

# ХРОНИЧЕСКИЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ: ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ESC-2019

А.С. Рудой

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», военно-медицинский факультет, Минск, Беларусь  
E-mail: andrewrudoj@gmail.com

УДК 616.132.2-008.64-07-08

**Ключевые слова:** рекомендации, хронические коронарные синдромы, стенокардия, ишемия миокарда, стабильная ишемическая болезнь сердца, факторы риска, антиишемические лекарственные средства, антиагреганты, оральные антикоагулянты, реваскуляризация миокарда.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.С. Рудой. Хронические коронарные синдромы: обзор рекомендаций ESC-2019. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 2, С. 636–652.

В обзоре кратко изложены ключевые положения и основные доказательства обновленных современных рекомендаций Европейского общества кардиологов 2019 года, повлиявшие на принципы ведения и лечения пациентов с хроническими коронарными синдромами.

Новая концепция о признании важности многофакторных причин стенокардии и ишемии миокарда представляет собой важную эволюцию в понимании патогенеза и терапии ишемической (коронарной) болезни сердца.

## CHRONIC CORONARY SYNDROMES: A REVIEW OF THE RECOMMENDATIONS OF THE ESC-2019

A.S. Rudoy

Belarusian State Medical University, Faculty of Military Medicine

**Key words:** guidelines, chronic coronary syndromes, angina pectoris, myocardial ischaemia, stable coronary artery disease, risk factors, anti-ischaemic drugs, antiplatelet agents, oral anticoagulants, coronary revascularization.

**FOR REFERENCES.** A.S. Rudoy. Chronic coronary syndromes: a review of the recommendations of the ESC-2019. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 636–652.

The review summarizes the key points and main evidence of the updated modern recommendations of the European Society of Cardiology in 2019, which influenced the principles of management and treatment of patients with chronic coronary syndromes. The new concept

and recognition of the importance of the multifactorial causes of angina pectoris and myocardial ischemia represents an important evolution in understanding the pathogenesis and treatment of coronary artery disease.

Конгресс Европейского общества кардиологов (ESC) является крупнейшим в мире и наиболее влиятельным событием в области изучения заболеваний сердечно-сосудистой системы, способствующий глобальному осмыслению и подведению итогов последних клинических исследований и прорывных

открытий. Одним из самых ярких и ожидаемых моментов прошедшего в г. Париже (Французская Республика) с 31 августа по 4 сентября 2019 г. конгресса явилось представление нового обновления рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС)

вместо руководства 2013 года по клинической практике, использовавшей термин стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Принципиально новые данные и доказательства, повлиявшие на принципы ведения и лечения пациентов с ХКС включали следующие положения:

1. формирование новой классификационной концепции и пересмотр клинического руководства по стабильной коронарной болезни сердца с фокусом на хронические коронарные синдромы;

2. пересмотр и использование актуального диагностического тестирования по причине снижения распространенности симптомной ИБС в популяции, что сильно повлияло на снижение предстесовой вероятности заболевания;

3. доступность и продвижение инвазивной и неинвазивной анатомо-функциональной визуализации, основанной на последних достижениях науки и техники с резко возросшей ролью мультиспиральной компьютерной ангиографии коронарных артерий (МСКТ - КА);

4. обновление данных, направленных на усиление антитромботической терапии;

5. прогностическое влияние реваскуляризации на профилактику спонтанного инфаркта миокарда (ИМ);

6. обновление данных и отказ от концепции 1-й и 2-й линий антиангинальной терапии;

7. использование новых противодиабетических препаратов для пациентов с сахарным диабетом (СД) и ИБС;

8. позиционирование решающей роли здорового образа жизни и других профилактических мер в снижении риска последующих сердечно-сосудистых событий (СС-событий) и смертности.

**1. Пересмотр клинического руководства с фокусом на хронических коронарных синдромах.** Первое и наиболее очевидное, что следует отметить в новом Руководстве ESC 2019 года – это новая терминология: «хронические коронарные синдромы». В номенклатуре заболеваний «стабильная болезнь коронарных артерий» (CAD) больше не упоминается. Положение и место нового термина объясняет признание многофакторного патогенеза ишемии и симптомов стенокардии и предназначено для обозначения динамического континуума патологии коронарных артерий (КА) от их функциональных нарушений до момента образования атеросклеротической бляшки. Ранее полагалось, что фазы стабильности прерываются фазами нестабильности – острыми коронарными синдромами (ОКС) вследствие острого атеротромботического явления, вызванного разрывом бляшки или эрозией. На самом же деле, болезнь коронарных артерий между острыми событиями только кажет-

ся «стабильной», а на самом деле чаще всего является прогрессирующей и, следовательно, серьезной, даже в очевидные клинически молчаливые периоды. Таким образом, внесение указанных изменений подчеркивает тот факт, что клинические проявления ИБС удобнее классифицировать как ОКС или ХКС, отражающие эволюцию понимания динамического характера процесса: «от болезни к синдрому». В настоящее время определение ХКС представляется как динамический патологический процесс накопления атеросклеротических бляшек (обструктивного и/или необструктивного характера) в эпикардальных артериях и функциональных изменений микроваскулярного русла, ведущих к изменению коронарного кровотока, который находится под влиянием образа жизни, может быть модифицирован фармакологической терапией и инвазивными вмешательствами (реваскуляризацией), что проявляется в атеротромбозе, дестабилизации или регрессии естественного течения болезни.

Следует обратить внимание на важный вопрос имплементации – внедрению новой дефиниции ХКС и замене терминологии стенокардии напряжения на внутригосударственном уровне нашей страны, т.к. статистический рубрикатор МКБ-10 завязан на конкретной нозологической форме ИБС с указанием её форм и функционального класса.

В соответствии с клиническим многообразием пациентов, имеющих или возможно имеющих ХКС, в текущем Руководстве определены 6 (шесть) наиболее распространенных клинических сценариев:

1. пациенты с подозрением на ИБС, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой;

2. пациенты с вновь развившейся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на ИБС;

3. бессимптомные или симптомные, но стабильные пациенты, перенесшие ОКС < 1 года назад или пациенты с недавней реваскуляризацией;

4. пациенты с давностью установления диагноза или проведения реваскуляризации более 1 года;

5. пациенты, имеющие стенокардию с возможным вазоспастическим или микрососудистым патогенезом болезней;

6. бессимптомные пациенты, у которых ИБС установлена на основании скрининга.

Следует отметить, что во время проведения дискуссии с обсуждением «горячих» новостных событий на впервые проводимой русскоязычной сессии Конгресса рассматривался вопрос выделения отдельного, седьмого клинического сценария ХКС – аритмического варианта.

При критическом осмыслении представленные новые варианты ХКС, на первый взгляд, лучше охватывают различные клинические «сценарии» и множественные синдромы. С другой стороны, принципиальных нововведений нет, просто, как и при сердечной недостаточности (СН), новая терминология позволяет более просто и удобно соотносить клинические проявления к острому или хроническому эпизоду болезни, более точно охватить различные стадии заболевания. Важно отметить, что различные клинические сценарии ХКС могут включать различные риски для будущих СС-событий, и риск может изменяться со временем. Развитие ОКС может дестабилизировать каждый из этих клинических сценариев. Риск может *увеличиваться* вследствие недостаточного контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неоптимального изменения образа жизни и / или медикаментозной терапии или неудачной реваскуляризации. В качестве альтернативы, риск может *снижаться* в результате адекватной вторичной профилактики и успешной реваскуляризации. *Таким образом, ХКС определяются различными фазами эволюции ИБС, исключая ситуации, в которых острый тромбоз коронарной артерии (т.е. ОКС) доминирует в клинической картине.*

## 2. Предтестовая вероятность заболевания.

В первую очередь отметить, что серьезные изменения претерпели различные диагностические тесты для исключения и (или) подтверждения ИБС. Новые Рекомендации ESC 2019 содержат подробный *пересмотр вероятности* заболевания до тестирования – предтестовой вероятности (ПТВ), чтобы попытаться дать более реалистичную оценку вероятности наличия у пациента ИБС в зависимости от возраста, пола и характера симптомов. Доказательства, появившиеся после выхода в свет Руководства ESC 2013 года, ясно показали, что модель оценки ПТВ, использованная в старой версии, была сильно переоценена по распространенности заболевания ИБС, особенно у женщин, и многие пациенты были «оценены как имеющие худшее здоровье, чем в реальности». Как показали недавние исследования, распространенность симптомной ИБС в популяции снизилась – до 15% [2], что привело к снижению ПТВ заболевания и оказало большое влияние на пересмотр и использование актуального диагностического тестирования. В частности, исследования, опубликованные с 2015 года, показали, что у большинства пациентов с подозрением на ИБС наблюдаются атипичные или неангинальные боли в груди, и лишь у 10–15% – типичная стенокардия [3]. Это привело к тому, что вероятность обструктивной ИБС до начала теста,

подтверждающего генез стенокардии в пределах коронарного стеноза, уменьшилась вдвое. По данным исследования PROMISE (проспективное многоцентровое исследование по оценке боли в груди) у 50% пациентов, ранее классифицированных как: «имеющие промежуточную вероятность» обструктивной ИБС, в соответствии с новым алгоритмом были реклассифицированы до ПТВ < 15% [4]. Сама же шкала оценки ПТВ также все еще основанная на возрасте, поле и характере симптомов, несколько изменилась. Теперь максимальная градация возраста в ней составляет 70 + (ранее > 80), а в качестве клинического симптома *добавилась одышка (!)*. Однако стоит отметить, что наблюдательные исследования, ставшие основанием для этих изменений, выполнялись в странах с относительно низким риском ССЗ, в связи с чем в менее благополучных странах, например, в России новая шкала ПТВ может недооценивать риск наличия ИБС. Применение новой модели оценки ПТВ имеет важные последствия, касаемо направлений пациентов на дальнейшее диагностическое тестирование. В частности, Рекомендации ESC 2019 года предполагают, что безопасно отложить рутинное тестирование у пациентов с ПТВ < 15%, т.к. годовой риск сердечно-сосудистой смерти или ИМ составляет < 1% [5], тем самым сокращая потребность в инвазивных и неинвазивных тестах, избавляя пациентов от ненужных процедур и, одновременно, снижая затраты.

## 3. Доступность и продвижение инвазивной и неинвазивной анатомо-функциональной визуализации с возросшей ролью МСКТ-ангиографии КА.

Существенные изменения претерпел алгоритм диагностики ХКС. Так, если раньше, в 2013 году, алгоритм преимущественно основывался на оценке ПТВ, то в новых Рекомендациях ESC 2019 года введена концепция «*клинической вероятности*» (*новый термин!*) ИБС, которая включает оценку как уже упомянутой ПТВ, так и различных клиничко-анамнестических и инструментальных детерминант, которые выступают в роли модификаторов ПТВ, повышающих или понижающих вероятность наличия обструктивной ИБС (рисунок 1).

