

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ПРИШЛО ВРЕМЯ ОГРАНИЧИТЬСЯ ДВУМЯ ПРЕПАРАТАМИ?

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Краснодар

Представлены основные положения действующих рекомендаций по ведению больных с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства; обсуждается возможность оптимизации тактики лечения данной категории пациентов с учетом результатов недавних рандомизированных исследований.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, острые коронарные синдромы, прямые оральные антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты.

Key elements of current guidelines on management of patients with atrial fibrillation and indications to anticoagulant therapy after percutaneous coronary intervention are given; a potential of optimization of treatment strategy of these patients is discussed taking the results of recent randomized studies into account.

Key words: atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, direct oral anticoagulants, antiplatelet medications.

Доступность современного антитромботического лечения (варфарин, прямые оральные антикоагулянты - ПОАК, антиромбоцитарные препараты с различной активностью) расширила возможности предупреждения тромбозов и эмболий. В настоящее время антикоагулянты являются основой профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. В рандомизированных исследованиях установлено превосходство двойной антиромбоцитарной терапии (ДАТ) аспирином и ингибитором P2Y₁₂-рецепторов по сравнению с одним аспирином при добавлении к антагонистам витамина К для профилактики тромбоза стента и серьезных неблагоприятных кардиальных событий после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [2, 3].

В практической работе врачам нередко приходится принимать решение об одновременном назначении пациентам комбинаций антикоагулянтов (наиболее частое показание - ФП, реже - венозная тромбоемболия, искусственный клапан сердца) и антиромбоцитарных препаратов (по показаниям острые коронарные синдромы - ОКС, стентирование артерий). Так, среди десятков миллионов больных с ФП во всем мире примерно 10% подвергаются ЧКВ по поводу ишемической болезни сердца [4]. Тройная антиромботическая терапия (ТАТ) - ДАТ плюс оральные антикоагулянты (ОАК) была одобрена в рекомендациях Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца [5], Европейского общества кардиологов [1], а также консенсусах экспертов [6-8], несмотря на весьма ограниченную доказательную базу. Основным недостатком ТАТ является риск кровотечения, который неприемлемо возрастает в 2-4 раза при добавлении к антикоагулянту ДАТ [9-11]. В качестве одного из вариантов снижения риска геморрагических осложнений предлагается минимизация продолжительности

ТАТ. Однако эта тактика поставлена под сомнение данными исследований WOEST [12] и ISAR-TRIPLE [13], которые продемонстрировали, что многие кровотечения происходят в первые несколько недель после начала ТАТ.

В последние годы в рандомизированных исследованиях у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, сопоставлялись ТАТ и комбинации одного антиромбоцитарного препарата с ПОАК [14, 15]. Как и ожидалось, они показали снижение частоты кровотечений при двойной терапии по сравнению с ТАТ. Эти результаты дополнялись ретроспективными данными о сходной частоте тромбоемболических осложнений и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при двух схемах лечения. Задача изначально запланированного сравнения эффективности ТАТ и комбинации одного антиромбоцитарного препарата с ПОАК в отношении предупреждения тромбоемболических событий не ставилась из-за ограниченной статистической мощности проведенных исследований. Однако уже имеющиеся данные позволяют обсуждать целесообразность внесения изменений в сложившуюся клиническую практику.

Действующие рекомендации по лечению ФП и ОКС, опубликованные до 2017 года

В действующих рекомендациях Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца по лечению пациентов с ФП 2014 года [5] предлагается использовать варфарин, а не ПОАК, в качестве терапии первого выбора при развитии ОКС. В этом документе упоминается двойная антиромботическая терапия, состоящая из ОАК и клопидогрела в дозе 75 мг 1 раз в день, в качестве альтернативы начальной ТАТ.

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению острых

© Канорский С.Г. 2018

Цитировать как: Канорский С.Г. Антиромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: пришло время ограничиться двумя препаратами? // Вестник аритмологии, 2018, №93, с. 64-72; DOI: 10.25760/VA-2018-93-64-72.

коронарных синдромов у пациентов без стойких подъемов сегмента ST 2015 года [16] следует избегать использования прасугрела или тикагрелора в составе ТАТ из-за отсутствия данных об их безопасности и эффективности. Это положение основывалось на ограниченных данных о самом низком риске кровотечения при применении в составе комбинированной антитромботической терапии пациентов с ОКС без стойких подъемов сегмента ST клопидогрела, предпочтительно, являющегося самым безопасным из доступных ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов [17]. При использовании в качестве ОАК варфарина у данного контингента больных предлагается поддерживать международное нормализованное отношение в диапазоне 2,0-2,5, за исключением пациентов с механическим протезом митрального клапана.

