

## ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

© М.В. ЗЫКОВ, 2016

УДК 615.22:[616.12-009.72:616.127-005.8:616.132.2:616.61]

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.01.01

### Патогенетическое обоснование выбора антитромботических препаратов больным с острым коронарным синдромом в сочетании с дисфункцией почек

*М.В. Зыков*

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновы б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

МБУЗ «Городская больница № 4»; ул. Туапсинская, 1, Сочи, 354057, Российская Федерация

Зыков Михаил Валерьевич, канд. мед. наук, науч. сотр., кардиолог, e-mail: mvz83@mail.ru

Цель настоящего обзора – помочь врачу совместно с имеющимися официальными рекомендациями более аргументированно назначать антитромботическую терапию больным с острым коронарным синдромом в сочетании с нарушением функции почек. В обзоре приведены современные данные об особенностях действия применяемых при остром коронарном синдроме антиагрегантов и антикоагулянтов в условиях почечной дисфункции.

*Ключевые слова:* острый коронарный синдром; дисфункция почек; антитромботическая терапия.

### Pathogenetic justification for choice of antithrombotic treatment patients with acute coronary syndrome and renal dysfunction

*M.V. Zykov*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul\_var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

Municipal Hospital № 4, ulitsa Tuapsinskaya, 1, Sochi, 354057, Russian Federation

Zykov Mikhail Valer'evich, MD, PhD, Research Associate, Cardiologist, e-mail: mvz83@mail.ru

The aim of this review was to encourage physicians together with official guidelines in a more rational prescription of antithrombotic therapy for patients with acute coronary syndrome with impaired renal function. The review presents recent data on specific actions of antiplatelet agents and anticoagulants in acute coronary syndrome and renal dysfunction.

*Key words:* acute coronary syndrome; renal dysfunction; antithrombotic therapy.

В настоящее время доказано, что почечная дисфункция (ПД) ухудшает прогноз у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде заболевания. При этом имеет место прямая зависимость между степенью выраженности ПД и частотой развития неблагоприятных исходов [1]. Для больных с ОКС с подъемом сегмента *ST*

(ОКСп*ST*) ПД обладает большей прогностической значимостью, чем для пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*). Так, по данным крупного регистра ОКС «National Cardiovascular Data Registry – Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network» (NCDR-ACTION), у пациентов с ОКСп*ST* госпитальная летальность увеличивалась в 2,5, 3,7, 4,8 и 8,0 раз

при выявлении хронической болезни почек (ХБП) 3а, 3б, 4-й и 5-й стадий соответственно, а у больных с ОКСбпST – в 1,8, 2,4, 3,5 и 4,1 раза при наличии 3а, 3б, 4-й и 5-й стадий ХБП соответственно [1]. Известно также, что ПД значительно снижает эффективность дорогостоящей и широко применяемой реваскуляризации миокарда [2]. При этом распространенность ПД среди больных с ОКС, по данным литературы, достаточно высока и составляет при ОКСпST 30,5%, а при ОКСбпST – 42,9% [1].

Несмотря на вышеперечисленные факты, пациенты с ПД до сих пор остаются малоисследованной группой, поскольку они зачастую попадают под критерии исключения во многих рандомизированных клинических исследованиях. В 2015 г. Американским обществом кардиологов были выпущены рекомендации по фармакотерапии больных с ОКС и ПД, которые содержат данные о безопасности и эффективности основных групп препаратов, используемых для лечения ОКС, при этом в документе не отражены особенности их действия при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3].

Отдельного внимания заслуживает антитромботическая терапия у пациентов после ОКС в сочетании с ПД, поскольку имеются разноречивые данные о характере изменений в свертывающей системе крови у больных с ПД [4, 5]. Описано несколько патогенетических механизмов, приводящих к нарушению свертывания крови при ПД. Это эндотелиальная дисфункция со снижением тромборезистентности сосудистой стенки, изменения рецепторного аппарата собственно тромбоцита [4]. Большинство исследований по данной тематике проводилось у больных с терминальной ХБП. Однако имеются данные, что изменения в свертывающей системе крови происходят на более ранних этапах формирования ПД [4]. Показано, что при ПД тромбоциты характеризуются большими активностью и экспрессией P<sub>1b</sub>/P<sub>3a</sub>-рецепторов в ответ на действие аденозинди-

фосфата или арахидоновой кислоты, а также снижением ответа на двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел совместно с препаратами ацетилсалициловой кислоты) [6, 7]. Доказано, что с нарастанием степени ПД достоверно увеличивается резистентность к клопидогрелу [8].