В новых Рекомендациях ESC 2019 обновлены возможности применения различных диагностических тестов в разных группах пациентов с подтверждающими и/или исключаящими симптомами. К примеру, выявление изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) – покоя (изменения зубца Q или сегмента ST / зубца T), может улучшить оценку ПТВ и у пациентов с пограничной ПТВ 5–15% должно нацеливать практического врача на наличие обструктивной ИБС и проведение инвазивного метода детекции и ви-

визуализации КА, без предварительного дообследования. Таким образом, в новом Руководстве появляются новые элементы клинической вероятности ИБС. Важно обратить внимание, что даже в отсутствие визуализирующих методов исследования, стресс-ЭКГ теперь не рекомендована для диагностики ИБС (IIb), т.к. ценность метода крайне мала (чувствительность не превышает 50%). Таким образом, на практике для верификации ИБС, как и для оценки эффективности лечения (контроля симптомов и ишемии), стресс-ЭКГ, если можно так выразиться, предлагают «забыть». Класс рекомендаций по ЭКГ при нагрузке был перенесен с I («рекомендовано») на IIb («может рассматриваться»). Вместе с тем, когда неинвазивная визуализация не доступна, нагрузочная ЭКГ может быть рассмотрена как альтернативный тест в качестве т.н. «слепой» пробы (подтверждения / исключения ИБС), но класс и уровень доказательности, следует помнить, будет низший (II b). Акцентируется внимание, что нагрузочная ЭКГ не рекомендуется с диагностической целью у пациентов с депрессией сегмента ST 1 мм и более на ЭКГ-покоя или принимающих дигоксин; изменения сегмента ST, зарегистрированные во время эпизода суправентрикулярной тахикардии, не должны использоваться как доказательство ИБС (III). В качестве рутинного обследования у пациентов с подозрением на ИБС не должен использоваться и амбулаторный мониторинг ЭКГ (III). В настоящее время стресс-ЭКГ рекомендовано использовать с так называемыми «нишевыми показаниями» по оценке риска, оценке функциональных возможностей в качестве теста определения толерантности к физической нагрузке, оценке симптомов, аритмии, гемодинамической реакции (артериального давления, частоты сердечных сокращений в зависимости от физической нагрузки) (I C).

В целом, визуализирующие методики укрепили свои позиции в диагностике ИБС; подчеркивается, что *выбор начального (конкретного) способа визуализации – неинвазивного функционального теста, должен основываться на клинической вероятности ИБС, характеристиках пациента, исходя из местного опыта и доступности метода в конкретном центре*. Другими словами, «новые рекомендации немного более либеральны, когда речь заходит о том, какой диагностический путь использовать». Вместо предписывающего алгоритма, врачам теперь предоставляется возможность встроить клиническую оценку риска в диагноз, основываясь на клинической вероятности ИБС. Это дает клиницистам больше свободы для индивидуальной постановки диагноза, хотя такая гибкость подхода может не понравиться всем



практикующим врачам, о чем было сказано в прениях на конгрессе.

Рентгенография грудной клетки рекомендуется всем пациентам с нетипичными проявлениями, признаками и симптомами СН или подозрением на заболевание лёгких (IC).

Трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) в состоянии покоя рекомендуется всем пациентам для 1. – исключения альтернативных причин стенокардии; 2. – оценки регионального нарушения сокращения стенки, предполагающего ИБС; 3. – измерение фракции выброса (ФВ) ЛЖ для стратификации риска и 4. – оценки диастолической функции миокарда. Обращено внимание, что *гипокинез по данным ТТ-ЭхоКГ – это не знак равенства ИБС (!)* (IV).

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий должно быть рассмотрено и проведено адекватно обученными клиницистами для выявления бляшек у пациентов с подозрением на ХКС без известных атеросклеротических заболеваний (IIa C).

Что касается оценки коронарного кальция по данным МСКТ – это «вопрос доступности» из-за имеющихся существенных ограничений данного исследования; только мизерной части пациентов возможно выполнение в реальной клинической практике.

Функциональные неинвазивные тесты, предназначенные для диагностики обструктивной ИБС, предполагают выявление ишемии миокарда с помощью выявления изменений на ЭКГ, аномалий движения стенок при выполнении стресс- магнитно-резонансной томографии (МРТ) или стресс-ТТ-ЭхоКГ, или перфузионных изменений при выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), контрастной ТТ-ЭхоКГ миокарда или контрастной МРТ (таблица 1). Ишемия может быть спровоцирована физическими нагрузками или фармакологиче-

Рисунок 1. Пациенты со стенокардией и/или одышкой и подозрением на ХКС. Детерминанты клинической вероятности заболевания [1]

### Неинвазивная функциональная визуализация ишемии миокарда

|                                           |                                                                                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нагрузочная ЭКГ                           | смертность от сердечно-сосудистых заболеваний > 3% в год по шкале (индексу) Duke Treadmill                  |
| SPECT (однофотонная эмиссионная КТ) / PET | площадь ишемии > 10% миокарда левого желудочка                                                              |
| Стресс-эхокардиография                    | > 3 из 16 сегментов с вызванной стрессом гипокинезией или акинезией                                         |
| MPT                                       | > 2 из 16 сегментов со стрессовыми перфузионными дефектами или > 3 добутаминовых дисфункциональных сегмента |

### Инвазивная визуализация ишемии миокарда

|                                             |                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| МСКТ-КА / инвазивная коронарная ангиография | болезнь 3-х сосудов с проксимальными стенозами; болезнь общего (главного) ствола левой коронарной артерии; проксимальное поражение (стеноз) ПМЖВ |
| Инвазивное функциональное тестирование      | FFR < 0.8, iwFR < 0.89.                                                                                                                          |

Примечания: ЭКГ — электрокардиограмма; КТ — компьютерная томография; PET — позитронно-эмиссионная томография; MPT — магнитно-резонансная томография; МСКТ — КА — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь; FFR — фракционный резерв кровотока; iwFR — моментальный резерв кровотока.

Таблица 1.  
Определение высокого риска события (для различных тестов) [1]

скими стресс-агентами, либо увеличением работы миокарда и потребностью в кислороде, либо гетерогенностью перфузии миокарда путем вазодилатации. В целом, данные тесты связаны с высокой точностью выявления коронарного стеноза, ограничивающего кровообращение, по сравнению с инвазивным функциональным тестированием.

Важные уточнения по сравнению с прошлым документом коснулись процесса стратификации и выявления *пациентов с высоким риском развития СС-событий*. Данная оценка рекомендована всем пациентам с подозрением и (или) недавно диагностированной ИБС, поскольку оказывает существенное влияние на принятие решений о медикаментозной и интервенционной терапии, дает ответ на вопрос, кто из пациентов получит пользу от реваскуляризации, помимо улучшения симптомов.

Стратификация риска СС-событий основывается на использовании клинической оценки, оценки функции ЛЖ с помощью ТТ-ЭхоКГ в покое и, в большинстве случаев, неинвазивной функциональной оценки ишемии или коронарной анатомии. Определения высокого риска развития СС-событий, основанные на результатах диагностических тестов у пациентов с симптомами или у пациентов с установленным ХКС, приведены в таблице 1. Нормальный результат теста связан с низким риском события.

Несмотря на то, что диагностическая ценность ЭКГ при физической нагрузке ограничена настоящим положением (рассмотрено выше), возникновение депрессии сегмента ST при низкой физической нагрузке в сочетании с симптомами (стенокардия или одышка), сложной желудочковой эктопией или аритмией и аномальной реакцией артериального давления (АД), является марке-

рами высокого риска сердечно-сосудистой смертности (СС-смертности). Отдельно в рекомендациях обсуждается оценка риска у пациентов с СН и дисфункцией ЛЖ, у бессимптомных пациентов с установленным диагнозом ИБС и у пациентов с рецидивирующими симптомами после предыдущего коронарного вмешательства.

Как и в предыдущей версии Руководства, высокий риск развития СС-событий определяется как уровень СС-смертности > 3%, умеренный — 1-2,9%, а низкий < 1% в год. Следует понимать, что данный уровень риска отличается от оценки риска, основанной по шкале SCORE. Оценка по шкале SCORE оценивает 10-летнюю смертность от ССЗ у пациентов без симптомов и с СД, в то время как у пациентов со **стенокардией и/или одышкой и подозрением на ИБС оценивается ежегодная (т.е. в течение 1 года) СС-смертность**.

В настоящее время не существует общепринятой модели для прогнозирования сердечно-сосудистых исходов при стабильной ИБС. Наиболее популярной моделью в изложении Рекомендаций 2019 года является модель риска и прогноза СС-смертности построенная на основе биомаркеров и клинических переменных, опубликованная автором D. Lindholm с соавторами (2017) в журнале Американского колледжа кардиологов [6]. Самыми чувствительными в данной модели являются NT-pro BNP и Hs-Тропонин Т.

Принципиально измененные позиции в отношении базового тестирования, диагностики и оценки рисков в новом Руководстве 2019 года коснулись следующих положений.

1. Неинвазивная функциональная визуализация ишемии миокарда и/или альтернативная МСКТ - КА рекомендуются в качестве начального теста для диагностики ИБС у симптомных пациентов, когда obstructивная ИБС не может быть с достаточной уверенностью исключена только с помощью оценки клинической вероятности (IC). МСКТ - КА не рекомендуется, если имеется обширная коронарная кальцификация, нерегулярный сердечный ритм, выраженное ожирение, неспособность взаимодействовать с командами задержки дыхания или какие-либо другие условия, делающие хорошее качество изображения маловероятным (III).

2. Рекомендуется, чтобы выбор исходного функционального неинвазивного диагностического теста основывался на клинической вероятности ИБС и других характеристиках пациента, исходя из местного опыта и доступности и(или) производительности методов (IC).

3. Неинвазивная функциональная визуализация ишемии миокарда рекомендуется,

если МСКТ - КА показала ИБС с неопределенной функциональной значимостью или не является диагностической (IC).

4. Инвазивная коронарная ангиография (КАГ) рекомендуется в качестве исходного теста у пациента с высокой клинической вероятностью ИБС и (или) симптомах, не отвечающих на медикаментозную терапию и (или) с наличием типичной стенокардии при низком уровне физической нагрузки, и (или) с первоначально высоким риском возникновения ишемического события по данным оценки клинической вероятности (включая ТТ-Эхо-КГ и, у некоторых пациентов, стресс-ЭКГ). Обязательным условием предполагается *доступность инвазивной функциональной оценки степени стеноза – оценки градиента давления при измерении фракционного резерва коронарного кровотока (fractional flow reserve – FFR)*, т.е. подтверждение его гемодинамической значимости ( $FFR < 0.8$ ,  $iwFR < 0.89$ ) до реваскуляризации, если только стеноз не очень высокой степени ( $> 90\%$  в диаметре) (IC).

