее ингибиторы P2Y12 при ЧКВ или в случае наличия у пациентов дефектов абсорбции пероральных препаратов [10].

Таким образом, препаратами первой линии в составе ДАТ в России являются тикагрелор или прасугрел в различных клинических ситуациях, в случае невозможности назначения которых предпочтение отдается клопидогрелу.

### **Антитромботическая терапия**

Действительно сложным вопросом для практикующего врача является назначение АТТ у пациентов с ИБС и ФП. Частота коморбидности ИБС и ФП по данным различных источников составляет от 17,0% до 46,5% [11]. Известно, что до 10,0% пациентов с ФП подвергаются ЧКВ. Это, в свою очередь, требует назначения агрессивных схем АТТ (одновременное назначение пероральных антикоагулянтов и дезагрегантов), что сопровождается повышением риска геморрагических событий. При этом реализованный риск развития кровотечений у этих пациентов означает ухудшение как раннего, так и отдаленного прогноза. Так, в исследованиях REPLACE-2, ACUITY, HORIZONS-AMI было показано двукратное повышение риска смерти у пациентов с ОКС, перенесших любое геморрагическое событие в течение месяца после ЧКВ. Именно вследствие этого во всех современных рекомендациях по

ведению пациентов с ОКС с назначением ДАТ определена стратегия максимального избегания риска кровотечений [12]. Критическое повышение риска геморрагических событий при долговременном назначении агрессивных схем АТТ (сочетание ДАТ+пероральные антикоагулянты) у пациентов с ОКС и ФП было доказано в клиническом исследовании WOEST [14]. Так, по данным этого исследования было отмечено более чем двукратное увеличение частоты развития геморрагических осложнений в группе тройной АТТ в течение 12 мес (44,9% в группе тройной АТТ и 19,5% - в группе клопидогрел+варфарин), без значимых различий между группами в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи был сделан вывод, что прием клопидогрела без АСК в дополнение к варфарину у пациентов с ФП и ОКС сопровождался значимым снижением риска геморрагических событий, без увеличения частоты повторных ишемических событий после ЧКВ [13]. Таким образом, два дезагреганта в сочетании с пероральным антикоагулянтом (особенно – с варфарином) статистически значимо повышают риск развития кровотечений, и такой комбинации следует избегать у пациентов с высоким риском кровотечений.

Ранее было показано, что у пациентов с ФП препараты из группы пероральных антикоагулянтов прямого действия (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) в целом более эффективны по ряду позиций в отношении риска системных эмболий и статистически значимо более безопасны в отношении риска кровотечений по сравнению с варфарином. Эти данные, как считают эксперты, можно успешно транслировать и на АТТ у пациентов с ОКС и ФП. Подтверждением этому постулату послужили и результаты недавних РКИ PIONEER AF-PCI (для ривароксабана), REDUAL-PCI (для дабигатрана), а также AUGUSTUS (для апиксабана). Во всех трех исследованиях показано, что оптимальным в отношении баланса ишемического и геморрагического рисков у пациентов с ОКС и ФП, перенесших ЧКВ, является использование комбинации перорального антикоагулянта прямого действия с ингибитором P2Y<sub>12</sub> тромбоцитарных рецепторов [12, 14, 15].

В отношении существующих подходов к оценке риска ишемических событий у пациентов с ОКС следует отметить, что в настоящее время известны результаты около 35 международных РКИ, посвященных ДАТ, которые включали более 225 000 пациентов. На сегодняшний день под стандартной ДАТ при ОКС понимается продолжительность ее приема не менее 12 мес [12]. Однако оптимальная продолжительность ДАТ по-прежнему остается предметом научно-практических дискуссий, ввиду необходимости тщательной оценки баланса ишемического и геморрагического рисков у каждого пациента с ОКС. Европейские реко-

мендации обосновывают возможность сокращения сроков ДАТ у пациентов с ОКС и высоким риском кровотечений до 3-6 мес для максимального снижения риска кровотечений. В основе индивидуализированного выбора рациональных сроков ДАТ должна лежать комплексная и неоднократная оценка баланса рисков у каждого конкретного пациента с ОКС с использованием валидизированных шкал.

### **Оценка риска ближайших и отдаленных рисков ишемических событий и кровотечений**

В настоящее время для оценки риска ближайших и отдаленных рисков ишемических событий у пациентов с ОКС используется ряд шкал: GRACE, GRACE 2.0, TIMI, PROCAM [16,17], но они имеют ряд ограничений и недостатков. Так, по точности прогноза шкала TIMI уступает шкале GRACE, а шкала GRACE 2.0 (без класса Killip острой сердечной недостаточности и уровня креатинина) довольно часто занижает имеющийся риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС. Применение шкалы PROCAM в рутинной клинической практике затруднительно ввиду отсутствия ее валидации на российской популяции пациентов с ОКС и необходимости определения около 20 лабораторных показателей.