Эти данные находят подтверждение в результатах нескольких клинических исследований. В исследовании CREDO пациенты с нормальной функцией почек, получавшие клопидогрел в течение года после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), имели достоверно лучший прогноз в сравнении с группой плацебо. Для больных же с незначительной или средней ПД не было выявлено значимых различий в частоте развития неблагоприятных исходов (смерти, инфаркта миокарда, инсульта) между группами плацебо и клопидогрела. Достоверных различий в частоте крупных кровотечений между пациентами с ПД и без нее на фоне приема клопидогрела выявлено не было. Таким образом, авторами был сделан вывод о снижении лечебного эффекта клопидогрела у больных с нарушением функции почек [9]. В исследовании CHARISMA прием клопидогрела у больных с диабетической нефропатией значительно увеличивал риск общей и сердечно-сосудистой смертности [10]. По данным M. Keltai et al., добавление клопидогрела к лечению пациентов с ОКСбпST достоверно снижало риск развития сердечно-сосудистых катастроф только при нормальных значениях СКФ [11]. В исследовании F. Mangiacapra et al. у пациентов, подвергшихся ЧКВ, при использовании теста VerifyNow P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> не было выявлено связи ХБП с изменением остаточной реактивности тромбоцитов. Однако сочетание ХБП как со сниженной, так и с повышенной остаточной реактивностью тромбоцитов являлось независимым предиктором неблагоприятных исходов в течение 30 дней после ЧКВ [12]. В литературе описывается факт более выраженного негативного влияния резис-

тентности к клопидогрелу у пациентов с ХБП, чем у больных с нормальной функцией почек [13].

Точные механизмы снижения эффективности клопидогрела у больных ХБП неизвестны. Можно предположить реализацию данного феномена через систему ферментов, играющих важнейшую роль в действии клопидогрела, поскольку он является пролекарством [14]. В условиях уремии может происходить снижение абсорбции пролекарства ввиду изменения микрофлоры кишечника у пациентов с выраженной ХБП, а также снижение активности анионных транспортеров, обеспечивающих поступление препаратов в энтероцит. Больным с терминальной стадией ХБП часто назначают кальция карбонат, который является хелатором лекарственных средств [15]. В условиях уремии значительно снижается (на 40–85%) активность многих ферментов, в том числе PON-1 и представителей семейства CYP450, участвующих в превращении пролекарства клопидогрел в активное вещество [16]. Другим возможным механизмом снижения эффективности клопидогрела при ПД может являться накопление динуклеозид полифосфатов, в том числе диаденозина тетрафосфата [17], который связывается с рецепторами P2Y<sub>12</sub> [18]. Представляет интерес исследование фармакокинетики и фармакодинамики тиенопиридинов (празугрел) у пациентов с разной степенью выраженности ПД. Значимыми изменениями фармакокинетики и фармакодинамики были лишь у пациентов, находившихся на гемодиализе, тогда как при средней выраженности ПД таковых выявлено не было [19]. Другой стороной нарушения свертывающей системы крови является склонность к крупным кровотечениям у пациентов с ХБП, принимающих антитромботическую терапию [20].

Отдельного внимания заслуживает подгруппа пациентов с ОКС и ПД, подвергшихся ЧКВ, поскольку данная процедура является «золотым стандартом» лечения