5. Инвазивная КАГ с доступностью инвазивной функциональной оценки стеноза должна рассматриваться для подтверждения диагноза ИБС у пациентов с неопределенным диагнозом при неинвазивном функциональном тестировании (IIa).

6. МСКТ - КА следует рассматривать как альтернативу инвазивной КАГ, если другой неинвазивный тест является двусмысленным или недиагностическим (IIa).

*Подводя итог вышеизложенных позиций, в новых рекомендациях роль МСКТ - КА для подтверждения и/или исключения ИБС повышена, тогда как стресс-ЭКГ без визуализации – понижена. Из 6 клинических сценариев, описанных в Рекомендациях ESC-2019, пациенты с длительным диагнозом ИБС, как правило, находятся в амбулаторных условиях и могут требовать особых соображений, которые включают как четко определенную частоту последующих контрольных оценок риска СС-событий, так и надлежащее использование функциональных неинвазивных и инвазивных диагностических тестов в зависимости от того, является ли пациент бессимптомным или нет.*

#### **4. Новые данные об усилении позиций антитромботической терапии.**

Наиболее серьезные изменения консервативного лечения коснулись усиления позиций двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с ХКС и синусовым ритмом. Появляются указания на добавление второго антиагрегантного препарата к аспирину для длительной (долгосрочной) вторичной профилактики. Варианты лечения ДАТТ в сочетании с аспиринотом 75–100 мг в день следует рассматривать у пациентов

с *высоким* риском ишемических событий (IIa) и/или, как вариант, у пациентов с *умеренно* повышенным риском ишемических событий (IIb), но без высокого риска кровотечений.

К *высокому* риску ишемических событий относят наличие мультифокального поражения КА с хотя бы с одним из следующих вариантов ассоциированных заболеваний:

- сахарный диабет, требующий приема лекарств;
- рецидивирующий ИМ;
- заболевание периферических артерий;
- хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Для соотнесения с *умеренным* риском ишемических событий достаточно по меньшей мере одного из указанных заболеваний, включая сердечную недостаточность.

К *высокому* риску кровотечения относят: предшествующий анамнез внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта и/или другой внутричерепной патологии; недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери; другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатия; «глубокая» старость или «слабость» (так называемые «хрупкие» пациенты); почечная недостаточность, требующая диализа или с рСКФ  $< 15$  мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>.

Антитромбоцитарная/-тромботическая стратегия ведения пациентов с ХКС и сохранным синусовым ритмом после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) больших изменений не претерпела и валидирована с указаниями клинических Рекомендаций ESC по ДАТТ 2017 года [7]. Новые данные, касающиеся потенциальных «партнеров» для ДАТТ в комбинации с аспиринотом, являются клопидогрел, прасугрел и тикагрелор (таблица 2).

В клинической ситуации с показаниями к назначению оральной антикоагулянтной терапии (ОАК) у пациентов с ХКС на фоне фибрилляции предсердий (ФП) подчеркивается преимущество новых оральных антикоагулянтов (НОАК) перед антагонистами витамина К (АВК) (IA) из-за «проигрыша» последних по классу безопасности, степени «свободы» от положений и потенциальному риску ранней кальцификации артерий. Таким образом назначение варфарина при наличии целого «парка» НОАК в современном представлении – это «шаг отчаяния» (таблица 3). Целевые значения прокаогулянтного потенциала – международного нормализованного отношения при назначении АВК составляют 2.0–2.5 и времени в терапевтическом диапазоне  $> 70\%$ .

Таблица 2.  
Антитромботическая терапия после ЧКВ у пациентов с ХКС и синусовым ритмом [1]

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Класс | Уровень |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| <b>Аспирин</b> 75–100 мг после стентирования <b>рекомендуется</b> ежедневно.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | I     | A       |
| Клопидогрел 75 мг после соответствующей нагрузки (например, 600 мг или > 5 дней поддерживающей терапии) <b>рекомендуется</b> ежедневно в <b>дополнение к аспирину</b> в течение <b>6 месяцев</b> после коронарного стентирования <b>независимо от типа стента</b> , если только показана не более короткая продолжительность ( <b>1–3 месяца</b> ) из-за риска возникновения опасного для жизни кровотечения.                                                       | I     | A       |
| <b>Клопидогрель</b> 75 мг ежедневно после соответствующей нагрузки (например, 600 мг или > 5 дней поддерживающей терапии) <b>следует рассматривать</b> в течение <b>3 месяцев</b> у пациентов с <b>высоким риском жизнеугрожающего кровотечения</b> .                                                                                                                                                                                                               | IIa   | A       |
| Клопидогрел в дозе 75 мг в день после соответствующей нагрузки (например, 600 мг или > 5 дней поддерживающей терапии) <b>можно рассматривать в течение 1 месяца</b> у пациентов с <b>очень высоким риском жизнеугрожающего кровотечения</b> .                                                                                                                                                                                                                       | IIb   | C       |
| <b>Прасугрел</b> или <b>тикагрелор</b> могут рассматриваться, по крайней мере, в качестве начальной терапии, в <b>специфических ситуациях повышенного риска electiveного стентирования</b> (например, субоптимальное развертывание стента или другие процедурные характеристики, связанные с высоким риском тромбоза стента, сложный главный ствол левой КА или многососудистое стентирование) или невозможность использования ДАТТ из-за непереносимости аспирина. | IIb   | C       |

П р и м е ч а н и я: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХКС – хронические коронарные синдромы, КА – коронарная артерия, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия.

Новым дополнением к Руководству ESC 2019 года являются обновленные рекомендации о продолжительности назначения тройной антитромботической терапии (ТАТТ) (аспирин, клопидогрель и ОАК) при ведении пациентов с ХКС и ФП после ЧКВ и (или) другими **показаниями к назначению ОАК** (таблица 4).

При этом долгосрочная терапия ОАК не претерпела существенных изменений и рекомендуется у пациентов с ФП и CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  баллов у мужчин и  $\geq 3$  баллов у женщин (I) и с более низким классом и уровнем доказательности IIa при баллах CHA2DS2-VASc 1 у мужчин и 2 – у женщин. Традиционно к высокому риску тромбоэмболического события согласно CHA2DS2-VASc относятся клинические детерминанты: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст > 75 лет (2 балла), сахарный диабет, сосудистые заболевания (ИБС при визуализации или ангиографии), предшествующий ИМ, аортальная бляшка), возраст 65–74 года и женский пол; предшествующий инсульт / транзиторная ишемическая атака / эмболия (2 балла).

Важно отметить, что в новом руководстве позиционируются полноценные дозы НОАК в **сочетании с антиагрегантной терапией (IA)** (апиксабан 5 мг два раза в день,

дабигатран 150 мг два раза в день, эдоксабан 60 мг 1 р/д или ривароксабан 20 мг р/д) при условии соблюдения примечаний в инструкциях о характеристиках лекарств по снижению доз или противопоказаний для каждого НОАК у пациентов с ХБП, массой тела < 60 кг, возрастом > 75–80 лет и / или лекарственными взаимодействиями. В случае преобладания опасений по поводу высокого риска кровотечений над опасениями риска ишемического события (тромбоза стента) следует отдавать предпочтение ривароксабану 15 (вместо 20) мг/сут или дабигатрану в дозе 110 (вместо 150) мг два р/день на время сопутствующей моно- или двойной антитромбоцитарной терапии (IIa).

Антитромботическая терапия у пациентов после ЧКВ с ФП или другими показаниями к назначению ОАК предполагает четкие знания в отношении опасений по поводу тромбоза стента / ишемического события и принятия терапевтических решений в пользу тактики ТАТТ. В связи с этим в рекомендациях четко определены опасения по поводу рисков тромбоза стента, которые включают: (A) риск возникновения тромбоза и (B) риск смерти в случае возникновения тромбоза стента, оба из которых связаны с анатомическими, процедурными и клиническими характеристиками пациента.

Таблица 3.  
Антитромботическая терапия у пациентов с ХКС и фибрилляцией предсердий [1]

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                       | Класс | Уровень |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| При показаниях к назначению оральной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, <b>предпочтение отдается НОАК</b> , а не АВК.                                                                                                                                                      | I     | A       |
| <b>Аспирин</b> 75–100 мг в день (или <b>клопидогрел</b> 75 мг в день) может рассматриваться в дополнение к <b>длительной терапии ОАК</b> у пациентов с ФП, ИМ в анамнезе и с высоким риском рецидивирующих ишемических событий, у которых <b>нет высокого риска кровотечения</b> . | IIb   | B       |

П р и м е ч а н и я: ХКС – хронические коронарные синдромы, ФП – фибрилляция предсердий, НОАК – новые оральные антикоагулянты, АВК – антагонисты витамина К, ОАК – оральные антикоагулянты, ИМ – инфаркт миокарда.

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Класс      | Уровень  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|
| После неосложненной ЧКВ следует рассмотреть возможность <b>раннего прекращения (&lt;1 недели) аспирина</b> и продолжения ДАТТ с помощью ОАК и клопидогрела, если риск тромбоза стента низкий или если опасениями по поводу риска кровотечения преобладают над риском тромбоза стента <b>независимо от типа используемого стента</b> . | <b>Ila</b> | <b>B</b> |
| <b>Тройная терапия аспирином, клопидогрелем и ОАК</b> должна рассматриваться в течение <b>&gt; 1 месяца</b> , когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, <b>с общей продолжительностью (&lt; 6 месяцев)</b> , определенной в соответствии с оценкой этих рисков и четко определенной при выписке из стационара.          | <b>Ila</b> | <b>C</b> |

П р и м е ч а н и я: ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ОАК – оральные антикоагулянты.

Таблица 4.  
Антитромботическая терапия у пациентов с ФП после ЧКВ или другими показаниями к ОАК [1]

Факторы риска тромбоза стента / ишемического события для пациентов с ХКС включают:

- стентирование главного ствола (левой основной) коронарной артерии;
- стентирование проксимальной LAD (left anterior descending artery) или последней оставшейся проходимой («открытой») артерии;
- неоптимальное развертывание стента;
- длина стента > 60 мм;
- сахарный диабет;
- ХБП;
- лечение бифуркации двумя стентами (раздвоение с двумя имплантированными стентами);
- **лечение хронической полной (тотальной) окклюзии;**
- диффузное многососудистое поражение (особенно у пациентов с сахарным диабетом);
- предыдущий тромбоз стента на адекватной антитромботической терапии.

В целом антитромботическая стратегия по ТАТТ валидирована с указаниями современных рекомендации ESC и других обществ (2015–2017 г.), включая последние клинические рекомендации Европейской ассоциации сердечного ритма 2018 года EHRA [8].