Тем не менее, установленный по любой шкале высокий риск ишемических событий подразумевает необходимость максимально раннего инвазивного ведения пациентов с ОКС, а также назначение агрессивной ДАТ в ранние сроки. Преимущества в этом случае имеют «новые» дезагреганты (тикагрелор и прасугрел) при назначении вместе с АСК на протяжении 12 мес после эпизода ОКС в случае отсутствия высокого риска кровотечений.

При этом, если у пациента с ОКС сохраняется в динамике наблюдения высокий риск развития ишемических событий, ему может потребоваться продление ДАТ свыше 12 мес, что подтверждено данными ряда крупных регистровых исследований, одним из которых является международный регистр APOLLO, объединивший популяцию более 150 тыс. пациентов. По данным этого регистра установлено, что до 40% повторных ИМ развиваются в период времени от 2 до 5 лет после первого эпизода ОКС [18]. Впервые польза продления ДАТ свыше 12 мес была показана в крупном многоцентровом исследовании DAPT [12, 19].

Всего в исследование было включено 25682 пациентов, которых была назначена ДАТ по поводу имплантации одобренных FDA голометаллических или стентов с лекарственным покрытием (в 50% случаев чрескожное коронарное вмешательство выполнялось по поводу ОКС). Группа пациентов (n=9961), комплаентных к приему ДАТ и не перенесших за истекший год неблагоприятных сердечно-сосудистых событий,

кровотечений (умеренных/больших по критериям GUSTO), были рандомизированы в соотношении 1:1 к приему АСК+тиенопиридина (65% – клопидогрел, 35% – прасугрел) или АСК+плацебо в течение последующих 18 мес [12].

Было определено, что продление ДАТ до 30 мес сопровождалось снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и cerebrovasкулярных событий на 53% (в группе продленной ДАТ их частота была 4,3%, в группе АСК+плацебо – 5,9%). Частота ИМ в группе продленной ДАТ составила 2,0%, в группе монотерапии АСК – 4,1%. Необходимо отметить, что частота ИМ, не связанного с тромбозом ранее имплантированного стента, составила в группе пролонгированной ДАТ 1,8%, а в группе монотерапии АСК – 2,9%. В обеих группах частота сердечно-сосудистых смертей и инсульта оказалась сопоставимой. При этом значимых различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений, оцененным по критериям GUSTO или летальных кровотечений, оцененных по критериям BARC, не выявлено.

Одним из практических результатов проведения исследования DAPT стала разработка одноименной шкалы, которая позволяет оценить целесообразность продления ДАТ свыше 12 мес у пациентов после ОКС и ЧКВ. Шкала DAPT включает оценку девяти факторов, с последующим присвоением соответствующего значения для каждого фактора от -2 до 2 баллов. Было отмечено, что в группе пациентов, набравших  $\geq 2$  баллов оказалась максимально выраженной польза от продления ДАТ более 12 мес без увеличения риска кровотечений, а у пациентов с  $\leq 2$  баллами значимо повышался риск больших кровотечений при продлении ДАТ до 30 мес (3,2% при ДАТ против 1,2% при монотерапии АСК) без значимого влияния на снижение частоты ишемических событий [12, 19]. В настоящее время шкала DAPT рекомендована с определенной спецификой к пролонгированию ДАТ свыше 12 мес у лиц с ОКС.

В большей степени укрепили позицию пролонгирования ДАТ свыше 12 мес результаты РКИ PEGASUS-TIMI-54 [23]. В этом исследовании пациенты с перенесенным ИМ от 1 до 3 лет до включения, имеющие один и более дополнительный фактор ишемического риска (возраст старше 65 лет наличие сахарного диабета, перенесенный ранее ИМ, многососудистое поражение коронарного русла, клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин), были рандомизированы в группы к приему: монотерапии АСК+плацебо; АСК+тикагрелор 90 мг 2 р/сут; АСК+тикагрелор 60 мг 2 р/сут в течение времени наблюдения в 16-47 мес (в среднем до 36 мес). Так, отмечено снижение частоты развития «первичной конечной точки» (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта) в обеих группах тикагрелора, без значимых

различий в частоте развития фатальных или внутричерепных кровотечений среди трех исследуемых групп больных [13, 21]. Оптимальной дозировкой тикагрелора в составе пролонгированной признана 60 мг 2 р/сут (именно эта позиция вошла в актуальные Европейские клинические руководства по ДАТ 2017 г.) [12]. Тем не менее, даже такой подход значительно увеличивает риск геморрагических событий. Более того, как отмечалось ранее, состоявшееся «большое» кровотечение также значимо ухудшает прогноз пациента после ОКС и требует отмены ААТ. В этой ситуации необходимость эффективной оценки баланса ишемического и геморрагического рисков также демонстрирует свою востребованность.