В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2016 года после ОКС и ЧКВ, предлагается короткий период ТАТ (ОАК + аспирин + клопидогрел), за которым следует период двойной терапии (ОАК + антитромбоцитарный препарат, предпочтительно до 12 месяцев после ОКС) [1]. Длительность тройной и двойной терапии зависит от риска кровотечения, рассчитанного по шкале HAS-BLED, причины ЧКВ (дольше после ОКС, короче при стабильной ишемической болезни сердца) и типа стента (короче после имплантации непокрытых металлических стентов, дольше после размещения стентов с лекарственным покрытием). Указывается на пользу коррекции модифицируемых факторов риска кровотечения, чтобы свести к минимуму его риск. В этом документе также упоминается двойная терапия (ОАК и клопидогрел) как новая альтернатива ТАТ, основанная на результатах исследования WOEST [12]. В случае принятия решения использовать ПОАК предлагаются апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день (исследование еще не завершено, нет результатов), дабигатран 110 мг 2 раза в день, эдоксабан 60 мг 1 раз в день (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации), ривароксабан 20 мг 1 раз в день или сниженные дозы препаратов при наличии соответствующих критериев согласно инструкциям.

Тактика антитромботической терапии больных с ФП после ЧКВ в соответствии с европейскими рекомендациями по ДАТ при ишемической болезни сердца 2017 года

В настоящее время практикующие врачи имеют возможность руководствоваться изложенными ниже положениями фокусно обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии по ДАТ при ишемической болезни сердца [18].

Пациенты с ФП должны получать ОАК после ЧКВ только при наличии пароксизмальной, персистирующей или постоянной формы этой аритмии и минимум 1 баллом по CHA₂DS₂-VASc у мужчин, минимум 2 баллами у женщин (наличие у больных ишемической болезни сердца уже позволяет набрать им 1 балл); механическом клапане сердца; тромбозе глубоких вен или венозной тромбоземболии в анамнезе. Риск кровотечения следует оценивать по шкале HAS-BLED, исполь-

зуя возможность коррекции таких модифицируемых факторов риска как неконтролируемая артериальная гипертензия, нахождение международного нормализованного отношения в целевом диапазоне менее 60% времени при лечении варфарином, терапия аспирином, нестероидными противовоспалительными препаратами, злоупотребление алкоголем (8 и более дринок в неделю). Высокий риск кровотечения (3 и более баллов по HAS-BLED) не является основанием для отказа от ОАК, но требует более тщательного анализа ситуации и последующего наблюдения.

В рандомизированных исследованиях у больных с ФП после ЧКВ [14, 15] в качестве ингибитора P2Y₁₂-рецепторов из-за опасений геморрагических осложнений [19] значительно чаще использовался клопидогрел, которому отдается предпочтение в составе ТАТ. Предлагается избегать прасугрела и тикагрелора в сочетании с ОАК из-за наблюдавшегося в регистрах повышенного риска кровотечений. В итоге при необходимости ТАТ срок ее проведения должен быть как можно короче с переводом на лечение ОАК и клопидогрелом. ПОАК (апиксабан - исследование не завершено, нет результатов; дабигатран; ривароксабан; эдоксабан - не зарегистрирован в Российской Федерации, нет данных исследования при ЧКВ) рекомендуются вместо варфарина. Для защиты слизистой оболочки желудка целесообразно применять ингибиторы протонной помпы, в сочетании с клопидогрелом (вероятно, разумный выбор - рабепразол или пантопразол, минимально ингибирующие цитохром CYP2C19, метаболизирующий клопидогрел до активного вещества). При приеме варфарина следует тщательно контролировать и поддерживать международное нормализованное отношение в нижней части целевого диапазона (2,0-2,5) возможно дольше - более 65-70% времени.

Самой инновационной рекомендацией в этом документе является использование ривароксабана по 15 мг 1 раз в день в качестве альтернативы ривароксабану в дозе 20 мг 1 раз в день в сочетании с аспирином и/или клопидогрелом (по результатам исследования PIONEER AF-PCI [14]). Этим подчеркивается, что ПОАК разумно применять в минимальной эффективной дозе, доказано обеспечивающей предупреждение инсульта при ФП, оценивая вероятность накопления лекарственного средства в крови. Оптимальная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 100 мг/сутки и менее.

Одновременно необходимо минимизировать риск тромботических осложнений, связанных с проведением ЧКВ, и рецидива острой ишемии миокарда. При наличии показаний к ДАТ и ОАК - ТАТ (аспирин, клопидогрел и ОАК) может продолжаться 1-6 месяцев после ЧКВ с переходом на прием ОАК и клопидогрела или аспирина (с учетом переносимости), а через 12 месяцев после ЧКВ - на монотерапию ОАК. В пользу тактики начального проведения ТАТ свидетельствуют факторы высокого риска ишемических осложнений после коронарного стентирования:

- тромбоз стента на адекватной антитромбоцитарной терапии;
- стентирование последней проходимой коронарной артерии;

- диффузное многососудистое поражение, особенно у больных сахарным диабетом;
- хроническая болезнь почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- имплантация минимум трех стентов;
- лечение минимум трех поражений коронарного русла;
- имплантация в бифуркацию двух стентов;
- общая длина стентов >60 мм;
- лечение хронической тотальной окклюзии.