Таким образом, современная концепция ТАТТ предполагает ее назначение в течение > 1 месяца с общей продолжительностью < 6 месяцев (точная продолжительность – на усмотрение лечащего врача) когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения (таблица 4). В случае преобладания риска кровотечения у пациентов, получивших непокрытые металлические стенты, ТАТТ ограничивается сроком до 1 месяца с последующим приемом ОАК и клопидогрела или аспирина до 12 месяцев, а далее – монотерапии ОАК.

Следует обратить внимание, что впервые с 2018 года рассматривается и существует возможность раннего прекращения (< 1 недели) аспирина и продолжения двойной терапии с помощью ОАК и клопидогрела (таблица 4). Основанием для рекомендации сокращения срока ТАТТ до 1 недели у пациентов с неосложненным ЧКВ, низким риском тром-

боза стента и высоким риском кровотечения стали результаты наиболее значимые ключевых исследований PIONEERAF-PCI, RE-DUALPCI и AUGUSTUS).

**Двойная терапия с применением ОАК и тикагрелора или прасугрела** может рассматриваться как альтернатива тройной терапии с ОАК, аспирином и клопидогрелем у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента, независимо от типа используемого стента (IIb).

Подводя итог в данном разделе, для пациентов с длительно существующей ИБС рассмотрены варианты усиления антитромбоцитарной терапии (например, в дополнение к постоянному приему аспирина) для долгосрочной вторичной профилактики; у остальных категорий уточнены временные диапазоны ДААТ, антитромботической (антиагрегант + гипокоагулянт) и ТАТТ в зависимости от индивидуального риска.

## 5. Реваскуляризация оказывает прогностическое влияние на профилактику спонтанного инфаркта миокарда.

Реваскуляризация миокарда всегда играла центральную роль в лечении ХКС, но всегда в качестве дополнения к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), не вытесняя ее. Известно, что большая часть благоприятных эффектов от ДАТТ в лечении ИМ или через 1 год после ЧКВ связана со снижением частоты спонтанного ИМ, ассоциирующегося с 15 % СС-смертностью. Таким образом, в новом руководстве крайне актуальным стало рассмотрение вопроса о влиянии ЧКВ на частоту спонтанного ИМ.

Предыдущие Рекомендации поддерживали два показания к реваскуляризации, главным образом, у пациентов с ХКС, которые получали ОМТ, но продолжали иметь симптомы (т.е. применялось с целью облегчения симптомов), и (или) у которых реваскуляризация могла улучшить прогноз. Таким образом, настоящие рекомендации предполагают, что реваскуляризация у пациентов со стенокардией и значительным стенозом часто была терапией именно второго ряда после неэффективной ОМТ. Вместе с тем известно, что стенокардия связана с ухудшением качества жизни, снижением физической выносливости, психической депрессией, а также

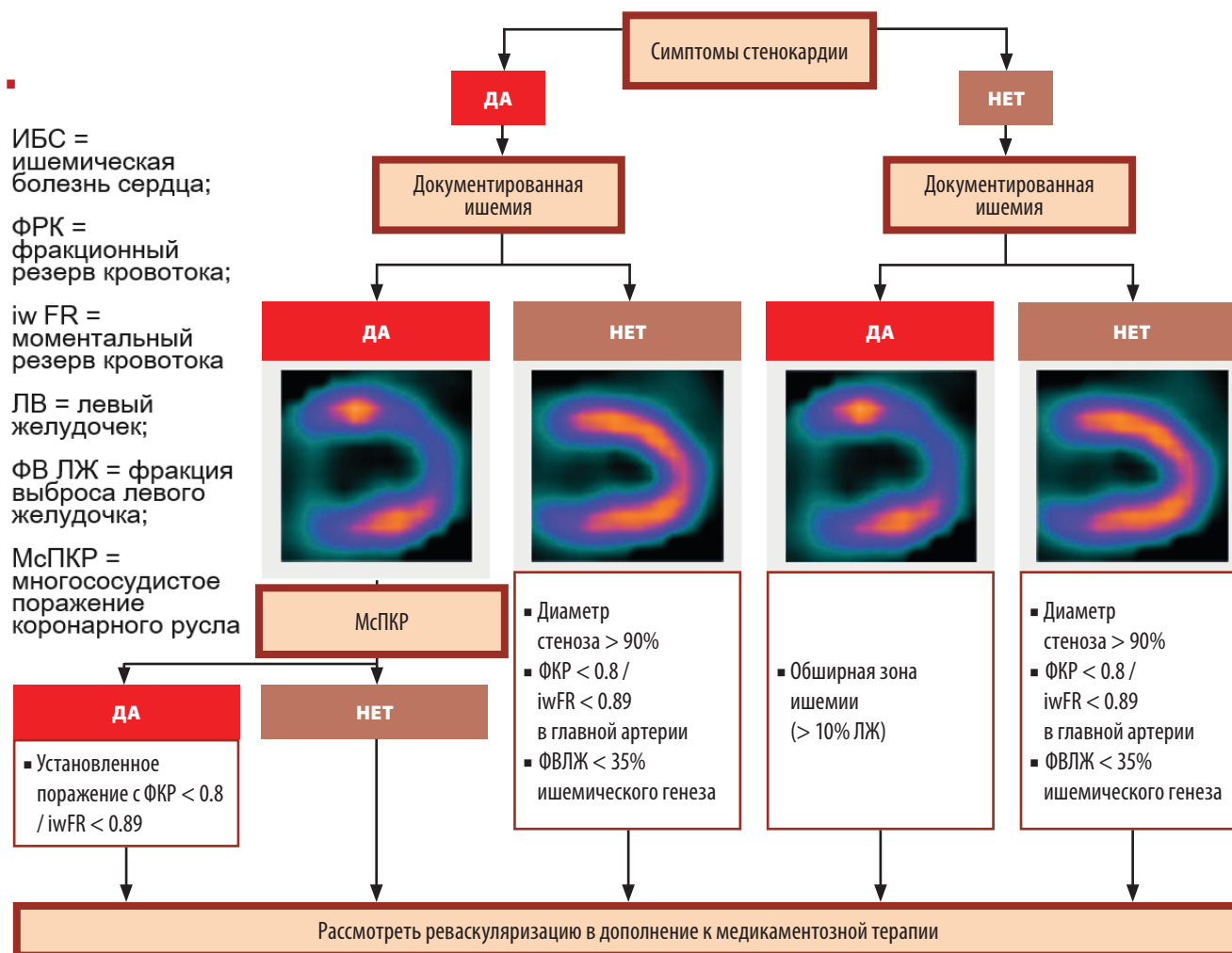
с периодическими госпитализациями и визитами в клинические учреждения, с ухудшением клинических исходов. Одновременно нет сомнений в том, что реваскуляризация с помощью ЧКВ или аорто-коронарного шунтирования (АКШ) обеспечивает эффективное устранение ишемии миокарда и ее неблагоприятных клинических проявлений у пациентов со значительным коронарным стенозом, а также направлена на снижение риска серьезных острых СС-событий, включая ИМ и СС-смерть. Проспективное исследование FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) продемонстрировало улучшение качества жизни и сокращение использования антиангинальных препаратов, в т.ч. связанных с ними побочных эффектов в течение 5 лет после реваскуляризации [9]. В исследовании ORBITA [10], сравнивающее ОМТ с ангиопластикой при стабильной стенокардии, одновременно предполагающее в структуре дизайна выполнение фиктивной процедуры (ЧКВ) в контрольной группе, не выявило значительного улучшения физической работоспособности при ангиопластике. Исследование подчеркивает значительный компонент плацебо для клинических эффектов и предупреждает о «подводных камнях» при интерпретации конечных точек, подверженных предвзятости в отсутствие ложного контроля и ослепления. Тем не менее, результаты ORBITA не могут служить основой для Руководства из-за ограниченного объема выборки, кратковременного времени наблюдения до пересечения и недостаточной мощности для оценки клинических результатов.

До недавнего времени, многочисленные мета-анализы, сравнивающие стратегию ЧКВ с начальной ОМТ среди пациентов с ХКС, выявили отсутствие, либо лишь незначительное преимущество инвазивной тактики с точки зрения прогноза (выживаемости или развития ИМ). В этой связи в предыдущей версии клинических Рекомендациях ESC-2013 были выделены конкретные подгруппы пациентов (на основе анатомии коронарного «дерева», функции ЛЖ, факторов риска и т.д.), которым реваскуляризация может улучшить или напротив, не изменить прогноз.

В мета-анализе S. Windecker с соавторами (2014) сообщили о постепенном снижении СС-смертности и ИМ по сравнению с ОМТ только у пациентов с ХКС, когда реваскуляризация была выполнена с помощью АКШ или стентов с лекарственным покрытием нового поколения (DES), в отличие от баллонной ангиопластики, установки голых металлических стентов или ранних DES [11]. Кроме того, данные, представленные в 2018 году, указывают на потенциально более широкое прогностическое влияние стратегий реваскуляризации. В частности,

5-летний период наблюдения в исследовании FAME 2 подтвердил четкую клиническую пользу с точки зрения значительно более низкой частоты срочной реваскуляризации и снижением частоты спонтанного ИМ (композитная конечная точка включала оценку СС-смерти или ИМ) у пациентов, получавших «ФРК-ориентированное ЧКВ» (при FFR < 0,80) – ЧКВ специфически направленных на вызывающие ишемию стенозы (т.е. с оценкой фракционного резерва кровотока) в дополнение к ОМТ по сравнению с одной только ОМТ. В отличие от ряда более ранних мета-анализов, результаты данного исследования (в качестве предпосылки) были подтверждены в мета-анализе (n = 2400) по трем доступным и самым крупным на сегодняшний день рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) (FAME 2, DANAMI-3-PRIMULTI и COMPARE-ACUTE) по глобальному выводу: улучшение качества жизни, сокращение использования антиангинальных препаратов и связанных с ними побочных эффектов. Одновременно, все пациенты, подвергнутые инвазивному «ФРК-ориентированному ЧКВ», продемонстрировали статистически значимое снижение СС-смертности и ИМ – на 36% в сравнении с ОМТ при медиане периода наблюдения 33 месяцев [12, 13]. Представленные данные в совокупности подтверждают менее строгие показания для реваскуляризации при ХКС, в дополнение к базовым показаниям, основанным на анатомическом / функциональном объеме поражения коронарного русла: специфической анатомии (к примеру, стеноз ствола левой коронарной артерии или остаточный стеноз основного просвета коронарной артерии или проксимальный стеноз нисходящей ветви передней межжелудочковой артерии, все соответственно > 50%) или обширная зона ишемии ЛЖ > 10%, когда ЧКВ ограничивалась ангиографическими стенозами на крупных сосудах, вызывающих значительный градиент внутрикоронарного давления (рисунок 2).