ОКС. Учитывая вышеописанные изменения в системе свертывания крови при ПД, особенно актуальным представляется поиск новых антитромботических стратегий у больных с ПД, подвергшихся ЧКВ. Для улучшения прогноза у данной категории больных проводились исследования с применением большей дозы или увеличением длительности приема клопидогрела. В исследовании J. Liang et al. было включено 1076 пациентов, подвергшихся ЧКВ. Из них 370 больных, имевших по данным метода VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) резистентность к клопидогрелу, были разделены на группы в зависимости от принимаемой дозы клопидогрела (75 или 150 мг/сут). Выявлено, что назначение 150 мг/сут приводило к снижению частоты тромбоза стента и сердечно-сосудистых катастроф на фоне отсутствия значимых различий в частоте кровотечений [21]. В литературе имеются и противоположные результаты, свидетельствующие об отсутствии эффекта высоких доз клопидогрела у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [22] и у больных, находящихся на гемодиализе [23]. В достаточно крупном исследовании O.K. Siddiqi et al., которое включило в себя 23 042 пациента, подвергшихся ЧКВ (из них 4880 больных имели клиренс креатинина (ККр) менее 60 мл/мин), была проанализирована эффективность длительного приема клопидогрела для улучшения отдаленного прогноза у больных ХБП после ЧКВ. Прием клопидогрела более 12 мес (средняя продолжительность приема составила 17,9 мес) значительно снижал частоту развития смерти и смерти/ИМ, но не повторной реваскуляризации и инсульта, однако только у пациентов с имплантированным стентом с лекарственным покрытием 1-го поколения. Для голометаллического стента достоверных различий получено не было. При этом не отмечено какого-либо повышения риска кровотечений у больных ХБП [24]. Исследование (Piano-СКД) выявило, что добавление к клопидогрелу цилостазола (ингибитора фосфодиэстеразы

3-го типа) в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней значимо усиливает ингибирование активности тромбоцитов [23].

Все вышеперечисленные исследования, посвященные проблематике приема блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> больными ХБП после ЧКВ, основывались на приеме клопидогрела. С этих позиций особый интерес вызывает субанализ, проведенный в рамках исследования PLATO и посвященный сравнению эффективности тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ХБП после ЧКВ. Тикагрелор показал достоверное превосходство над клопидогрелом у пациентов с ККр менее 60 мл/мин после ЧКВ в плане снижения как общей смертности, так и комбинированной конечной точки (кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда, инсульта) в течение 12 мес. Стоит отметить, что в небольшой когорте пациентов с ККр менее 30 мл/мин тикагрелор также показал эффективность. Достоверного увеличения риска кровотечений у пациентов после ЧКВ с ХБП на фоне приема тикагрелора в сравнении с клопидогрелом выявлено не было [25]. Более высокая эффективность тикагрелора в сравнении с клопидогрелом, вероятнее всего, обусловлена особенностями как фармакокинетики, так и фармакодинамики. Известно, что тикагрелор представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Степень ингибирования рецепторов P2Y<sub>12</sub> определяется прежде всего содержанием тикагрелора в плазме и, в меньшей степени, — его активного метаболита. По данным исследования PEGASUS, даже у стабильных больных с ККр менее 60 мл/мин длительный прием тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день более эффективно снижал риск кардиоваскулярных событий, чем у пациентов без ПД [26].

Полученные данные об эффективности празугрела у пациентов с повышенной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела [27] также дают основание

к изучению активности данного препарата у больных ХБП. В исследовании TRITON-TIMI 38 празугрел показал свою эффективность в профилактике первичной конечной точки (кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда, инсульта) в долгосрочном периоде у пациентов с ККр менее 60 мл/мин, однако в меньшей степени, чем у больных без ПД [28]. По данным субанализа исследования TRITON-TIMI 38, положительный эффект празугрела в сравнении с клопидогрелом у пациентов после ЧКВ и нарушением функции почек был даже более выражен, чем у больных без ПД. Так, вероятность тромбоза стента у больных с ККр менее 60 мл/мин составила 1,1% при приеме празугрела и 3,9% — клопидогрела со снижением риска на 70%, тогда как у пациентов с ККр 60 мл/мин и более данные вероятности составили 1,1 и 2,1% соответственно со снижением риска на 51% [29]. У пациентов, находившихся на гемодиализе, празугрел превзошел по эффективности двойную дозу клопидогрела [30].

Доказано, что простагландин-индуцированная вазодилатация имеет важное значение для поддержания ренального кровотока у пациентов с ПД. Имеются данные, что ацетилсалициловая кислота, блокируя синтез почечных простагландинов, способна ухудшить функцию почек. Ввиду того что этот эффект зависит от концентрации препарата в крови, назначение его в минимальной дозе (менее 100 мг) для вторичной профилактики ишемической болезни сердца рекомендовано даже при терминальной почечной недостаточности [5].

Среди всех блокаторов гликопротеиновых GPIIb/IIIa-рецепторов только абциксимаб не требует корректировки дозы при ухудшении функции почек, так как он быстро выводится из кровотока посредством ретикулоэндотелиальной системы. Однако, поскольку потенциальный риск кровотечения увеличивается у пациентов с ХБП IV–V стадий, использование абциксимаба следует рассматривать только после тщательной оценки риска и пользы [5].