Известными шкалами оценки риска кровотечений в настоящее время являются: широко используемая HAS-BLED у пациентов с ФП (в том числе при ОКС); CRUSADE у пациентов с ОКСбпСТ; а также ACTION и REACH, которые наиболее часто применяются у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST.

Шкала CRUSADE была разработана для пациентов с ОКСбпСТ, направленных для проведения коронарографии. К факторам риска развития кровотечения по шкале CRUSADE относятся: уровень гематокрита  $< 36\%$ , снижение клиренса креатинина, увеличение частоты сердечных сокращений, уровень систолического артериального давления  $< 110$  и  $> 180$  мм рт.ст., признаки застойной сердечной недостаточности, указания на предшествующие заболевания сосудов, наличие сахарного диабета. У пациентов, набравших более 40 баллов по данной шкале, риск развития жизнеугрожающих госпитальных геморрагических событий очень высокий [21].

Другим важным инструментом для стратификации риска геморрагических осложнений у пациентов с ИМ (как с подъемом, так и без подъема ST) является шкала ACTION [21], разработанная на основе одноименного регистра, включившего 90273 пациентов. В группу высокого риска кровотечений по данной шкале относятся пациенты, набравшие  $> 40$  баллов в конечном счете.

Что касается шкалы REACH, то она применима только у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST для оценки риска «больших» геморрагических осложнений в последующие 2 года наблюдения [20, 21].

В 2017 г. был предложен новый инструмент для оценки риска внебольничных кровотечений – шкала PRECISE-DAPT, которая была внесена в рекомендации ESC 2017 г. по ДАТ [22]. В ходе исследования пациенты с ИБС, перенесшие ЧКВ в плановом, экстренном или неотложном порядке были рандомизированы к приему ДАТ: длительной (12-24 мес) и короткой (3-6 мес). В 88% случаев компонентом ДАТ был клопидогрел. В этом исследовании и на основании валидиза-

ции шкалы на популяциях пациентов из исследования PLATO и регистра VernPCI были установлены пять главных прогностических факторов развития внебольничных геморрагических осложнений (возраст, клиренс креатинина, уровни лейкоцитов и гемоглобина, наличие в анамнезе любых спонтанных кровотечений) [12,22]. Критериями высокого риска кровотечений по шкале является сумма баллов >25. Продление ДАТ у данной группы пациентов сопряжено с возрастанием риска кровотечений без влияния на прогноз в отношении снижения риска ишемических событий. Эта шкала в настоящее время применяется, в том числе, для обоснования сокращения сроков приема ДАТ после ОКС до 3-6 мес. Что касается пациентов низкого риска развития кровотечений по шкале PRECISE-DAPT (набравших <25 баллов), то стандартная продолжительность ДАТ у них и последующее продление ассоциируется со значимым снижением комбинированной конечной точки эффективности (ИМ, инсульт, тромбоз стента, экстренная реваскуляризация) без увеличения частоты развития кровотечений. Следует обратить внимание на то, что шкала PRECISE-DAPT не содержит в себе возможностей расчета риска кровотечений при одновременном приеме антикоагулянта, так как данные пациенты не включались в исследование, и она не применима у пациентов с ФП и ОКС [12].

Таким образом, в настоящее время не существует универсальной и общепринятой шкалы оценки баланса рисков ишемических событий и кровотечений. Вероятно, необходимо валидизировать известные шкалы для каждой конкретной популяции пациентов с ОКС в целях определения оптимального сочетания

имеющихся шкал для локальной практики. Более того, вполне целесообразным выглядит периодическая переоценка риска ишемических и геморрагических событий у пациентов после ОКС для назначения оптимальной по содержанию и продолжительности ДАТ и максимального улучшения прогноза без провоцирования развития кровотечений.