Рисунок 2 суммирует практический подход к показаниям для проведения реваскуляризации в зависимости от наличия или отсутствия симптомов ХКС при функциональном (неинвазивном) подтверждении ишемии. В настоящее время симптоматические и (или) бессимптомные пациенты без документированной ишемии могут подвергаться реваскуляризации в случае стеноза > 90% или ФРК < 0.8 (iwFR < 0.89) или ФВ ЛЖ < 35% из-за ишемической кардиомиопатии. Вместе с тем, следует всегда оценивать индивидуальное соотношение риск-польза и принимать решение о реваскуляризации, только если ожидаемая польза превышает её потенциальный риск. Кроме того, аспект совместного принятия решений является



ключевым, поскольку пациенту предоставляется полная информация о предполагаемых преимуществах и недостатках двух стратегий, включая риски кровотечения, связанные с ДАТТ, в случаях реваскуляризации с помощью ЧКВ. Касаемо обсуждений о предпочтительном выборе между методами реваскуляризации ЧКВ или АКШ в специфических обстоятельствах, настоящий документ адресует к Рекомендациям ESC по реваскуляризации миокарда 2018 года [14].

Таким образом, настоящие рекомендации поддерживают потенциал «ФРК-ориентированного» ЧКВ, которое может изменить алгоритм лечения пациентов с ХКС. В целом, реваскуляризация с помощью ЧКВ или АКШ может эффективно облегчить течение стенокардии, уменьшить использование антиангинальных лекарств, улучшить физическую нагрузку и качество жизни по сравнению с тактикой, ограниченной ОМТ.

## 6. Обновление данных и отказ от концепции 1-й и 2-й линий антиангинальной терапии.

Раздел по фармакологической терапии (не рассматривающий антитромботические

препараты) и предполагающий рекомендации, направленные на профилактику СС-событий, в частности, **улучшение прогноза**, включает ряд принципиально новых позиций (таблица 5).

Как и ранее целью лечения является снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) до < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) или, по крайней мере, его снижение на 50%, если базовый уровень ХС-ЛПНП составляет 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл). Однако, принципиально новым положением рекомендаций стало усиление позиций эзетимиба, добавление которого рекомендовано, когда целевой уровень на станинах не может быть достигнут (таблица 5). Данная позиция обусловлена доказанным влиянием препарата на снижение СС-событий у пациентов после перенесенного ОКС и у пациентов с сахарным диабетом [15], правда с оговоркой: «без дальнейшего влияния на СС-смертность» [16].

Следует отметить, что данные Рекомендации имеют несогласованные позиции по целевым значениям уровня ХС-ЛПНП, определяемые положениями нового руководства ESC по дислипидемии 2019 года [17], где

Рисунок 2. Схема принятия решений для пациентов, подвергаемых инвазивной коронарной ангиографии [1].

Таблица 5.  
Рекомендации  
по профилактике  
событий у пациентов  
с ХКС (улучшению  
прогноза) [1]

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Класс | Уровень |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| <b>Липидснижающие препараты</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |         |
| Статины <b>рекомендуются</b> всем пациентам с ХКС.                                                                                                                                                                                                                                                      | I     | A       |
| Если целевые показатели не достигнуты на максимально переносимой дозе статина, рекомендуется их комбинация с <b>эзетимибом</b> .                                                                                                                                                                        | I     | B       |
| Пациентам очень высокого риска, не достигшим цели на максимально переносимых дозах статинов и эзетимибе, рекомендуется их комбинация с <b>ингибитором PCSK9</b> .                                                                                                                                       | I     | A       |
| <b>Ингибиторы АПФ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |         |
| <b>Ингибиторы АПФ</b> (или БРА, при непереносимости) <b>рекомендуются</b> , если у пациента имеются другие сопутствующие состояния (например, артериальная гипертензии, ФВ ЛЖ < 40%, сахарный диабет или ХБП, если не противопоказано (например, тяжелая почечная недостаточность, гиперкалиемия) и пр. | I     | A       |
| <b>Ингибиторы АПФ следует рассматривать</b> у пациентов с ХКС с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий.                                                                                                                                                                                       | IIa   | A       |

Примечания: ХКС – хронические коронарные синдромы, ФВ ЛЖ – фракции выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек.

рассматриваются более жёсткие целевые значения ХС-ЛПНП по категориям риска. В частности, пациенты с установленным ССЗ (в том числе ХКС, ранее – стабильная ИБС) автоматически соотносятся с категорией очень высокого риска (10-летний риск смерти более 10%), у которых помимо снижения ХС-ЛПНП не менее чем на 50% от исходного уровня предполагается целевое значение ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л (менее 55 мг/дл). При этом пациенты с ССЗ, которые испытывают второе сосудистое событие в течение двух лет (не обязательно того же типа) целевое значение ХС-ЛПНП уже составляют < 1,0 ммоль/л (менее 40 мг/дл).

В контексте настоящих положений отдельным вопросом стоит указания на достижение целевого значения ЛПНП 1,4 ммоль/л с помощью препаратов группы PCSK9 (ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин-кексин типа 9) при неэффективности эзетимиба и статинов (таб. 5). Вместе с тем в реальной клинической практике на территории нашей страны, использование препаратов данной группы (evolocumab и alirocumab) еще не реально.

Таким образом, ключевая стратегия новых Руководств – «чем ниже, тем лучше», вплоть до очень низких значений ХС – ЛПНП – 1,0 ммоль/л, предполагает агрессивное лечение статинами, в высоких дозах с возможностью добавления эзетимиба и ингибиторов PCSK9 для достижения целей, что является еще одним важным изменением по сравнению с прошлым документом.

В дополнение к упражнениям, диете и контролю массы тела всем пациентам следует рекомендовать пищевые добавки, в том числе фитостеролы, которые также могут снижать уровень ХС-ЛПНП, но в значительно меньшей степени и без доказанного улучшения клинических результатов [18].

Среди другого класса препаратов, имеющих потенциал влияния на прогноз (снижение СС-смертности, ИМ, СН и инсульта), позиционирована роль иАПФ при их назна-

чении у пациентов с ХКС и коморбидной патологией в виде дисфункции ЛЖ, сосудистых заболеваний в анамнезе (артериальная гипертензия) и у пациентов с СД высокого риска (таблица 5).

Для понимания дефиниции пациентов с СД высокого риска уместно привести категории СС-риска у пациентов с СД, согласно Рекомендаций ESC по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям 2019 [19] (таблица 6).

Не все исследования доказали влияние иАПФ на снижение смертности от всех причин, СС-смертности, нефатальных ИМ, инсультов или сердечной недостаточностью у пациентов с атеросклерозом и без нарушения функции ЛЖ. К примеру, метаанализ, включающий 24 исследования и 61 961 пациента, подтвердил, что у пациентов с ХСН без стенокардии напряжения ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) снижали СС-события и смертность только по сравнению с плацебо, но не по сравнению с активными контролями [21]. Следовательно, терапия иАПФ у пациентов с ССЗ без стенокардии напряжения или высокого СС-риска, как правило, не рекомендуется, если это не требуется для достижения целевых цифр АД.

У пациентов с СН (ФВ ЛЖ < 35%), которые остаются симптоматическими, несмотря на оптимальное лечение иАПФ, β-АБ и антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР), рекомендуется сакубитрил / валсартан в качестве замены иАПФ для дальнейшего снижения риска госпитализации и смерти от СН у амбулаторных пациентов. Альдостероновая блокада спиронолактоном или эплереноном рекомендуется для применения у пациентов после перенесенного ИМ, которые уже получают терапевтические дозы иАПФ и β-АБ, имеют ФВ ЛЖ < 35% и имеют СД или сердечную недостаточность<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Следует соблюдать осторожность при использовании АМКР у пациентов с нарушенной функцией почек (расчетная СКФ < 45 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) и у пациентов с уровнем калия в сыворотке > 5,0 ммоль/л.

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Очень высокий риск<br/>(10-летний риск смерти<br/>более 10%)</b> | Пациенты с СД и установленным ССЗ, или поражением органов-мишеней <sup>а</sup> , или тремя и более основными факторами риска <sup>с</sup> , или ранним началом СД 1-го типа с продолжительностью заболевания более 20 лет |
| <b>Высокий риск<br/>(10-летний риск смерти<br/>от 5 до 10%)</b>     | Пациенты с длительностью СД > 10 лет без повреждений органов-мишеней в сочетании с любым другим дополнительным фактором риска                                                                                             |
| <b>Умеренный риск<br/>(10-летний риск смерти<br/>от 1 до 5%)</b>    | Молодые пациенты (СД 1-го типа в возрасте <35 лет или СД 2-го типа в возрасте < 50 лет) с длительностью СД <10 лет, без других факторов риска                                                                             |

Примечания: СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;

<sup>а</sup> — модифицировано из Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 года [20]

<sup>б</sup> — протеинурия, почечная недостаточность, определяемая как СКФ < 30 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия;

<sup>с</sup> — возраст, гипертония, дислипидемия, курение, ожирение.

Таблица 6.  
Категории  
сердечно-сосудистого  
риска у пациентов  
с сахарным диабетом<sup>а</sup> [1]

Определенный интерес представляли разыгравшиеся на конгрессе дебаты *по антиишемической терапии*, в отношении старой версии рекомендаций – «1-й» и «2-й линий» лечения. Дискуссия касалась следующих спорных моментов, имеющих место в новых Рекомендациях:

1. анализ преимуществ терапии β-АБ и антагонистами кальциевых каналов (АКК) как 1-й линии основан на старых исследованиях, в т.н. «эпоху» до широкого внедрения ЧКВ;
2. неопределенное преимущество терапии β-АБ при их назначении > 1 года после перенесенного ИМ (за исключением случаев наличия сопутствующей ХСН);
3. отсутствие прогностической пользы от любых классов антиишемических препаратов (за исключением специфических ситуаций);
4. сопоставимые эффекты всех антиишемических препаратов на показатели миокардиальной ишемии;
5. многолетний опыт в отношении безопасности и нежелательных явлений β-АБ и АКК;
6. недавние ограничения и предупреждения от ЕМА<sup>1</sup> об эффективности и / или проблемах безопасности с препаратами 2-й линии (никорандил, ивабрадин, ранолазин и триметазидин).

Попытаемся проанализировать данную ситуацию. Цели фармакологического лечения или антиишемической терапии у пациентов с ХКС предполагают две стратегии: главную – предотвращение СС-событий, связанных с ХКС и вторую – контроль симптомов стенокардии и ишемии, вызванной физической нагрузкой (с максимальной приверженностью пациента к приему препаратов и минимальными нежелательными явлениями). Как оказывается, антиишемические препараты доказали свою эффективность в отношении симптомов, связанных с ишемией миокарда, но у большинства пациентов с ХКС не предотвращают СС-события.