Назначение парентеральных антикоагулянтов является обязательным элементом лечения ОКС с определением длительности их приема в зависимости от показаний [31]. Выбор антикоагулянта и его дозировки подробно описан в российских, европейских и американских рекомендациях по реваскуляризации миокарда, лечению ОКС и основан на повышении риска кровотечений при ухудшении функции почек. Стоит отметить, что зачастую связь антикоагулянтов с почечной функцией воспринимается односторонне в виде рекомендаций снизить дозу препарата в зависимости от СКФ или ККр [3, 31, 32]. В настоящее время только нефракционированный гепарин (НФГ) возможно назначать при любой стадии ХБП. Тогда как эноксапарин противопоказан при терминальной стадии почечной недостаточности, а при ККр 15–29 мл/мин его дозу следует уменьшить в 2 раза. При этом преимущество низкомолекулярных гепаринов перед НФГ в настоящее время не доказано у больных с IV стадией ХБП при ОКСбпST и у больных с III–IV стадиями ХБП при ОКСпST. Назначение фондапаринукса возможно только при СКФ более 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Однако коррекция его дозы в зависимости от стадии ХБП не требуется, а по данным исследования OASIS 5, в сравнении с эноксапарином частота кровотечений и кардиоваскулярных событий в течение 30 дней были достоверно ниже при СКФ менее 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, нежели при СКФ 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более. Бивалирудин не показан больным с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> требуется коррекция дозы [3, 31, 32].

У больных с ОКС в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) показан длительный прием антитромбоцитарных препаратов в сочетании с пероральными антикоагулянтами (ПОАК) [33]. Однако у этих больных положительные эффекты при ПД тикагрелора и празугрела не могут быть реализованы ввиду невозможности их назначения одновременно с ПОАК.

В последние годы появляются результаты исследований, свидетельствующие о самостоятельном отрицательном влиянии варфарина на функцию почек [34, 35]. Так, по данным исследования RE-LY у пациентов с неклапанной ФП прием варфарина в сравнении с дабигатраном ассоциировался с большим снижением СКФ через 18 мес. При этом данный эффект был более выражен у больных сахарным диабетом [34]. Возможно, это объясняется ингибированием витамин-К-зависимого карбоксилирования различных ферментов, в том числе остеокальцина и матриксного Gla-белка, что приводит к кальцификации сосудов почки с ухудшением их функции [36]. Другим механизмом, объясняющим связь варфарина с увеличением частоты развития неблагоприятных почечных исходов, может являться ингибирование естественного антикоагулянта протеина С [37]. Имеются данные, что активированный протеин С оказывает самостоятельный нефропротективный эффект как при остром повреждении почек в опытах с ишемией и реперфузией [38, 39], так и при хронической ПД [40]. Вышеописанные данные дают дополнительное основание к более частому назначению новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК) — ривароксана, дабигатрана, апиксабана. К тому же имеются данные, что фактор свертывания крови Ха и тромбин оказывают провоспалительное действие посредством активации PARs-1 (рецепторов, активируемых протеолизом I типа), располагающихся в почках [41].

Следует отметить, что с целью уменьшения риска кровотечения дозы антикоагулянтов необходимо снижать не только при ПД, но и из-за необходимости совместно с НПОАК назначать антитромбоцитарные препараты в течение года после ОКС [31–33].

При анализе подгрупп в исследовании ARISTOTLE установлено, что апиксабан превосходит варфарин в профилактике инсульта и тромбоэмболических осложнений

только у больных с умеренным снижением ККр (50–80 мл/мин). При этом у больных с ККр 15–50 мл/мин апиксабан превосходил варфарин в плане снижения риска кровотечений [42].

По данным исследования ROCKET AF, ривароксабан у больных с неклапанной ФП и исходным ККр 15–49 мл/мин не показал значимого преимущества перед варфарином ни в отношении профилактики инсульта, ни в отношении риска развития кровотечений [43].

Согласно данным исследования RE-LY только в дозе 150 мг 2 раза в день дабигатран оказался эффективнее варфарина у больных с ПД, однако ввиду повышения риска кровотечения назначение его при ККр 30–49 мл/мин возможно только в дозе 110 мг, так как до 80% препарата выводится в неизменном виде через почки [5, 44].

В отношении больных с ОКС без ФП может быть рассмотрено при недоступности тикагрелора и празугрела (класс рекомендаций IIb, по данным европейского общества кардиологов) назначение тройной антитромботической терапии (клопидогрел 75 мг 1 раз в день + аспирин 75–100 мг 1 раз в день + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день) в течение года при условии, что пациент моложе 75 лет, имеет массу тела более 60 кг, высокий коронарный риск, а в анамнезе отсутствует ранее перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака [31]. Однако, по данным субанализа исследования ATLAS ACS 2-TIMI, 51 подгруппа больных с ККр менее 50 мл/мин не имела значимого преимущества данной схемы перед стандартной двойной антитромботической терапией (аспирин + клопидогрел) [45].

Таким образом, у больных без ФП при ОКС в сочетании с ПД следует отдать предпочтение тикагрелору или празугрелу, так как имеется существенная доказательная база их преимущества перед клопидогрелом. При сочетании у больных с ОКС ФП и ПД в настоящее время предпочтителен апиксабан. Среди парентеральных антико-

агулянтов фондапаринукс оказался эффективнее и безопаснее НФГ и эноксапарина при снижении СКФ. И только при терминальной ХБП наибольшая доказательная база остается у НФГ, клопидогрела и варфарина.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

#### Литература/References

1. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y., Alexander K.P., Roe M.T., Cannon C.P. et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the national cardiovascular data acute coronary treatment and intervention outcomes network registry. *Circulation*. 2010; 121 (3): 357–5.
2. Baber U., Stone G.W., Weisz G., Moreno P., Daggas G., Maehara A. et al. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2012; 5 (3): S53–61.
3. Washam J.B., Herzog C.A., Beitelshes A.L., Cohen M.G., Henry T.D., Kapur N.K. et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131 (12): 1123–49.
4. Муравлева Л.Е., Молотов-Луцанский В.Б., Ключев Д.А. Гемостаз при хронической болезни почек. Мини-обзор. *Современные проблемы науки и образования*. 2010; 4: 36–42 / Muravleva L.E., Molotov-Luchanskiy V.B., Klyuev D.A. Hemostasis in chronic kidney disease. Mini review. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2010; 4: 36–42 (in Russian).
5. Capodanno D., Angiolillo D.J. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012; 125: 2649–61.
6. Gremmel T., Müller M., Steiner S., Seidinger D., Koppensteiner R., Kopp C.W. et al. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28 (8): 2116–22.
7. Angiolillo D.J., Bernardo E., Capodanno D., Vivas D., Sabaté M., Ferreiro J.L. et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55 (11): 1139–46.
8. Htun P., Fateh-Moghadam S., Bischofs C., Banya W., Müller K., Bigalke B. et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD

- patients undergoing coronary intervention. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (4): 627–33.
9. Best P.J., Steinhubl S.R., Berger P.B., Dasgupta A., Brennan D.M., Szczech L.A. et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am. Heart J.* 2008; 155 (4): 687–93.
  10. Dasgupta A., Steinhubl S.R., Bhatt D.L., Berger P.B., Shao M., Mak K.H. et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am. J. Cardiol.* 2009; 103 (10): 1359–63.
  11. Keltai M., Tonelli M., Mann J.F., Sitkei E., Lewis B.S., Hawken S. et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007; 14 (2): 312–8.
  12. Mangiacapra F., Cavallari I., Barbato E., Ricottini E., Patti G., Vizzi V. et al. Impact of chronic kidney disease on platelet reactivity and outcomes of patients receiving clopidogrel and undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (7): 1124–29.
  13. Morel O., El Ghannudi S., Jesel L., Radulescu B., Meyer N., Wiesel M.L. et al. Cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention is mainly related to impaired P2Y12 inhibition by clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (4): 399–408.
  14. Morel O., Muller C., Jesel L., Moulin B., Hannedouche T. Impaired platelet P2Y12 inhibition by thienopyridines in chronic kidney disease: mechanisms, clinical relevance and pharmacological options. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1994–2002.
  15. Dreisbach A.W. The influence of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 86: 553–6.
  16. Gugliucci A., Kinugasa E., Kotani K., Caccavello R., Kimura S. Serum paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity is lower in end-stage renal disease patients than in healthy control subjects and increases after hemodialysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49: 61–7.
  17. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin. Pract.* 2014; 128: 303–11.
  18. Chang H., Yanachkov I.B., Michelson A.D., Li Y., Barnard M.R., Wright G.E. et al. Agonist and antagonist effects of diadenosine tetraphosphate, a platelet dense granule constituent, on platelet P2Y1, P2Y12 and P2X1 receptors. *Thromb. Res.* 2010; 125: 159–65.
  19. Small D.S., Wrishko R.E., Ernest C.S., Ni L., Winters K.J., Farid N.A. et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34 (5): 585–94.
  20. Palmer S.C., Di Micco L., Razavian M., Craig J.C., Perkovic V., Pellegrini F. et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2: CD008834.
  21. Liang J., Wang Z., Shi D., Liu Y., Zhao Y., Han H. et al. High clopidogrel dose in patients with chronic kidney disease having clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2015; 66 (4): 319–25.
  22. Park S.H., Kim W., Park C.S., Kang W.Y., Hwang S.H., Kim W. et al. A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (9): 1292–5.
  23. Woo J.S., Kim W., Lee S.R., Jung K.H., Kim W.S., Lew J.H. et al. Platelet reactivity in patients with chronic kidney disease receiving adjunctive cilostazol compared with a high-maintenance dose of clopidogrel: results of the effect of platelet inhibition according to clopidogrel dose in patients with chronic kidney disease (PIANO-2 CKD) randomized study. *Am. Heart J.* 2011; 162 (6): 1018–25.
  24. Siddiqi O.K., Smoot K.J., Dufour A.B., Cho K., Young M., Gagnon D.R. et al. Outcomes with prolonged clopidogrel therapy after coronary stenting in patients with chronic kidney disease. *Heart.* 2015; 101 (19): 1569–76.
  25. James S., Budaj A., Aylward P., Buck K.K., Cannon C.P., Cornel J.H. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010; 122 (11): 1056–67.
  26. Highlights of prescribing information «Ticagrelor». Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/022433s0171bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022433s0171bl.pdf) (accessed 28 September 2015).
  27. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M., Kastrati A., Angiolillo D.J., Müller U. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (testing platelet reactivity in patients undergoing elective stent placement on clopidogrel to guide alternative therapy with prasugrel) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (24): 2159–64.
  28. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (20): 2001–15.
  29. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Horvath I., Keltai M., Herrman J.P. et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet.* 2008; 371 (9621): 1353–63.
  30. Alexopoulos D., Panagiotou A., Xanthopoulou I., Kominakis D., Kassimis G., Davlouros P. et al.

- Antiplatelet effects of prasugrel vs. double clopidogrel in patients on hemodialysis and with high on-treatment platelet reactivity. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (12): 2379–85.
31. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F. et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 267–315.
  32. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541–619.
  33. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–47.
  34. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J., Eikelboom J.W., Hohnloser S.H., Reilly P.A. et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (23): 2481–93.
  35. Asinger R.W., Shroff G.R. Atrial fibrillation and renal function. How high is the price of anticoagulation? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (23): 2494–95.
  36. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. *Ожирение и метаболизм.* 2013; 2: 11–8 / Pankratova Yu.V., Pigarova E.A., Dzernanova L.K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and extra osseous effects. *Ozhirenie i metabolizm.* 2013; 2: 11–8 (in Russian).
  37. Khor B., Van Cott E.M. Laboratory tests for protein C deficiency. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (6): 440–2.
  38. Allison S.J. Activated protein C protective in IRI. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11 (8): 445.
  39. Dong W., Wang H., Shahzad K., Bock F., Al-Dabet M.M., Ranjan S. et al. Activated protein C ameliorates renal ischemia-reperfusion injury by restricting Y-Box binding protein-1 ubiquitination. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26 (11): 2789–99.
  40. Bock F., Shahzad K., Wang H., Stoyanov S., Wolter J., Dong W. et al. Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the redox enzyme p66Shc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110: 648–53.
  41. Sidhu T.S., French S.L., Hamilton J.R. Differential signaling by protease-activated receptors: implications for therapeutic targeting. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 6169–83.
  42. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–92.
  43. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2387–94.
  44. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–51.
  45. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.-P., Bhatt D.L., Bode C. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 9–19.

Поступила 12.04.2016