С другой стороны требуется учесть наличие у пациента признаков неблагоприятного профиля для назначения комбинации ОАК и антитромбоцитарной терапии:

- короткая ожидаемая продолжительность жизни;
- злокачественное новообразование;
- ожидаемая низкая приверженность к лечению;
- слабоумие;
- старческий возраст;
- терминальная дисфункция почек;
- большое кровотечение/геморрагический инсульт в анамнезе;
- хроническое злоупотребление алкоголем;
- анемия;
- клинически значимое кровотечение на ДАТ.

Необходимость продления ДАТ только по причине имплантации стентов с лекарственным покрытием, по сравнению с непокрытыми металлическими стентами, справедлива, если речь идет о стентах, выделяющих лекарства, первого поколения, но не относится к стентам второго поколения [20]. Оказалось, что стенты с лекарственным покрытием второго поколения безопаснее и их следует предпочитать непокрытым металлическим стентам у пациентов с высоким риском кровотечения, которым невозможно назначить ДАТ на длительный срок [21, 22].

Общая оценка перечисленных особенностей отдельных больных является основанием для решения кардиолога о продолжительности назначенной в стационаре ТАТ, которая при превалировании риска ишемических осложнений может достигать 6 месяцев. В случае преобладания риска кровотечения, у больных, получивших непокрытые металлические стенты, ТАТ (аспирин, клопидогрел и ОАК) ограничивается сроком до 1 месяца с последующим приемом ОАК и клопидогрела или аспирина до 12 месяцев, а далее - монотерапии ОАК. При высоком риске кровотечения в сочетании со сравнительно низким риском ишемических осложнений разумно сразу после ЧКВ проводить двойную терапию ОАК и клопидогрелом или аспирином до 12 месяцев с последующим антитромботическим лечением одним ОАК [18].

Какую новую информацию содержат рекомендации по антитромботической терапии, опубликованные в 2018 году?

В практическом руководстве Европейской ассоциации сердечного ритма по применению ПОАК у пациентов с ФП [23] представлен обновленный алгоритм использования ТАТ после избирательного ЧКВ или ОКС (рис. 1). После избирательного ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием нового поколения ТАТ (ПОАК + аспирин + клопидогрел) может назначаться всего на 1-7 дней (до выписки). В дальнейшем до 12 месяцев после ЧКВ показана двойная терапия (ПОАК и клопидогрел или аспирин) с переходом на монотерапию ПОАК.

После ЧКВ на фоне ОКС при высоком риске кровотечения ТАТ может продолжаться 1-7 дней (до выписки), но при высоком ишемическом риске (стензирование ствола левой коронарной артерии, проксимального стеноза передней межжелудочковой ветви, проксимальной бифуркации; повторный инфаркт миокарда, тромбоз стента в анамнезе) и низком риске кровотечения - до 3 месяцев. У больных с ФП и ОКС после ЧКВ до выписки может применяться ТАТ, состоящая из ПОАК, аспирина и тикагрелора, но в дальнейшем предлагается замена последнего клопидогрелом.

Вновь поощряется широкое назначение ингибиторов протонного насоса у всех пациентов, получающих комбинации ОАК и антитромбоцитарных препаратов, особенно при проведении ТАТ. У больных с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 1 у мужчин или 2 у женщин в сочетании с повышенным риском кровотечения рассматривается альтернативный подход - отказ от ОАК в пользу назначения ДАТ. Авторы нового европейского практического руководства по применению ПОАК при ФП подчеркивают, что после ОКС и ЧКВ при определении тактики антитромботического лечения крайне важна индивидуальная оценка соотношения рисков кровотечения и ишемических осложнений.

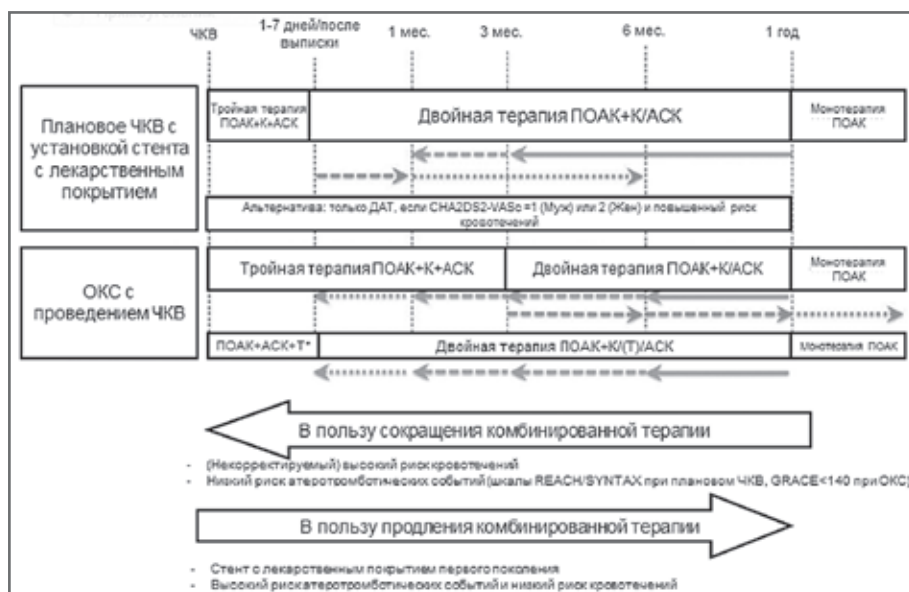


Рис. 1. Длительное лечение пациентов с ФП с применением ПОАК после избирательного ЧКВ или ОКС. Примечание: К - клопидогрел; АСК - ацетилсалициловая кислота; Т - тикагрелор.

Несмотря на ограниченность доказательств, предлагается шире назначать двойные комбинации, включающие один из ПОАК: апиксабан - доза будет уточнена после завершения исследования AUGUSTUS, дабигатран - 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан - 15 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин), эдоксабан - доза будет определена после получения результатов исследования ENTRUST-AF PCI (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации).

Независимо от выбранного режима антикоагулянтной терапии и её сроков, пациент должен быть выписан на амбулаторное лечение с заранее установленным планом отмены антитромботических препаратов, чтобы уменьшить риск кровотечения при сохранении защиты от ишемических осложнений. Такое расписание должно быть четко обозначено в соответствующем документе (выписке из истории болезни) и вновь рассмотрено при каждой последующей встрече врача с пациентом.

В фокусно обновленных рекомендациях Канадского сердечно-сосудистого общества и Канадской ассоциации интервенционной кардиологии по применению антитромбоцитарной терапии [24] представлены факторы, от соотношения которых должна зависеть продолжительность антитромбоцитарной терапии. Они дополняют соответствующие положения европейских рекомендаций по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца [18].

Клинические факторы высокого риска тромботических событий:

- инфаркт миокарда или тропонин-позитивный ОКС в анамнезе;
- сахарный диабет, леченный оральными гипогликемизирующими препаратами или инсулином;
- хроническая болезнь почек (клиренс креатинина ≤ 60 мл/мин);
- тромбоз стента в анамнезе;
- курение в настоящее время.

Ангиографические факторы высокого риска тромботических событий:

- множественные стенты (имплантированы ≥ 3 стента, стентированы ≥ 3 поражения) или использованы биодеградируемые сосудистые платформы;
- большая длина поражения (общая длина стента > 60 мм);
- сложные поражения (имплантация в бифуркацию двух стентов, стентирование хронической окклюзии);
- стентирование ствола или проксимального отдела передней нисходящей ветви левой коронарной артерии;
- многососудистое ЧКВ.

Факторы, связанные с повышенным риском кровотечения:

- потребность в ОАК в дополнение к ДАТ;
- возраст старше 75 лет;
- «хрупкость» пациента;
- анемия с уровнем гемоглобина < 110 г/л;
- хроническая дисфункция почек (клиренс креатинина < 40 мл/мин);
- низкая масса тела (< 60 кг);
- госпитализация из-за кровотечения в течение прошлого года;

- инсульт/внутричерепное кровотечение в анамнезе;
- регулярная потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов или преднизолона.

Доказательная база, послужившая основанием для рекомендаций

Поиск адекватной дозы антикоагулянта

Совместное применение низких доз ОАК с ДАТ рассматривалось в качестве варианта ТАТ, потенциально снижающего риск кровотечения при сохранении эффективности. ТАТ, включавшая прямые ОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан и дарексабан, не зарегистрированный в Российской Федерации), оценивалась в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях фазы II на фоне стандартной ДАТ после ОКС. Установлено, что связь между дозой ПОАК и клинической пользой является U-образной [25-28]. То есть зависимое от дозы увеличение частоты больших кровотечений при применении ПОАК не сопровождалось увеличением эффективности по сравнению с более низкими дозами. Это отчетливо проявилось в более крупных исследованиях фазы III. Проект APPRAISE-2, предполагавший добавление к ДАТ апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день после ОКС, был остановлен досрочно из-за явного увеличения частоты внутричерепного кровоизлияния (0,3% в группе апиксабана против 0,1% в группе плацебо, относительный риск (ОР) - 4,06 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,15 до 14,38; $p = 0,03$) и смертельного кровотечения (5 случаев в группе апиксабана против 0 в группе плацебо) без снижения частоты ишемических событий (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,80 до 1,11; $p = 0,51$) [29]. Напротив, в исследовании фазы III ATLAS ACS 2-TIMI 51 после ОКС оценивалось добавление к ДАТ очень низких доз ривароксабана - 2,5 и 5 мг 2 раза в день, обе из которых существенно меньше используемых при ФП. Применение низких доз ривароксабана сопровождалось значительным снижением частоты ишемических событий (суммарно 8,9% для обеих доз ривароксабана против 10,7% для плацебо, ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,96; $p = 0,008$) без увеличения риска смертельных кровотечений или внутричерепных кровоизлияний [30]. Следует отметить, что у участников APPRAISE-2 и ATLAS ACS 2-TIMI 51 не было ФП, а только имелся недавно развившийся ОКС.

Результаты основных рандомизированных исследований

Отмена аспирина с продолжением приема клопидогрела после ЧКВ оценивалась в открытом многоцентровом рандомизированном контролируемом проекте WOEST, проведенном в Бельгии и Нидерландах. Из 573 участников исследования 69% пациентов получали ОАК из-за наличия ФП, остальные - по другим показаниям. В группе двойной терапии применялись ОАК и клопидогрел (75 мг/сутки), в группе тройной терапии - ОАК, клопидогрел и аспирин (80 мг/сутки) [12]. После имплантации непокрытого металлического стента лечение продолжали в течение 1 месяца, стента с лекарственным покрытием (65% пациентов) - 1 год. Первичная конечная точка (любое кровотечение по TIMI) в течение 1 года после ЧКВ регистрировалась у 19,4% пациентов, получавших двойную, и у 44,4% - ТАТ (ОР

0,36 при 95% ДИ от 0,26 до 0,50; $p < 0,0001$). Через 1 год частота инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации целевой артерии или тромбоза стента существенно не различалась, но смертность от всех причин оказалась ниже в группе двойной терапии (2,5% против 6,4%; $p = 0,027$). В результате удалось показать, что использование в дополнение к ОАК клопидогрела без аспирина сопровождалось значительным снижением риска геморрагических осложнений без увеличения частоты тромботических событий после ЧКВ.

В последующем в более крупном проекте PIONEER AF-PCI [14] участвовали 2124 пациента с неклапанной ФП, которых после ЧКВ со стентированием рандомизировали в соотношении 1:1:1 для приема сниженной дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в день) и ингибитора P2Y12-рецепторов (без аспирина) 12 месяцев; очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) и ДАТ 1, 6 или 12 месяцев; или стандартной терапии регулируемой дозой антагониста витамина К и ДАТ 1, 6 или 12 месяцев (контрольная группа) (рис. 2). Пациенты с инсультом в анамнезе исключались из исследования.

Первичная конечная точка безопасности (клинически значимое кровотечение по TIMI) в период контролируемого лечения регистрировалась реже в двух группах применения ривароксабана: 16,8% у пациентов, получавших ривароксабан в дозе 15 мг (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,47 до 0,76; $p < 0,001$), 18% - у больных, принимавших ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в день (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,50 до 0,80; $p < 0,001$) и 26,7% - в группе стандартной тройной терапии. Суммарное количество смертей от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфарктов миокарда и инсультов в трех группах существенно не различалось (6,5%, 5,6% и 6,0%, соответственно). У 49% пациентов в обеих группах применения ДАТ в течение 12 месяцев проводилась ТАТ, которая не сопровождалась существенным увеличением частоты больших кровотечений или гемотрансфузий по сравнению с более кратковременной ТАТ. Авторы работы пришли к заключению о том, что у больных с ФП, перенесших ЧКВ со стентированием, назначение низкой дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в день) и ингибитора P2Y12-рецепторов в течение 12 месяцев, либо очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) и ДАТ 1, 6 или 12 месяцев сопровождается снижением риска клинически значимых кровотечений по сравнению со стандартной терапией антагонистом витамина К и ДАТ в течение 1, 6 или 12 месяцев.

Основываясь на результатах исследования PIONEER AF-PCI, Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) одобрило использование ривароксабана в суточной дозе 15 мг (или 10 мг для пациентов с умеренной дисфункцией почек - клиренс креатинина 30-49 мл/мин) в сочетании с ингибитором

P2Y12-рецепторов в течение максимум 12 месяцев для лечения пациентов с неклапанной ФП, которым требуется пероральная антикоагуляция, и выполнено ЧКВ с имплантацией стента [31].

Значительный интерес представляют результаты ретроспективного анализа исследования PIONEER AF-PCI [32] с оценкой конечной точки, включавшей смертность от всех причин или повторную госпитализацию из-за неблагоприятного события (кровотечения, сердечно-сосудистой или другой причины). Риск смертности от всех причин или повторной госпитализации составлял 34,9% в 1-й группе, в которой применялся ривароксабан по 15 мг 1 раз в день (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,66 до 0,94; $p = 0,008$ против контрольной 3-й группы), 31,9% во 2-й группе приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в день (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,62 до 0,90; $p = 0,002$ против 3-й группы) и 41,9% в контрольной группе (антагонист витамина К + ДАТ). Смертность от всех причин или госпитализация в результате кровотечения наблюдались в 8,6% случаев в 1-й группе ($p = 0,032$ против 3-й группы), 8,0% - во 2-й группе ($p = 0,012$ против 3-й группы) и в 12,4% случаев в 3-й группе, смертность от всех причин или госпитализация из-за сердечно-сосудистой причины регистрировались у 21,4% больных 1-й группы ($p = 0,001$ против 3-й группы), 21,7% пациентов 2-й группы ($p = 0,011$ против 3-й группы) и в 29,3% случаев в 3-й контрольной группе. Согласно этим данным у пациентов с ФП после ЧКВ применение ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз в день в сочетании с монотерапией ингибитором P2Y12-рецепторов, либо ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ДАТ способно уменьшить риск смерти от всех причин или повторной госпитализации в связи с неблагоприятными событиями по сравнению со стандартной терапией антагонистом витамина К в сочетании с ДАТ.

Недавно M.Kerneis et al. [33] опубликовали результаты оценки возможного влияния способа ЧКВ и особенностей коронарного поражения на частоту клинически значимых кровотечений и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у участников исследования PIONEER AF-PCI. Преимущество обеих схем лечения ривароксабаном в снижении риска клинически значимого кровотечения по сравнению со стандартной терапией, включавшей варфарин, сохранялось при радиальном и бедренном артериальном доступе, ис-

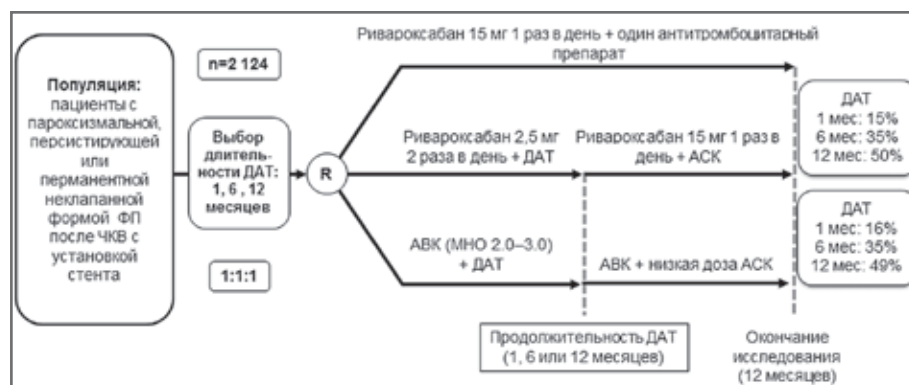


Рис. 2. Дизайн исследования PIONEER AF-PCI, где R - рандомизация; АВК - антагонист витамина К.

пользовании различных средств для компрессии пунктируемой артерии. Эффективность применения ривароксабана в отношении больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не изменялась в зависимости от стратификации реваскуляризации, срочности проведения ЧКВ, локализации «виновной» артерии, наличия бифуркационного поражения, коронарного тромба, типа, длины или количества стентов ($p > 0,05$ для взаимодействия всех подгрупп).

Результаты исследования дабигатрана RE-DUAL PCI [34] были представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов 2017 года одновременно с фокусно обновленными рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца, в которых упоминается только факт проведения данной работы. В RE-DUAL PCI 2725 пациентов с ФП, которые подвергались ЧКВ, после рандомизации получали ТАТ - варфарин, ингибитор P2Y12-рецепторов (клопидогрел или тикагрелор) и аспирин, применявшийся в течение 1-3 месяцев (1-я группа), или двойную терапию - дабигатран по 110 мг (2-я группа) или 150 мг (3-я группа) 2 раза в день в комбинации с ингибитором P2Y12-рецепторов (клопидогрел или тикагрелор).

При среднем периоде наблюдения 14 месяцев частота регистрации первичной конечной точки (большое или небольшое клинически значимое кровотечение) оказалась существенно ниже при применении дабигатрана в дозе 110 мг (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,42 до 0,63; $p < 0,001$ для не меньшей безопасности и $p < 0,001$ для большей безопасности) и 150 мг (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88; $p < 0,001$ для не меньшей безопасности). Частота комбинированной конечной точки эффективности (инфаркт миокарда, инсульт, системная эмболия, смерть или незапланированная реваскуляризация) составляла 13,7% при объединении двух групп двойной терапии и 13,4% в группе ТАТ (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,84 до 1,29; $p = 0,005$ $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Снова у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, риск кровотечения был ниже при двойной терапии (дабигатран и ингибитор P2Y12-рецепторов), чем у получавших стандартную ТАТ варфарином, ингибитором P2Y12-рецепторов и аспирином без снижения эффективности двойной терапии. Определенную осторожность вызывает численное увеличение в группе лечения дабигатраном по 110 мг в сравнении с

ТАТ риска инфаркта миокарда - 4,5% против 3,0% (ОР 1,51 при 95% ДИ от 0,94 до 2,41; $p = 0,09$) и определенного тромбоза стента - 1,5% против 0,8% (ОР 1,86 при 95% ДИ от 0,79 до 4,40; $p = 0,15$) (рис. 3).

В исследованиях RE-DUAL PCI и PIONEER AF-PCI при лечении варфарином целевой диапазон международного нормализованного отношения составлял 2,0-3,0, а не 2,0-2,5, как следует из клинических рекомендаций, что могло способствовать повышенному риску кровотечения в контрольной группе.

Общим ограничением исследований WOEST, PIONEER AF-PCI и RE-DUAL PCI являлось отсутствие достоверных различий в частоте ишемических событий (тромбоз стента, инсульт). Сохранялась неопределенность относительно сравнительной эффективности исследованных схем антитромботической терапии у пациентов с высоким риском инсульта и/или тромбоза стента.

Возможность применения тикагрелора или прасугрела вместо клопидогрела

В наблюдательных исследованиях применение прасугрела в составе ТАТ сопровождалось трехкратным увеличением риска больших и малых кровотечений по сравнению с ТАТ, включавшей клопидогрел (скорректированный ОР 3,2 при 95% ДИ от 1,1 до 9,1; $p = 0,03$) без снижения риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в течение 6 месяцев [19, 35]. Поэтому назначение прасугрела в качестве компонента ТАТ не рекомендовано [18]. В то же время тикагрелор уже был безопасно применен в сочетании с ПОАК у 6% участников PIONEER AF-PCI и 12% пациентов, включенных в RE-DUAL PCI [14, 15].

В исследовании GEMINI-ACS-1 оценивались эффективность и безопасность двойной терапии на основе ривароксабана в очень низкой дозе 2,5 мг 2 раза в день с добавлением ингибитора P2Y12-рецепторов (клопидогрела или тикагрелора) по сравнению с традиционной ТАТ (аспирин и ингибитор P2Y12-рецепторов) у пациентов с ОКС ($n=3307$) [36]. Почти половина всех пациентов, включенных в GEMINI-ACS-1, получала тикагрелор. Частота клинически значимого кровотечения, а также тяжелых сердечно-сосудистых осложнений оказалась сходной в группах тикагрелора и клопидогрела. Данное исследование обосновало возможность применения тикагрелора, более мощного, чем клопидогрел ингибитора P2Y12-рецепторов, в комбинации с ривароксабаном. Это важно для практики, поскольку примерно у трети пациентов, получавших клопидогрел, наблюдалось неадекватное ингибирование тромбоцитов (повышенная реактивность тромбоцитов на фоне лечения) с повышенным риском ишемических событий [37]. Мощный ингибитор P2Y12-рецепторов может оказаться полезным в составе двойной комбинации с ПОАК при высоком тромботическом риске, после ОКС или предшествующего тромбоза стента.

Продолжающиеся рандомизированные исследования

Схемы фармакотерапии, оценивающиеся в продолжающихся крупных рандомизированных исследованиях у больных с ФП после ОКС/ЧКВ, включают

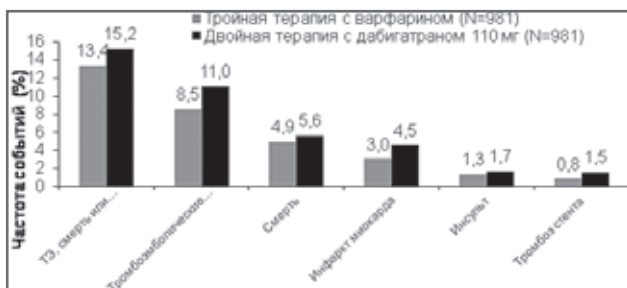


Рис. 3. Конечные точки эффективности в исследовании RE-DUAL PCI при использовании дабигатрана 110 мг 2 раза в день в сравнении с ТАТ, где ТЭ - тромбозэмболические события.

ПОАК - апиксабан в AUGUSTUS (NTC02415400), эдоксабан в ENTRUST-AF-PCI (NTC02866175) в комбинациях с одним антитромбоцитарным препаратом. Результаты этих работ обеспечивают дополнительную информацию о том, как и как долго (если это вообще нужно) должна проводиться ТАТ у данного контингента больных. Ни один из этих проектов прямо не сравнивает между собой различные ПОАК.

Взгляд со стороны практикующего врача

Сегодня еще нет окончательных ответов на все вопросы о проведении комбинированной антитромботической терапии у больных с ФП после ЧКВ и заменой доказательств часто выступает мнение экспертов. Между тем недавние рандомизированные исследования у этой категории пациентов (PIONEER AF-PCI и RE-DUAL PCI) доказали снижение риска кровотечений при двойной терапии ПОАК и одним антитромбоцитарным препаратом по сравнению с ТАТ. Но еще предстоит убедительно обосновать гипотезу о не меньшей эффективности в предупреждении тромбоэмболий, инфаркта миокарда, тромбоза стента и смертельного исхода у больных с ФП при использовании «облегченной» антитромботической терапии после ОКС/ЧКВ. В ближайшем будущем объединенный анализ результатов исследований PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS и ENTRUST AF-PCI сможет предоставить доказательства эффективности двойной антитромботической терапии, основанной на ПОАК, у пациентов с ОКС/ЧКВ и ФП.

Очевидно, что не может существовать универсальной схемы антитромботической терапии для разных больных и в каждом случае потребуются взвешенное решение врача, основанное на учете соотношения факторов риска тромботических и геморрагических осложнений. При этом нельзя не заметить современную тенденцию направления усилий на минимизацию риска кровотечений за счет редукции ТАТ, стандартные схемы которой являлись слишком агрессивными с точки зрения безопасности. Свои позитивные роли должны играть назначение ингибиторов протонного насоса и модификация факторов риска кровотечения.

Согласно положениям новых клинических рекомендаций, двойная антитромботическая терапия на основе ПОАК предлагается после ОКС/ЧКВ только

для подгруппы больных с ФП и повышенным риском кровотечения. Однако имеющиеся данные уже показывают, что в целом пришло время отрегулировать повседневную практику, перейдя к рассмотренной в этой статье двойной терапии (ПОАК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов) у большинства пациентов. Приводим два примера возможной антитромботической терапии в типичных клинических ситуациях.

Пациент №1 с ФП и рефрактерной стенокардией получал антитромботическую терапию ривароксабаном по 20 мг 1 раза в день. Через 24 часа (или более) после отмены ПОАК введено внутривенно 70 ЕД/кг нефракционированного гепарина и назначено 600 мг клопидогрела и 250 мг аспирина внутрь, на фоне действия которых выполнено избирательное (плановое) ЧКВ с имплантацией современного стента с лекарственным покрытием. Через 4-6 часов после введения гепарина больной возобновил прием ривароксабана в сниженной дозе 15 мг 1 раз в сутки в комбинации с ДАТ (со следующего дня) клопидогрелом в дозе 75 мг/сутки и аспирином - 100 мг/сутки. Через 4 дня перед выпиской аспирин отменен, рекомендовано продолжить прием ривароксабана по 15 мг 1 раз в сутки и клопидогрела по 75 мг/сутки до 12 месяцев, после чего запланировано возвращение к приему антитромботической монотерапии ривароксабаном по 20 мг 1 раза в день.

Пациент №2 с ФП получал антитромботическую терапию ривароксабаном по 20 мг 1 раза в день. При развитии ОКС с подъемами сегмента ST однократно получил нагрузочные дозы аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). Экстренно выполнено первичное ЧКВ с имплантацией современного стента с лекарственным покрытием. Доза ривароксабана снижена до 15 мг 1 раз в сутки, поддерживающие дозы клопидогрела и аспирина составляли 75 мг/сутки и 100 мг/сутки соответственно. Перед выпиской через 7 дней после ЧКВ аспирин отменен, рекомендовано продолжить прием ривароксабана по 15 мг 1 раз в сутки и клопидогрела по 75 мг/сутки до 12 месяцев, после чего запланировано возвращение к антитромботической монотерапии ривароксабаном по 20 мг 1 раза в день.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med. 1996; 334(17): 1084-1089. doi: 10.1056/NEJM199604253341702.
3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 339(23): 1665-1671. doi: 10.1056/NEJM199812033392303.
4. Kerneis M, Talib U, Nafee T et al. Triple Antithrombotic Therapy for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Prog Cardiovasc Dis. 2018; 60(4-5): 524-530. doi: 10.1016/j.pcad.2018.01.008.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(21): e1-e76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
6. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2016 Update. Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9(11). doi: 10.1161/circinterventions.116.004395.
7. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of

- antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS). *Eur Heart J.* 2014; 35(45): 3155-3179. doi: 10.1093/eurheartj/ehu298.
8. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7(1): 113-124. doi: 10.1161/circinterventions.113.001150.
9. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010; 170(16): 1433-1441. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271.
10. Mega J, Carreras ET. Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 547-552. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.547.
11. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013; 127(5): 634-640. doi: 10.1161/circulationaha.112.115386.
12. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013; 381(9872): 1107-1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
13. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(16): 1619-1629. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.050.
14. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016; 375(25): 2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoA1611594.
15. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Anti-thrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377(16): 1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoA1708454.
16. Roffi M, Patrono C, Collet JP 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(3): 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
17. Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y12 Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2015; 116(5): 809-817. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.058.
18. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39(3): 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
19. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(20): 2060-2066. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036.
20. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313(11): 1113-1121. doi: 10.1001/jama.2015.1671.
21. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(8): 805-815. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.053.
22. Ariotti S, Adamo M, Costa F et al. Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention?: A Pre-Specified Analysis From the ZEUS Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9(5): 426-436. doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.015.
23. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16): 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
24. Mehta SR, Bailey KR, Cantor WJ 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol.* 2018; 34(3): 214-233. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.012.
25. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation.* 2009; 119(22): 2877-2885. doi: 10.1161/circulationaha.108.832139.
26. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009; 374(9683): 29-38. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60738-8.
27. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011; 32(22): 2781-2789. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113.
28. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darenxaban (YM150) following acute coronary syndrome.

- Eur Heart J. 2011; 32(20): 2541-2554. doi: 10.1093/eurheartj/ehr334.
29. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 365(8): 699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819.
30. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366(1): 9-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
31. Bayer AG. Xarelto Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed June 28, 2018.
32. Gibson CM, Pinto DS, Chi G et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation.* 2017; 135(4): 323-333. doi: 10.1161/circulationaha.116.025783.
33. Kerneis M, Gibson CM, Chi G et al. Effect of Procedure and Coronary Lesion Characteristics on Clinical Outcomes Among Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the PIONEER AF-PCI Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11(7): 626-634. doi: 10.1016/j.jcin.2017.11.009.
34. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Anti-thrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377(16): 1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
35. Jackson LR 2nd, Ju C, Zettler M et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANS-LATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(14): 1880-1889. doi: 10.1016/j.jcin.2015.08.018.
36. Ohman EM, Roe MT, Steg PG et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2017; 389(10081): 1799-1808. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30751-1.
37. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010; 303(8): 754-762. doi: 10.1001/jama.2010.181.