По данной позиции класс клинических рекомендаций при назначении β-АБ, сохранился как I A (таблица 7). Однако, как оказывается, настоящие доказательства основаны на результатах исследования 1992–1996 годов по бессимптомной ишемии [22] и еще одного более свежего мета-анализа 2012 года [23, 24, 25]. Вместе с тем, с точки зрения профилактики стенокардии или ишемии, β-АБ не отличаются более высокой, по сравнению с другими антиангинальными препаратами, эффективностью. Поэтому остаётся неясно, чем подтвержден такой высокий класс рекомендаций.

Неопределенность преимуществ β-АБ в сравнении с иАПФ в отношении снижения смертности и/или СС-событий (за исключением случаев недавно перенесенного ИМ и(или) случаев наличия ХСН с ФВ ЛЖ < 30% [26], основана на отсутствие таковых доказательств в целом ряде тщательно проведенных исследований (ретроспективный анализ 21 860 подобранных пациентов с ИБС и факторами риска из реестра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) [27]; 755 215 пациентов в возрасте > 65 лет с ИБС, подвергающихся плановому ЧКВ и наблюдаемых в течение от 30 дней до 3 лет [28]. Другие наблюдательные исследования и мета-анализы поставили под сомнение пользу долгосрочной (> 1 года) терапии β-АБ у пациентов с предыдущим ИМ [29, 30, 31] при их назначении > 1 года после перенесенного ИМ. Тем не менее, у пациентов с или без предшествующего ИМ, но перенесших АКШ, β-АБ были связаны с более низким риском долгосрочной смертности и неблагоприятных СС-событий [32].

Следующая позиция касается стартовой терапии в виде комбинации β-АБ с АКК, которая, как и в старых рекомендациях, назначалась в приоритетном порядке (IIa C или B), правда с оговоркой в предыдущей версии, если стенокардия была выше II функционального класса. Однако, до настоящего времени ни одно рандомизированное контролируемое исследование не сравнивало данную стратегию (комбинацию) с альтернативной

<sup>1</sup> Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA).

Таблица 7.  
Рекомендации  
по антиангинальной  
терапии у пациентов  
с ХКС [1]

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Класс | Уровень |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Нитраты короткого действия рекомендуются для немедленного облегчения стенокардии напряжения                                                                                                                                                                                                                         | I     | B       |
| Лечение первой линии показано с β-АБ и / или АКК, чтобы контролировать ЧСС и симптомы стенокардии                                                                                                                                                                                                                   | I     | A       |
| Если симптомы стенокардии не удается успешно контролировать с помощью β-АБ или АКК, следует рассмотреть комбинацию β-АБ с ДГП-АКК                                                                                                                                                                                   | IIa   | C       |
| Следует рассмотреть первоначальное лечение 1-й линии с комбинацией β-АБ и ДГП-АКК                                                                                                                                                                                                                                   | IIa   | B       |
| ДД-Нитраты следует рассматривать как вариант лечения 2-й линии, когда начальная терапия β-АБ и/или не-ДГП-АКК противопоказана, плохо переносится или не подходит для контроля симптомов стенокардии                                                                                                                 | IIa   | B       |
| Когда назначают ДД-нитраты, следует рассмотреть интервал без нитратов или с низким содержанием нитратов, чтобы уменьшить толерантность                                                                                                                                                                              | IIa   | B       |
| Никорандил, ранолазин, ивабрадин или триметазидин следует рассматривать в качестве лечения 2-й линии для снижения частоты стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке у лиц, которые не переносят, имеют противопоказания или симптомы которых недостаточно контролируются β-АБ, АКК и ДД-нитратами | IIa   | B       |

Примечания: ХКС – хронические коронарные синдромы; β-АБ-β – адреноблокаторы; АКК – антагонисты кальциевых каналов; ДГП-АКК – дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов; не-ДГП АКК – недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов; ДД-нитраты – нитраты длительного действия.

стратегией, использующей первоначальное назначение (т.е. в качестве первого выбора) других антиишемических препаратов или комбинации β-АБ и АКК [33].

Незамеченным не осталось повышение «статуса» нитратов пролонгированного (длительного) действия (ДД-Нитраты), которые могут назначаться как вариант лечения 2-й линии (таблица 8), когда начальная терапия β-АБ и/или не-ДГП-АКК противопоказана, плохо переносится или не подходит для контроля симптомов стенокардии. На самом деле, данная позиция нитратов длительного действия – 2-я линия на блок-схеме, входит в противоречие с текстом рекомендаций об «имеющемся недостатке данных, сравнивающих нитраты с β-АБ или АКК, из которых могли бы быть сделаны однозначные выводы об их относительной эффективности и преимуществах» [34].

В целом согласно представленной блок – схеме ступенчатая стратегия лечения стала очень структурирована при определенных состояниях (при низкой / высокой частоте сердечных сокращений, в зависимости от гемодинамического «резерва» по уровню АД, наличия дисфункции ЛЖ и СН) (таблица 8).

«Алогичным» представляется назначение комбинации не-ДГП-АКК в сочетании с β-АБ, что, вместе с тем, допускается при особенных клинических ситуациях. Пациенты в таких случаях должны наблюдаться при тщательном мониторинге их переносимости к чрезмерной брадикардии или признаков СН. В последнем случае, у пациентов с дисфункцией ЛЖ, использование комбинации β-АБ и не-ДП-АКК не допускается.

Изменения коснулись усиления позиций и других классов препаратов, ранее входивших в линейку терапии 2-го ряда. В част-

Таблица 8.  
Блок – схема  
пошаговой стратегии  
долгосрочной  
медикаментозной  
антиишемической  
терапии у пациентов  
с ХКС и специфическими  
исходными  
клиническими  
характеристиками [1]

|                    | Стандартная терапия                              | Высокая ЧСС (> 80 в мин) | Низкая ЧСС (< 50 в мин) | ЛЖ-дисфункция или сердечная недостаточность    | Низкое артериальное давление                    |
|--------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1 <sup>й</sup> шаг | ББ или АКК <sup>a</sup>                          | ББ или не-ДГП АКК        | ДГП-ААК                 | ББ                                             | Низкие дозы ББ или низкие дозы не-ДГП ААК       |
| 2 <sup>й</sup> шаг | ББ + ДГП-ААК                                     | ББ и не-ДГП БАК          | ДД-Нитраты              | Добавить ДД-Нитраты или ивабрадин              | Добавить низкие дозы ДД-Нитратов                |
| 3 <sup>й</sup> шаг | Добавить 2 <sup>ю</sup> линию лекарств           | Добавить ивабрадин       | ДГП-ААК + ДД-Нитраты    | Добавить другие препараты 2 <sup>й</sup> линии | Добавить: ивабрадин, ранолазин или триметазидин |
| 4 <sup>й</sup> шаг | Добавить: никорандил, ранолазин или триметазидин |                          |                         |                                                |                                                 |

Примечания: ХКС – хронические коронарные синдромы, ЧСС – частота сердечных сокращений, ББ – β-адреноблокаторы; АКК – антагонисты кальциевых каналов; не-ДГП ААК – недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов; ДД-Нитраты – нитраты длительного действия; <sup>a</sup> – комбинация ББ с ДГП-ААК должна рассматриваться как первый шаг; комбинация ББ или ДГП-ААК с препаратом второй линии может рассматриваться как первый шаг.

ности, никорандил, ранолазин, ивабрадин и триметазидин в настоящее время могут рассматриваться на первом этапе терапии, наряду с препаратами 1-го ряда у отдельных пациентов, правда с оговоркой, что уровень доказательности IIb (таблица 9).

Несомненный интерес представляет и тот факт, что не изменился статус ивабрадина, несмотря на доказанную сопоставимость эффективности ( $n = > 2\,000$  пациентов) с таковой ателолола (100 мг) и амлодипина (10 мг) [35, 36] и более высокую эффективность в исследовании с выборкой на 900 пациентов [37].

Никорандил в РКИ IONA («воздействие никорандила при стенокардии») ( $n = 5126$ ) значительно уменьшал совокупность случаев смерти (от ИБС), нефатального ИМ или незапланированной госпитализации по подозрению на ангинальные симптомы у пациентов (с ИБС), но без доказательств по влиянию на СС-смертность (от ИБС или ИМ) [38]. Данные результаты 2002 года поддерживают необходимость использования никорандила в качестве препарата 2-го ряда у пациентов с ХКС.

Аналогичная ситуация и класс рекомендаций сохранились для препаратов класса селективных ингибиторов позднего тока ионов натрия. В РКИ ( $n = 6560$ ) с ОКБ без подъема сегмента ST добавление ранолазина к стандартному лечению не оказалось эффективным в снижении первичной конечной точки эффективности по СС-смерти, ИМ или рецидивирующей ишемии [39]. В другом РКИ пациентов с СД и ИБС, получавших один или два антиангинальных препарата, ранолазин уменьшал частоту стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина с хорошей переносимостью [40]. В последнем РКИ 2016 года RIVER-PCI, оценивавшем эффективность ранолазина у пациентов ( $n = 2651$ ) при неполной реваскуляризации после выполнения ЧКВ препарат не приводил к снижению комбинированного показателя, при этом не уменьшал симптомы стенокардии через 1 год [41].

Значительно повысился статус триметазидина – усиление позиции с уровня доказанности IIb до IIa в качестве терапии 2-й линии (ранее данная позиция относилась только к никорандилу, ранолазину и ивабрадину)

и теперь также, наряду с вышеперечисленными препаратами, назначается для снижения частоты стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов, которые не переносят, имеют противопоказания или симптомы, которые недостаточно контролируются  $\beta$ -АБ, АКК и нитратами-ДД. Использование триметазидина на 2-й линии обосновывается данными мета-анализа 2014 года, опубликованного китайскими коллегами [42]. Дополнительное назначение триметазидина ( $n = 1628$ ) к другим антиангинальным препаратам доказано уменьшает недельную частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине, повышает толерантность к физической нагрузке (по длительности времени ишемической депрессии сегмента ST) в сравнении с лечением только другими антиангинальными препаратами.

По-прежнему в новых Рекомендациях неясной и малоизученной остаётся роль аллопуринола в снижении клинических проявлений ССЗ. РКИ в 2010 году ( $n = 65$  пациентов с ИБС) показало, что аллопуринол в дозе 600 мг/день увеличивал время начала депрессии сегмента ST и стенокардии [43]. Другое обсервационное исследование показало связь эпизодов применения аллопуринола ( $n = 29\,298$ ) со снижением риска возникновения ИМ у пожилых людей, особенно при использовании в течение  $> 2$  лет [44].

Таким образом, можно сделать выводы, что стратегия лечения должна быть адаптирована к характеристикам и предпочтениям каждого пациента и не обязательно должна соответствовать шагам, указанным в схеме. Практически нет четких доказательств в пользу преимуществ использования 1-й и 2-й линии для лечения стенокардии. Скорее, стратегия медикаментозной терапии стенокардии должна быть персонализирована и адаптирована к индивидууму с пониманием вероятных патофизиологических механизмов и сопутствующих заболеваний.

Индивидуальный подход к пациенту порождает так называемую новую парадигму в управлении ХКС. В частности, в 2019 году позиционированы «бриллиантовые» подходы к персонализированной терапии, т.к. не существует универсального определения ОМТ у па-

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                | Класс | Уровень |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| У субъектов с исходной низкой ЧСС и низким АД <b>ранолазин</b> или <b>триметазидин</b> могут рассматриваться в качестве лекарственного средства 1-го ряда для снижения частоты стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке. | IIb   | C       |
| У некоторых пациентов комбинация $\beta$ -АБ или АКК с препаратами 2-й линии (ранолазин, никорандил, ивабрадин и триметазидин) может рассматриваться для лечения 1-й линии в соответствии с ЧСС, АД и толерантностью к физической нагрузке. | IIb   | B       |
| Нитраты не рекомендуются пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или совместным введением ингибиторов фосфодиэстеразы.                                                                                                   | III   | B       |

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление,  $\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокаторы; АКК – антагонисты кальциевых каналов.

Таблица 9. Препараты 2-го ряда, рекомендованные на первом этапе антиангинальной терапии наряду с препаратами 1-го ряда у отдельных пациентов [1]

циентов с ХКС, и медикаментозная терапия должна быть адаптирована к характеристикам и предпочтениям каждого пациента» [45].

#### 7. Новые противодиабетические препараты для пациентов с сахарным диабетом и ИБС.

Впервые для лечения пациентов с ХКС и сахарным диабетом были представлены новые противодиабетические препараты, снижающие уровень глюкозы (селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) – эмпа-, кана- или дапаглифлозин и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1-RA) – лираглутид и семаглутид). Стоит подчеркнуть, что как ни одно другое событие, их представление на данном конгрессе проходило в формате «больших дебатов». Все 11 (одиннадцать) на настоящее время крупных РКИ с их применением (7 (семь) с GLP1-RA и 4 (четыре) РКИ с SGLT2 соответственно) показали, как значительное снижение СС-событий, так и сообщили о долгосрочном профиле их безопасности. Показания к их клиническому применению подробно описаны в впервые вышедшем на данном конгрессе «Руководстве по сахарному диабету, преддиабету и ССЗ», изданных под эгидой ESC и Европейской ассоциации по изучению диабета [18].

Важно отметить, что преимущественное влияние ингибиторов SGLT2 на СС-исходы не было связано с гликемическим контролем и проявлялось слишком рано, чтобы являться следствием снижения массы тела за счет висцерального жира. Положительные эффекты, достигнутые в этих исследованиях, более вероятно рассматриваются с точки зрения снижения госпитализаций при причине СН и могут включать патогенетически опосредованные эффекты через воздействие на гемодинамические параметры (уменьшение объема плазмы), прямое влияние на метаболизм и функцию (механическую систолу) сердечной мышцы, модуляцию симпатического тонуса, или другие сердечно-сосудистые эффекты [46].

**8. Позиционирование решающей роли здорового образа жизни и других профилактических мер.** Если рассматривать данный раздел в диагональном срезе, то на первый взгляд стратегии настоящих Рекомендаций включают фармакологические вмешательства и мероприятия мероприятия по модификации образа жизни, подробно описанные в Европейском руководстве по профилактике ССЗ в реальной клинической практике пересмотра 2016 го-

да [47]. Вместе с тем, в Рекомендациях четко позиционируются новые стратегии по улучшению приверженности пациентов, включающие мониторинг и обратную связь («поведенческие вмешательства»), вовлечение пациентов в реабилитационные программы, использование индивидуальных электронных интерфейсов (приложений) и индивидуальных программ при выписке, применение по возможности препаратов в виде фиксированных комбинаций. В целом указанные стратегии, междисциплинарный подход и обратная связь «врач-пациент», призваны значительно снизить риск последующих СС-событий и смертности, связанных с ХКС, направленных в первую очередь на снижение частоты острых тромботических явлений и развития желудочковой дисфункции.

**Заключение.** Подводя итоги обзора, следует подчеркнуть, что новые Рекомендации стали определять хроническую ишемию как синдром. ХКС охватывает ряд симптоматических и бессимптомных лиц с различными рисками для будущих СС-событий, которые могут меняться со временем. В целом, новые руководящие принципы должны помочь легче и точнее идентифицировать лиц с повышенным риском развития СС-событий и соответствующим образом дифференцировать (персонализировать) лечение. Новые Рекомендации намного более либеральны, когда речь заходит о том, какой диагностический путь использовать. Вместо предоставления предписывающего алгоритма, врачам теперь предоставляется возможность встроить клиническую оценку риска в диагноз. Это дает клиницистам больше свободы для индивидуальной постановки диагноза, хотя такая гибкость подхода может не понравиться всем практикующим врачам. Антиишемические препараты, а также изменения образа жизни, регулярные тренировки с физическими упражнениями, обучение пациентов и реваскуляризация – все это играет роль в минимизации или устранении симптомов в долгосрочной перспективе или так называемой долгосрочной профилактике.

Вместе с тем, выражая в итоге собственное мнение, не следует забывать, что стенокардия – это мультифакториальное заболевание со значительной недооценкой данного факта. Вследствие чего напрашивается необходимость в дополнительном прогрессе понимания и более четкого согласования специфических методов лечения стенокардии в соответствии с основными патогенетическими причинами.

#### REFERENCES:

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsson T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J.,

- Munieretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes *Eur Heart J*, 2019, vol. 31, pii: ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

2. Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Capodanno D., Prescott E., Ballo H., Bax J.J., Wijns W., Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, vol. 20, no. 11, pp. 1198–1207. doi: 10.1093/ehjci/jez054.
3. Reeh J., Thering C.B., Heitmann M., Højberg S., Sorum C., Bech J., Husum D., Dominguez H., Sehested T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*, 2018, vol. 40, no. 18, pp. 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
4. Foldyna B., Udelson J.E., Karady J., Banerji D., Lu M.T., Mayrhofer T., Bittner D.O., Meyersohn N.M., Emami H., Genders T.S.S., Fordyce C.B., Ferencik M., Douglas P.S., Hoffmann U. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, vol. 20, no. 5, pp. 574–581. doi: 10.1093/ehjci/jez182.
5. Reeh J., Thering C.B., Heitmann M., Højberg S., Sorum C., Bech J., Husum D., Dominguez H., Sehested T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*, 2018, vol. 40, no. 18, pp. 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
6. Lindholm D., Lindbäck J., Armstrong P.W., Budaj A., Cannon C.P., Granger C.B., Hagström E., Held C., Koenig W., Östlund O., Stewart R.A.H., Soffer J., White H.D., de Winter R.J., Steg P.G., Siegbahn A., Kleber M.E., Dressel A., Grammer T.B., März W., Wallentin L. Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 7, pp. 813–826. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.030.
7. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., J ni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L. Special article 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, vol. 71, no. 1, pp. 42. doi: 10.1016/j.rec.2017.11.020.
8. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haesler K.G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R., Camm A.J., Heidbüchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 16, pp. 1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
9. Xaplanteris P., Fournier S., Pijls N.H.J., Fearon W.F., Barbato E., Tonino P.A.L., Engstrom T., Kaab S., Dambink J.H., Rioufol G., Toth G.G., Piroth Z., Witt N., Frobert O., Kala P., Linke A., Jagic N., Mates M., Mavromatis K., Samady H., Irimpen A., Oldroyd K., Campo G., Rothenbuhler M., Juni P., de Bruyne B. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*, 2018, vol. 379, no. 3, pp. 250–259. doi: 10.1056/NEJMoa1803538.
10. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., Sen S., Tang K., Davies J., Keeble T., Mielewicz M., Kaprielian R., Malik I.S., Nijjer S.S., Petraco R., Cook C., Ahmad Y., Howard J., Baker C., Sharp A., Gerber R., Talwar S., Assomull R., Mayet J., Wensel R., Collier D., Shun-Shin M., Thom S.A., Davies J.E., Francis D.P. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, vol. 391, no. 10115, pp. 31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
11. Windecker S., Stortecky S., Stefanini G.G., da Costa B.R., Rutjes A.W., Di Nisio M., Silleto M.G., Maione A., Alfonso F., Clemmensen P.M., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D., Schauer P., Sousa Uva M., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A., Kolh P., Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*, 2014, vol. 23, no. 348, g3859. doi: 10.1093/eurheartj/ehw036.
12. Zimmermann F.M., Omerovic E., Fournier S., Kelbaek H., Johnson N.P., Rothenbuhler M., Xaplanteris P., Abdel-Wahab M., Barbato E., Hofsten D.E., Tonino P.A.L., Boxma-de Klerk B.M., Fearon W.F., Kober L., Smits P.C., De Bruyne B., Pijls N.H.J., Juni P., Engstrom T. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*, 2019, vol. 40, no. 2, pp. 180–186. doi: 10.1093/eurheartj/ehy812.
13. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Kolh P., Rutjes A.W.S., Juni P., Windecker S., Bax J.J., Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 35, pp. 3322–3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267.
14. Neumann, Franz-Josef, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2018, vol. 40, no. 2, pp. 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy278.
15. Giugliano R.P., Cannon C.P., Blazing M.A., Nicolau J.C., Corbalan R., Spinar J., Park J.G., White J.A., Bohula E.A., Braunwald E. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*, 2018, vol. 137, no. 15, pp. 1571–1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
16. Rosenson R.S., Baker S., Banach M., Borow K.M., Braun L.T., Bruckert E., Brunham L.R., Catapano A.L., Elam M.B., Mancini G.B.J., Moriarty P.M., Morris P.B., Muntner P., Ray K.K., Stroes E.S., Taylor B.A., Taylor V.H., Watts G.F., Thompson P.D. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 10, pp. 1290–1301. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.752.
17. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2019, vol. 31, pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
18. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly D.J., De Palma S.M., Minissian M.B., Orringer C.E., Smith S.C.Jr. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, pp. 1785–1822. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
19. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., & Huikuri, H. V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2019, vol. 31, pii: ehz486. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
20. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Lochen M.S., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis L., Verschuren W.M.M., Binno S. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 29, pp. 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
21. Bangalore S., Fakheri R., Wandel S., Toklu B., Wandel J., Messerli F.H. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, 2017, vol. 19, pp. 356. doi: 10.1136/bmj.j4.
22. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*, 1996, vol. 17, no. 1, pp 96–103. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014699.
23. Shu de F., Dong B.R., Lin X.F., Wu T.X., Liu G.J. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, vol. 19, no. 3, pp. 33–341. doi: 10.1177/1741826711409325.
24. Wallace W.A., Wellington K.L., Chess M.A., Liang C.S. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1994, vol. 73, pp. 23–28. doi: 10.1016/0002-9149(94)90721-8.
25. Kawanishi D.T., Reid C.L., Morrison E.C., Rahimtoola S.H. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol*, 1992, vol. 19, pp. 409–417. doi: 10.1016/0735-1097(92)90499-D.
26. Hwang D., Lee J.M., Kim H.K., Choi K.H., Rhee T.M., Park J., Park T.K., Yang J.H., Song Y.B., Choi J.H., Hahn J.Y., Choi S.H., Koo B.K., Kim Y.J., Chae S.C., Cho M.C., Kim C.J.,

- Gwon H.C., Jeong M.H., Kim H.S. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J*, 2019, vol. 83, pp. 410–417. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.028.
27. Bangalore S., Steg G., Deedwania P., Crowley K., Eagle K.A., Goto S., Ohman E.M., Cannon C.P., Smith S.C., Zeymer U., Hoffman E.B., Messerli F.H., Bhatt D.L. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*, 2012, vol. 308, no. 13, pp. 1340–1349. doi: 10.1001/jama.2012.12559.
28. Motivala A.A., Parikh V., Roe M., Dai D., Abbott J.D., Prasad A., Mukherjee D. Predictors, trends, and outcomes (among older patients  $\geq 65$  years of age) associated with beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights From the NCDR registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, vol. 9, no. 16, pp. 1639–1648. doi: 10.1016/j.jcin.2016.05.048.
29. Dahl Aarvik M., Sandven I., Dondo T.B., Gale C.P., Ruddox V., Munkhaugen J., Atar D., Otterstad J.E. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 12–20. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy034.
30. Puymirat E., Riant E., Aissaoui N., Soria A., Ducrocq G., Coste P., Cottin J.F., Bonnefoy E., Blanchard D., Cattin S., Steg G., Schiele F., Ferrière Y., Juillière Y., Simon T., Danchin N. B blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*, 2016, vol. 354, pp. i4801. doi: 10.1136/bmj.i4801.
31. Sorbets E., Steg P.G., Young R., Danchin N., Greenlaw N., Ford I., Tenders M., Ferrari R., Merkely B., Parkhomenko A., Reid C., Tardif J.C., Fox K.M. b-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*, 2018, vol. 40, pp. 1399–1407. doi: 10.1093/eurheartj/ehy811.
32. Zhang H., Yuan X., Zhang H., Chen S., Zhao Y., Hua K., Rao C., Wang W., Sun H., Hu S., Zheng Z. Efficacy of long-term beta-blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation*, 2015, vol. 131, pp. 2194–2201. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014209.
33. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*, 2017, vol. 77, pp. 265–284. doi: 10.1007/s40265-017-0691-7.
34. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T., Fadel B., Hagan V., Lee B.K., Hlatky M.A. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists and nitrates for stable angina. *JAMA*, 1999, vol. 281, pp. 1927–1936. doi: 10.1097/00132586-200004000-00039.
35. Ruzyllo W., Tenders M., Ford I., Fox K.M. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*, 2007, vol. 67, pp. 393–405. doi: 10.2165/00003495-200767030-00005.
36. Tardif J.C., Ford I., Tenders M., Bourassa M.G., Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2005, vol. 26, pp. 2529–2536. doi: 10.1093/eurheartj/ehi586.
37. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009, vol. 30, pp. 540–548. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
38. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*, 2002, vol. 359, pp. 1269–1275. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
39. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E., Murphy S.A., Budaj A., Varshavsky S., Wolff A.A., Skene A., McCabe C.H., Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*, 2007, vol. 297, pp. 1775–1783. doi: 10.1001/jama.297.16.1775.
40. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A., McGuire D.K., Li Y., Yue P., Ben-Yehuda O., Katz A., Jones P.G., Olmsted A., Belardinelli L., Chaitman B.R. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 2013, vol. 61, pp. 2038–2045. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.011.
41. Weisz G., Genereux P., Iniguez A., Zurawski A., Shechter M., Alexander K.P., Dressler O., Osmukhina A., James S., Ohman E.M., Ben-Yehuda O., Farzaneh-Far R., Stone G.W. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 136–145. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00459-6.
42. Peng S., Zhao M., Wan J., Fang Q., Fang D., Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*, 2014, vol. 177, pp. 780–785. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
43. Noman A., Ang D.S., Ogston S., Lang C.C., Struthers A.D. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 2161–2167. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
44. Singh J.A., Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther*, 2016, vol. 18, pp. 209. doi: 10.1186/s13075-016-1111-1.
45. Ambrosio G., Mugelli A., Lopez-Sendón J., Tamargo J., Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, vol. 23, no. 13, pp. 1401–1412. doi: 10.1177/2047487316648475.
46. Verma S., McMurray J.J.V., Cherney D.Z.I. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweetspot in heart failure. *JAMA Cardiol*, 2017, vol. 2, pp. 939–940. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1891.
47. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskiran M.R., Tokgozoglu L., Verschuren W.M.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L., Cooney M.T. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, pp. 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Посмунна 18.11.2019

# Снижение риска смерти у пациентов с хронической ИБС и/или заболеваниями периферических артерий.<sup>a,1</sup>

Зарегистрировано новое показание для пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий

По данным исследования COMPASS:

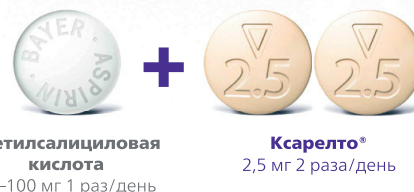
**24 %** снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта<sup>a,1</sup>

**23 %** снижение риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС<sup>a,2</sup>

**42 %** снижение риска инсульта<sup>a,1</sup>

**70 %** снижение риска больших ампутаций у пациентов с ЗПА<sup>a,3</sup>

**Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений<sup>a,b,1</sup>**



## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КСАРЕЛТО®

Торговое название препарата: КСАРЕЛТО®/Xarelto®

Международное непатентованное название: Ривароксабан.

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.

Форма выпуска и упаковки: По 14 таблеток в блистерах из АЛ/П/П. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную коробку.

Состав: одна таблетка содержит активное вещество — ривароксабан микронизированный 2,5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Анти тромботическое средство. Прямой ингибитор фактора Ха. Код АТХ B01AF01.

**Показания к применению:** Ксарелто® показан в комбинации только с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом или тиклопидином для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) с повышением кардиоспецифических биомаркеров, Ксарелто® показан в комбинации с ацетилсалициловой кислотой при профилактике атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА) при высоком риске ишемических осложнений. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Нарушение или состояние, которое считается значимым фактором риска массивного кровотечения, такие как имеющаяся или недавно имевшая место язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или подозрение на варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга. Сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринус и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию (см. раздел «Способ применения») или когда НОГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Сопутствующая анти тромботическая терапия ОКС у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Сопутствующая терапия ИБС/ЗПА ацетилсалициловой кислотой у пациентов, перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также любой инсульт в течение месяца. Заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью. Беременность и период грудного вскармливания. Детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

**Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Ксарелто® можно принимать независимо от приема пищи. Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Пациентам, принимающим Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в день, также следует принимать ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75–100 мг или ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75–100 мг в комбинации с клопидогрелом в суточной дозе 75 мг или тиклопидином в стандартной суточной дозе. Лечение Ксарелто® 2,5 мг должно быть начато как можно раньше после стабилизации состояния, связанного с ОКС, включая процедуры по реваскуляризации. Начинать прием Ксарелто® следует не ранее чем через 24 часа после поступления пациента в стационар и когда терапия парентеральными антикоагулянтами, как правило, прекращается. Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА). Пациентам, принимающим Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в день, так же следует принимать ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75–100 мг.

**Побочное действие:** Часто встречающиеся ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ): Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели); головокружение, головная боль; кровоизлияние в ткани глаза (в том числе конъюнктивальные кровоизлияния); гипотензия, гематома; носовое кровотечение, кровохарканье; кровотечение из десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в животе и боли связанные с желудком и кишечником, диспепсия, тошнота, запор, понос, рвота; повышение уровня трансаминаз; зуд (в том числе нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь экзимо, кожные и подкожные кровоизлияния; боли в конечностях; кровотечения, связанные с урогенитальным трактом (в т.ч. гематурия и меноррагии); почечная недостаточность (в т.ч. повышение уровня креатинина, мочевины в крови); лихорадка; периферические отеки, снижение физических сил и вялость (включая общую слабость и астению); пост процедурное кровотечение (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), контузии, раневая секреция.

<sup>a</sup> Наблюдения у взрослых пациентов при проведении профилактики ВТБ после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов

<sup>b</sup> Наблюдения как «очень частые» при лечении ТВБ, ТЭЛА и профилактике их рецидива у женщин в возрасте  $<55$  лет

**Меры предосторожности.** Эффективность и безопасность Ксарелто® 2,5 мг у пациентов с ИБС была исследована в комбинации с такими анти тромботическими средствами, как ацетилсалициловая кислота или ацетилсалициловая кислота плюс клопидогрел/тиклопидин. Совместное применение с другими анти тромботическими средствами, такими как аспирин и тикагрелор не изучалось, следовательно, не рекомендуется. У пациентов с ИБС/ЗПА с высоким риском развития ишемических осложнений эффективность и безопасность Ксарелто® 2,5 мг изучалась только в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Рекомендуется проводить клиническое наблюдение в рамках установленной антикоагулянтной практики на протяжении всего периода лечения. Ксарелто®, так же, как и другие анти тромботические препараты, не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как: врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложниться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс), сосудистая ретинопатия, бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

**Беременность.** Безопасность и эффективность Ксарелто® при лечении беременных женщин не установлена. Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения Ксарелто®. Период лактации. Безопасность и эффективность Ксарелто® у женщин в период грудного вскармливания не установлена. Поэтому ривароксабан противопоказан во время кормления грудью. Должно быть принято решение о прерывании грудного вскармливания либо о прекращении/воздержании от лечения.

**Дети и подростки.** Ксарелто® не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет.

**Условия отпуска из аптек.** По рецепту. Производитель: Байер АГ, D-51368 Лейпциг, Германия.

Подобная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Ксарелто® 2,5 мг (КЛС № 7 от 29.07.2019) г. Рег. уд. МЗ РБ ЛС № 10273/14/16/19 от 29.07.2019

Компания «Байер» рекомендует применять продукцию, производимую компанией, только в соответствии с действующей инструкцией по применению.

<sup>a</sup> В сравнение с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, вторичная конечная точка;

<sup>b</sup> Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы;

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗПА – заболевания периферических артерий

1. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 377:1319–1330.

2. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

3. Anand S. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 391: 219–29.

За дополнительной информацией, а также если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество продукции компании Байер, обратитесь, пожалуйста, по адресу:

ООО «Байер ВР», 220089, Минск, проспект Дзержинского, 57, 14 эт. Тел.: +375(17) 239-54-20. Факс: +375(17) 336-12-36

Информация носит рекламный характер. Для использования среди профессионалов здравоохранения.