## Заклучение

В заключение следует сказать, что в условиях дефицита доказательной базы предпочтительный практический подход может быть следующим: у всех пациентов с ОКС, помимо рутинных шкал оценки риска (GRACE, CRUSADE), необходимо использовать «новые» системы рискметрии: PRECISE DAPT и DAPT, изученные у пациентов, подвергшихся чрезожному коронарному вмешательству. Шкала PRECISE DAPT должна оцениваться у всех пациентов с ОКС (не требующих длительной антикоагулянтной терапии) на стационарном этапе лечения, чтобы выявить исходный риск геморрагических событий в течение 12 мес, а по истечении 12 мес приема ДАТ у выживших пациентов после ОКС без перенесенных ишемических событий необходимо повторно определить баланс ишемических и геморрагических рисков с помощью шкалы DAPT.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Erilkh A.A. Review of the new clinical guidelines of the European Cardiological Society in 2017 on the use of double antiplatelet therapy. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):8-11 (In Russ.) [Эрлих А.В. Обзор новых клинических руководств Европейского Кардиологического Общества 2017 г. по использованию двойной антитромбоцитарной терапии. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):8-11].
2. Timmis A., Townsend N., Gale C., et al. Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehx628.
3. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. Results from real clinical practice. *Russian Cardiological Journal*. 2018;(10):127-35 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом. Результаты реальной клинической практики. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(10):127-35]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-10-127-135.
4. Patrono C., Ciabattini G., Patrignani P., Pugliese F., Filabozzi P., Catella F., Davi G., Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*. 1985;72(6):1177-84. DOI:10.1161/01.CIR.72.6.1177.
5. Gresser N., Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterios Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1345. DOI:10.1161/01.ATV.0000083296.57581.AE.
6. Mehta S.R., Yusuf S. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study investigators. CURE trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2033-41. DOI:10.1053/eurh.2000.2474.
7. Bhatt D.L., Topol E.J. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2004;148(2):263-8. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.028.
8. Steg P.G., James S., Harrington R.A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131-41. DOI:10.1136/bmj.d3527.
10. Jacobsson F., Swahn E., Wallentin L., Ellborg M. Safety profile and tolerability of intravenous AR-C69931MX, a new antiplatelet drug, in unstable angina pectoris and non-Q-wave myocardial infarction. *Clin Ther*. 2002;24(5):752-65. DOI:10.1016/S0149-2918(02)85149-9.
11. Kastrati A., Ndrepepa G. Cangrelor – A Champion Lost in Transaction. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2382-4. DOI:10.1056/nejme0910677.
12. Michniewicz E., Mlodawska E., Lopatowska P., et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease Double trouble. *Adv Med Sci*. 2017;63(1):30-5. DOI:10.1016/j.advm.2017.06.005.
13. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
14. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
15. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24. DOI:10.1056/NEJMoa1708454.
16. Peterson E.D., Pokorney S.D. New treatment options fail to close the anticoagulation gap in atrial fibrillation. *JACC*. 2017;69(20):2485-7. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.541.
17. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507-14. DOI:10.1016/j.cct.2012.01.001.

18. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5. DOI:10.1161/hc0302.102575.
19. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015;6(2):12-9 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосоматика*. 2015;6(2):12-9].
20. Mauri L., Yeh R.W., Kereiakes D.J. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1373-4. DOI:10.1056/nejmc1501195.
21. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin – thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUSTIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014;167(4):437-44. DOI:10.1056/nejmc1501195.
22. Flores-Rios X., Couto-Mallón D., Rodríguez-Garrido J., et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(1):19-26. DOI:10.1177/2048872612469885.
23. Costa F., van Klaveren D., James S., et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRE-CISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.

*About the Authors:*

**Velieva Rufana Mamed Kyzy** – MD, Postgraduate Student, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Pecherina Tamara Borzaliyevna** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis; Senior Lecturer, Scientific and Educational Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Vorobyov Anton Sergeevich** – MD, PhD, Leading Researcher, Scientific and Educational Department; Associate Professor, Cardiology Chair, Medical Institute, Surgut State University

**Kashtalap Vasily Vasilievich** – MD, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Sedykh Daria Yuryevna** – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Pathophysiology laboratory of multifocal atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

*Сведения об Авторах:*

**Велиева Руфана Мамед Кызы** – аспирант, врач-кардиолог, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Печерина Тамара Борзалиевна** – к.м.н., с.н.с., лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза; старший преподаватель, научно-образовательный отдел, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Воробьев Антон Сергеевич** – к.м.н., в.н.с., научно-образовательный центр; доцент, кафедра кардиологии, медицинский институт, Сургутский государственный университет

**Кашталап Василий Васильевич** – д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Седых Дарья Юрьевна** – к.м.н., н.с., лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний