

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-137-147

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: современная стратегия

Карпов Ю. А.

Снижение сердечно-сосудистого риска с уменьшением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается как одна из главных задач современной кардиологической практики и должна способствовать увеличению продолжительности жизни в нашей стране. Оральные антикоагулянты являются основой профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, которая нередко возникает у пациентов с ишемической болезнью сердца. По статистике примерно четверти пациентам с фибрилляцией предсердий приходится в какой-то момент жизни проводить чрескожное коронарное вмешательство в связи со стабильной стенокардией или острым коронарным синдромом, что сопровождается определенными сложностями с точки зрения проведения многокомпонентной антитромботической терапии. В этой статье будут рассмотрены основные клинические данные и рекомендации по вопросам оптимального применения комбинированной антитромботической терапии у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, двойная и тройная антитромботическая терапия, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, идаруцизумаб.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yuri_karpov@inbox.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ВТД — время нахождения в терапевтическом диапазоне, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТАТТ — тройная антитромботическая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 22.11.2019

Рецензия получена 02.12.2019

Принята к публикации 09.12.2019



Для цитирования: Карпов Ю. А. Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: современная стратегия. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):137–147
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-137-147

Modern strategy of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention

Karpov Yu. A.

Reducing of cardiovascular risk, morbidity and mortality is considered as one of the main aims of modern cardiology, which should help increase life expectancy. Oral anticoagulants are the basis for the cardioembolic stroke prevention in patients with atrial fibrillation, which is common in patients with coronary artery disease. According to statistics, about a quarter of patients with atrial fibrillation have to perform percutaneous coronary intervention at some point in their life. This is due to stable angina or acute coronary syndrome, which is accompanied by difficulties with antithrombotic therapy. This article discusses the main clinical data and recommendations on the optimal use of combination antithrombotic therapy in patients after percutaneous coronary intervention.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, dual and triple antithrombotic therapy, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, idarucizumab.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458.

Received: 22.11.2019 **Revision Received:** 02.12.2019 **Accepted:** 09.12.2019

For citation: Karpov Yu. A. Modern strategy of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):137–147. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-137-147

Снижение сердечно-сосудистого риска с уменьшением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается как одна из главных задач современной кардиологической

практики, способствующих увеличению продолжительности жизни в нашей стране. Наряду с модификацией образа жизни, современная сердечно-сосудистая фармакотерапия, включающая антиги-

пертензивные, антиагрегантные, антикоагулянтные, липидснижающие и сахароснижающие препараты, приводит к профилактике осложнений и уменьшению смертности. В первую очередь это относится к пациентам с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), на долю которой в структуре смертности в нашей стране приходится почти каждый четвертый случай. С другой стороны, сейчас оральные антикоагулянты (ОАК) являются основой профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), которая нередко возникает у пациентов с ИБС.

По статистике, примерно четверти пациентам с ФП приходится в какой-то момент своей жизни проходить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), что сопровождается определенными сложностями с точки зрения проведения многокомпонентной антитромботической терапии. Следует отметить, что ФП не только предшествует развитию, но и довольно часто сопровождает острый коронарный синдром (ОКС) и в общей сложности встречается, по различным данным, у 6–20% пациентов с [1]. В другом исследовании было показано, что приблизительно 10% среди десятков миллионов пациентов с ФП в мире подвергаются ЧКВ для лечения ИБС [2]. В соответствии с рекомендациями при ФП необходим постоянный прием антикоагулянтов, а после коронарного стентирования — длительная двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) — ацетилсалициловая кислота (АСК) и один из антагонистов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел). Результатом является необходимость проведения тройной антитромботической терапии (ТАТТ) (ДАТ+ОАК), которая приводит к росту числа кровотечений. Потому в лечении

пациентов с ФП, которым предстоит ЧКВ, могут возникнуть сложности в поиске баланса между предотвращением развития риска ишемических событий, включая тромбоз стента, и снижением риска кровотечений [3, 4].

Клинические исследования ДАТТ против ТАТТ при ИБС и ФП

Исследование WOEST. В это исследование было включено 573 пациента с ФП с коронарным стентированием (плановое или при ОКС) с рандомизацией для открытого приема “тройной терапии” (ДАТ+варфарин) или “двойной терапии” (клопидогрел+варфарин) в течение 12 мес. [5]. В результате исследования было выявлено значительно больше геморрагических осложнений на фоне ТАТТ — 44,4% vs 19,4% ($p < 0,0001$). ТАТТ сопровождалась и большей частотой ишемических осложнений — смерть, инфаркт миокарда (ИМ), срочная повторная реваскуляризация, тромбоз стента: 17,7% vs 11,3% ($p = 0,025$), — а также с увеличением частоты смертельных исходов (6,4% vs 2,6%; $p = 0,027$). Таким образом, продленная, до 12 мес., ТАТТ значительно ухудшала течение ИБС у пациентов с ФП после ЧКВ и нуждалась в пересмотре.

Исследование ISAR-TRIPLE. В этом исследовании у 614 пациентов ИБС с проведенным ЧКВ и показаниями к приему ОАК после рандомизации изучалась эффективность и безопасность разных схем антитромботической терапии: ТАТТ в течение 6 мес., а затем до 9 мес. двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) в составе АСК+ОАК; ТАТТ в течение 6 нед. с переходом на прием АСК+ОАК [6]. Частота событий первичной конечной точки (смерть, новый ИМ, инсульт, тромбоз стента и большое кровотечение) в группах короткой и продленной ТАТТ досто-

Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование

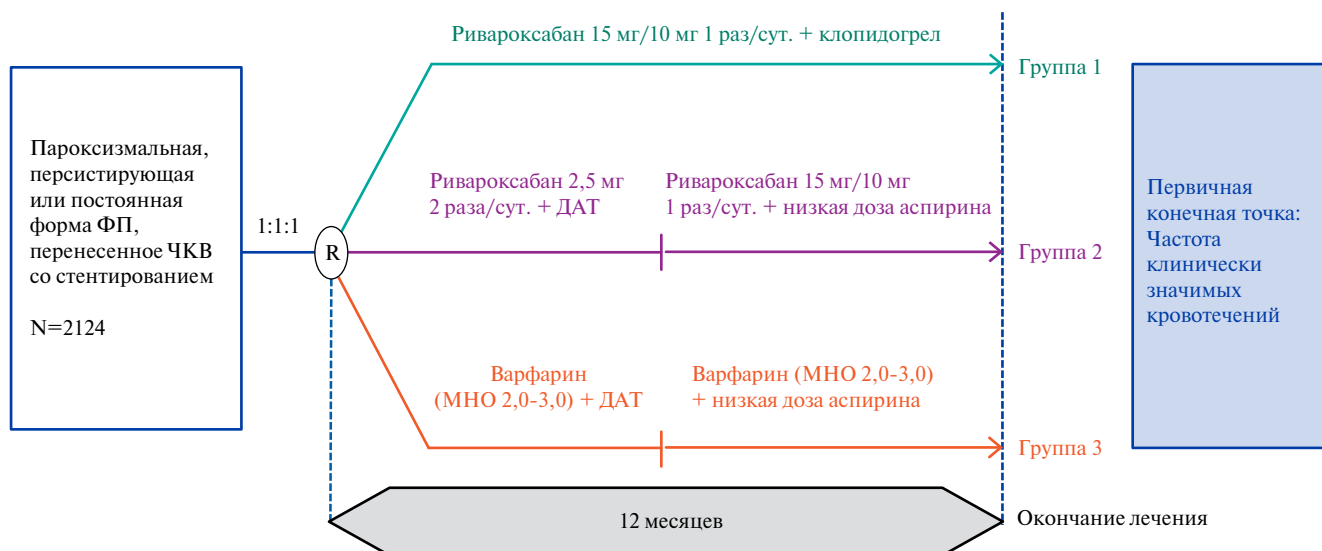


Рис. 1. PIONEER AF-PCI дизайн исследования.

верно не различалась: 9,8% vs 8,8% ($p=0,63$). Таким образом, и в этом исследовании не было показано преимуществ более длительной ТАТТ у пациентов ФП после ЧКВ.

Учитывая ранее проведённые исследования по преимуществам ДАТТ над ТАТТ с включением варфарина и отсутствие данных по эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в этой клинической ситуации, необходимо было изучить вопрос о возможности сочетания ПОАК с антитромбоцитарными препаратами у пациентов с ФП после ЧКВ.

Исследование PIONEER AF-PCI. В этом первом исследовании, открывающем изучение эффективности и безопасности ПОАК, применение ривароксабана 15 мг (10 мг у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин) в течение 1 года в сочетании с антагонистом $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов сравнивалось с ТАТТ с очень низкой дозой ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. или варфарином у 2124 пациентов с ФП, которым проводилось ЧКВ [7] (рис. 1). Наиболее часто применяемым антагонистом $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов был клопидогрел, продолжительность ДАТТ была 1, 6 и 12 мес. Среднее время нахождения в терапевтическом диапазоне (ВТД) международного нормализованного отношения (МНО) (в пределах 2–3) в группе варфарина в исследовании PIONEER AF-PCI составило 65%. В этом исследовании было показано снижение риска клинически значимых кровотечений в обеих ветвях применения ривароксабана в сравнении со стандартной ТАТТ с варфарином (рис. 2). Статистически значимых различий между группами исследования в отношении риска развития сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта выявлено не было (рис. 2.1.). Однако исследование не имело достаточной мощности для проверки статистических гипотез, касающихся показателей эффективности лечения в отношении

влияния на данный показатель. Для указанных в исследовании доз ривароксабана 15 мг и 2,5 мг нет полноценных доказательств эффективности в применении для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

В исследовании RE-DUAL PCI безопасность двух дозировок дабигатрана (110 и 150 мг) в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором (двойная комбинация без АСК) сравнивали со стандартной комбинированной антитромботической терапией (АСК назначалась 1 или 3 мес., в зависимости от типа стента) с варфарином и также клопидогрелом или тикагрелором у 2725 пациентов с ФП и ЧКВ [8] (рис. 3). Предваряя это исследование у пациентов с ФП и ЧКВ, для изучения вопроса о безопасности и эффективности дабигатрана в сочетании с АСК или ингибитором $P2Y_{12}$ был проведен ретроспективный

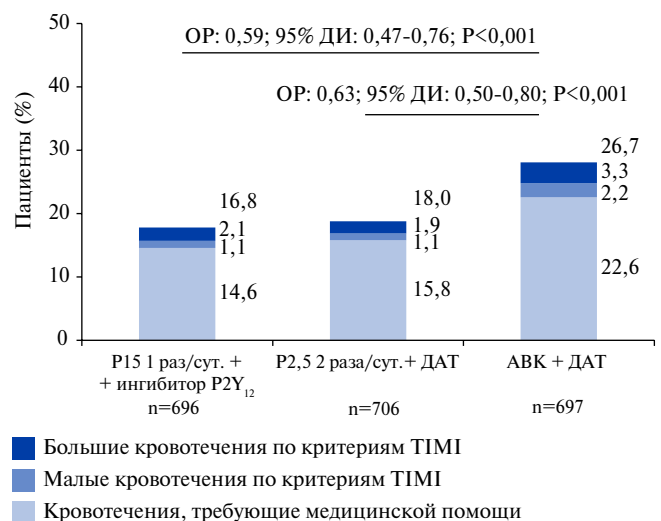


Рис. 2. PIONEER AF-PCI: частота первичной конечной точки в обеих группах ривароксабана была обусловлена частотой кровотечений, требующих медицинской помощи.

Сокращения: P15 — терапия с ривароксабанами в дозе 15 мг, P2,5 — терапия с ривароксабанами в дозе 2,5 мг, АВК — антагонист витамина К.

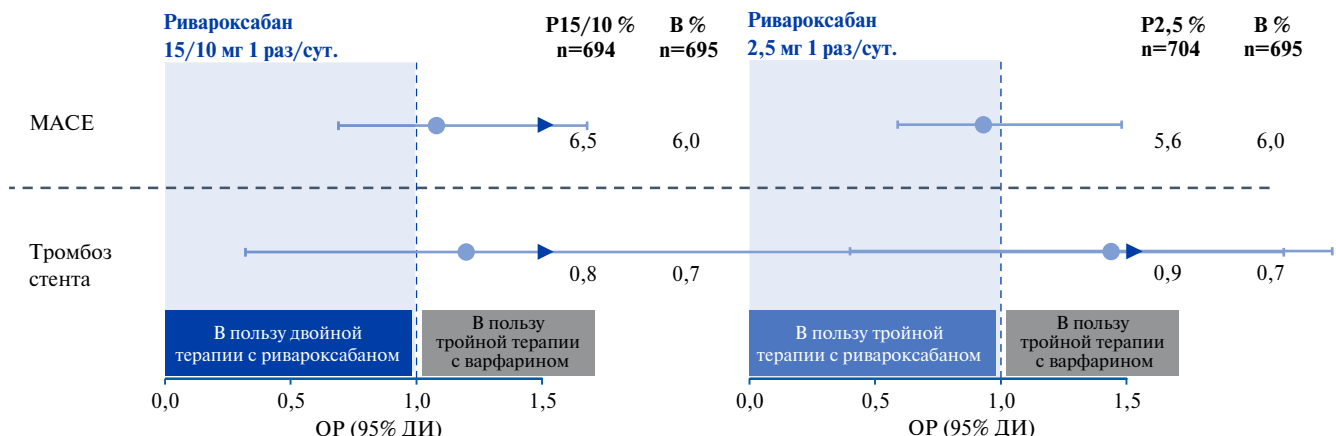


Рис. 2.1. PIONEER AF-PCI: частота конечной точки по эффективности.

Сокращения: P15/10 — терапия с ривароксабанами в дозе 15/10 мг 1 раз/сут., P2,5 — терапия с ривароксабанами в дозе 2,5 мг 1 раз/сут., В — варфарин.

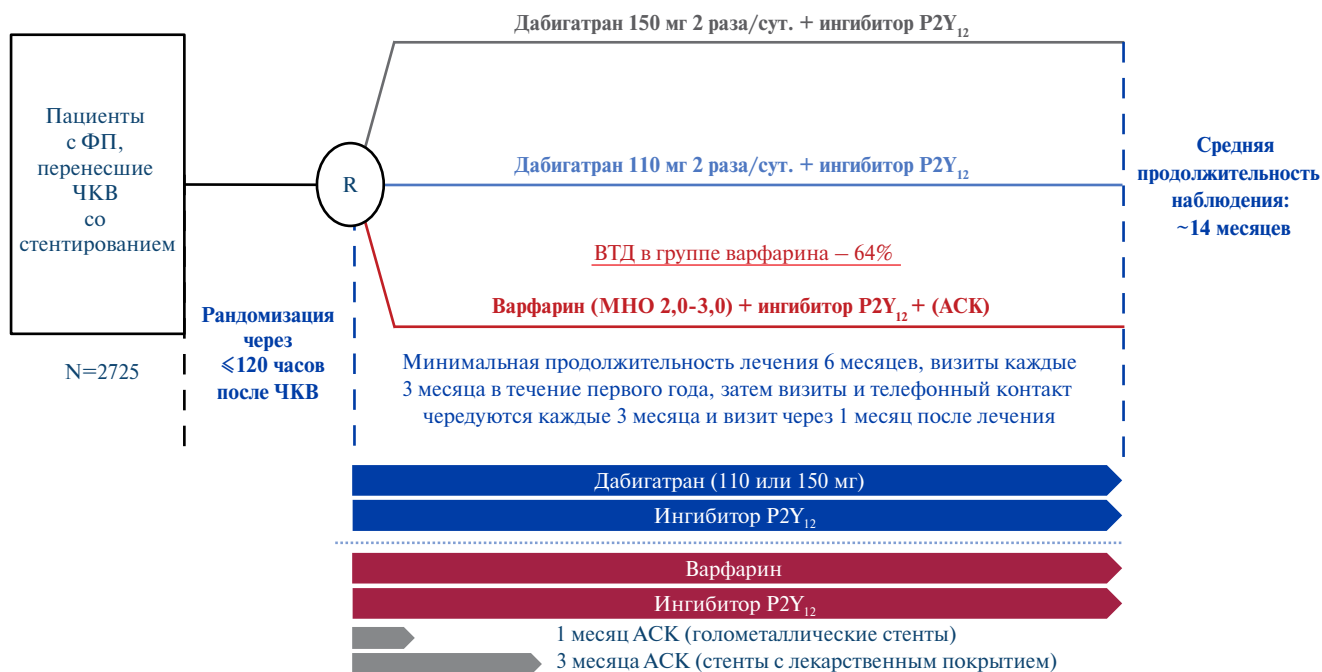


Рис. 3. RE-DUAL: дизайн исследования.

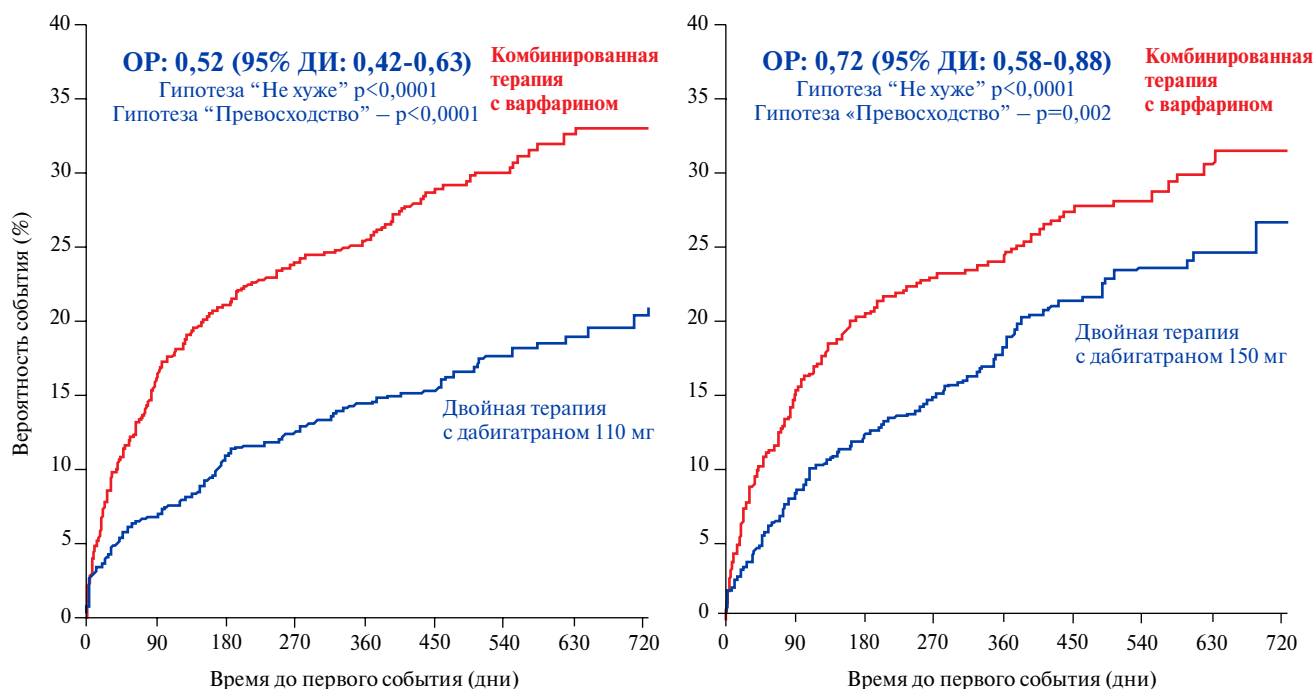


Рис. 4. RE-DUAL PCI: частота первичной конечной точки безопасности при применении ДАТТ с дабигатраном в сравнении с комбинированной терапией с варфарином.

Примечание: ДАТТ с дабигатраном = дабигатран + 1 ингибитор P2Y₁₂ рецепторов, комбинированная терапия с варфарином = варфарин + 1 ингибитор P2Y₁₂ рецепторов (минимум 6 мес.) + АСК до 1-3 мес.

анализ исследования RE-LY по оценке данных параметров для дабигатрана по сравнению с варфарином у пациентов, дополнительно принимавших АСК или клопидогрел (38,4% от всех включенных в исследование). Результаты анализа показали, что в этой подгруппе пациентов дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. был сравним с варфарином по эффективности и без-

опасности, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. был сравним с варфарином по эффективности, но превосходил его по безопасности [9].

Среднее ВТД МНО в группе варфарина в исследовании RE-DUAL PCI составило 64%. Первичная конечная точка (время до первого большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соот-

ПРАДАКСА® —
ниже риск больших
кровотечений^{1,2*}

ПРАДАКСА® —
единственный НОАК
в России, имеющий
свой специфический
антагонист^{3-5**}

**** Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него**

[illegible]

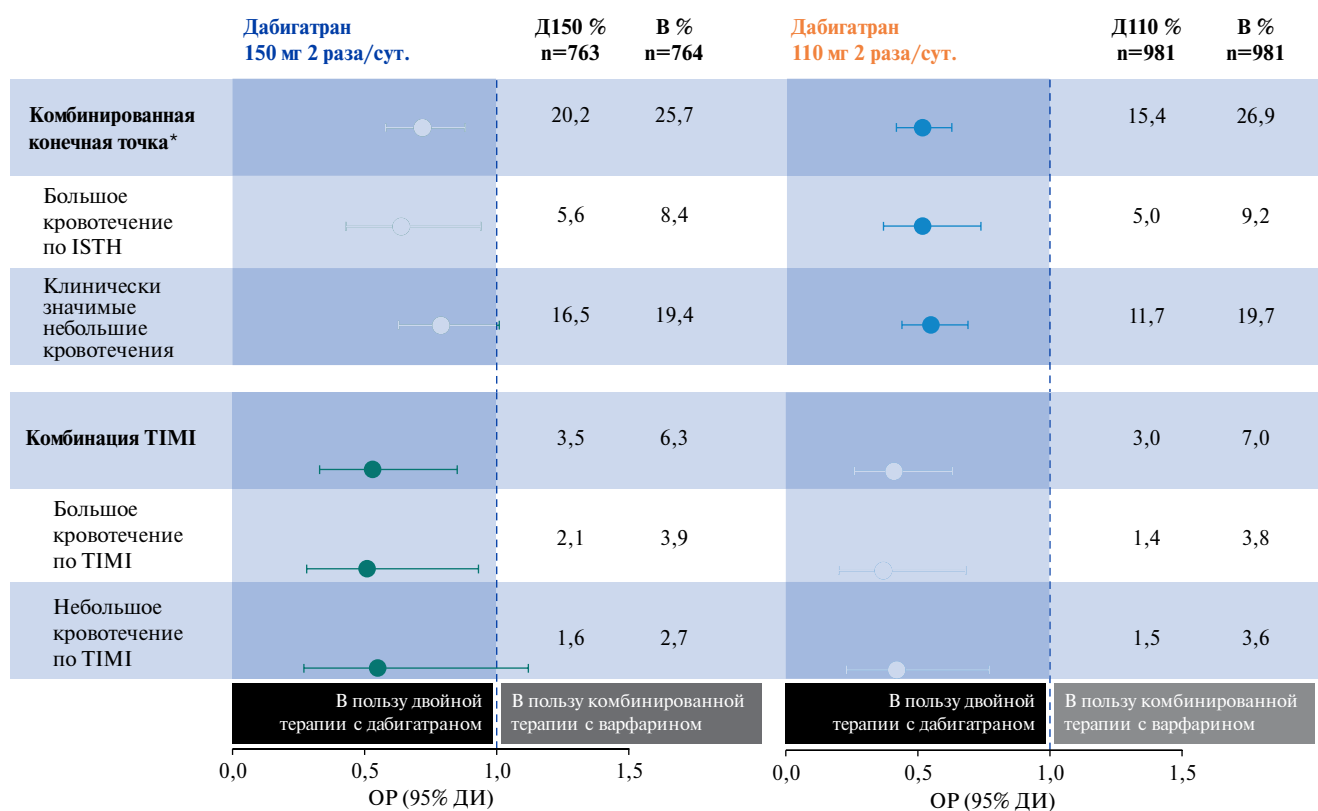


Рис. 4.1. RE-DUAL PCI: отдельные показатели конечных точек безопасности при применении ДАТТ с дабигатраном в сравнении с комбинированной терапией с варфарином.

Примечание: * — первичная конечная точка — комбинация первого большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения, в соответствии с определением ISTH, в анализе времени до развития события.

Сокращения: Д150 — терапия с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут., Д110 — терапия с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут., В — варфарин.

ветствии с критериями ISTH) на ДАТТ дабигатраном в дозе 150 мг и 110 мг 2 раза/сут. статистически значимо снижалась в сравнении со стандартной антитромботической терапией с варфарином (рис. 4). При более детальном рассмотрении показателей безопасности преимущества ДАТТ с дабигатраном в дозе 150 мг и 110 мг 2 раза/сут. перед варфарином также сохраняются (рис. 4.1). Объединенная группа дабигатрана в исследовании RE-DUAL PCI продемонстрировала не меньшую эффективность в сравнении с комбинированной антитромботической терапией с варфарином в отношении вторичной конечной точки по эффективности, включавшей общую смертность, системные тромбоэмболии и незапланированные реваскуляризации. Как и другие исследования у этой когорты пациентов, исследование RE-DUAL PCI не обладало достаточной мощностью для демонстрации различий по отдельным тромбоэмболическим событиям.

Детально проведенный анализ риска развития таких событий, как ИМ и тромбоз стента не выявил статистически достоверных отличий между пациентами, получавшими разные дозы дабигатрана и варфарина: в группе дабигатрана 110 мг ИМ развился у 44 (4,5%) пациентов по сравнению с 29 (3,0%) пациентами, полу-

чавшими варфарин (отношение рисков (ОР): 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,94–2,41, $P=0,09$); тромбоз стента у 15 (1,5%) пациентов по сравнению с 8 (0,8%) пациентами, получавшими комбинированную терапию с применением варфарина (ОР: 1,86; 95% ДИ 0,79–4,40; $P=0,16$). Отсутствие статистической достоверности указывает на то, что наблюдаемые различия могут быть вызваны случайностью.

В рамках исследования был также проведен субанализ течения заболевания у пациентов со сниженной (клиренс креатинина <80 мл/мин) функцией почек [10]. У большинства пациентов (~85%) была нормальная или незначительно сниженная (клиренс креатинина — 50–80 мл/мин) почечная функция. Профиль безопасности у пациентов с различной почечной функцией соответствовал основным результатам RE-DUAL PCI для основной конечной точки безопасности (рис. 4.2, 4.3). При этом нужно отметить, что в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., была показана более низкая частота событий у пациентов с более высоким исходным клиренсом креатинина, чем с более низким исходным клиренсом креатинина по сравнению с комбинированной терапией варфарином. В целом, ДАТТ любой дозой дабигатрана значительно снижала риск кровотечения по сравнению

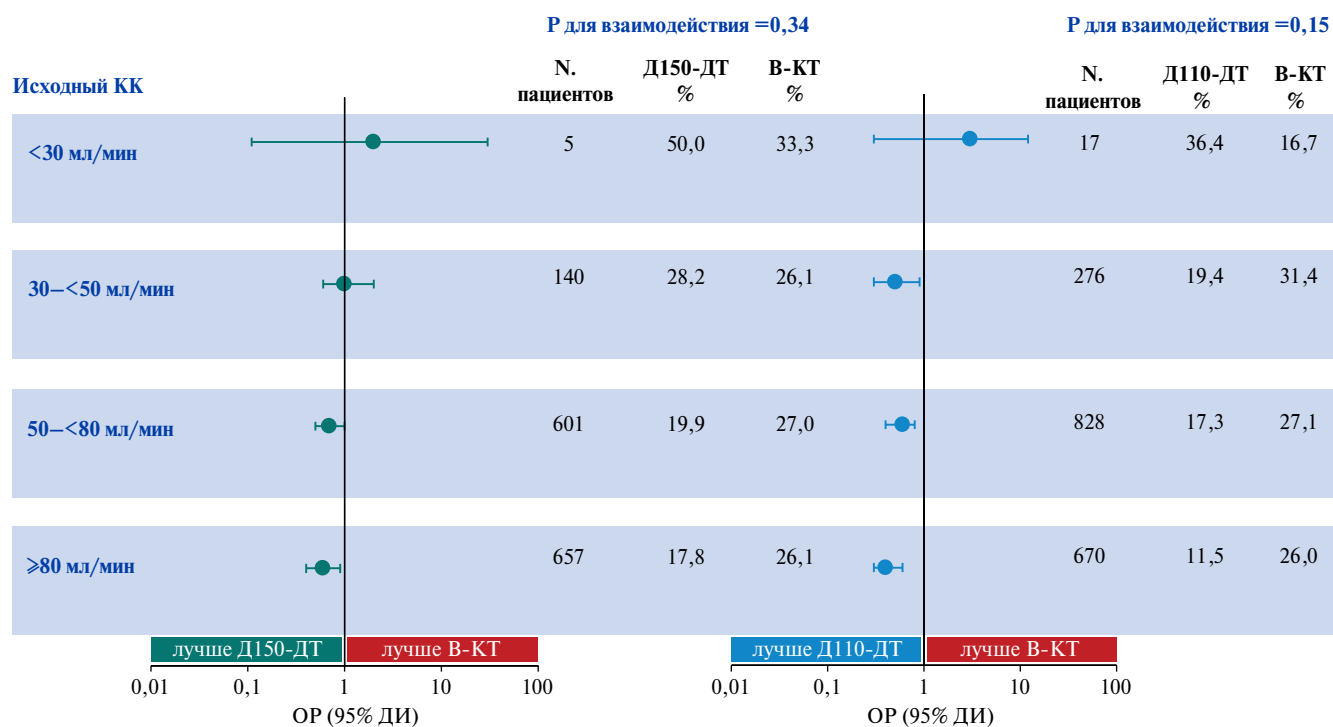


Рис. 4.2. RE-DUAL PCI: субанализ у пациентов со сниженной функцией почек. Большие кровотечения + КЗНК по классификации ISTH.

Примечание: пациенты с исходным КК <30 мл/мин должны были быть исключены из исследования в соответствии с протоколом. Лечение дабигатраном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) противопоказано.

Сокращения: КК — клиренс креатинина, Д150-ДТ — двойная терапия с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут., Д110-ДТ — двойная терапия с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут., В-КТ — комбинированная терапия с варфарином, КЗНК — клинически значимые небольшие кровотечения.

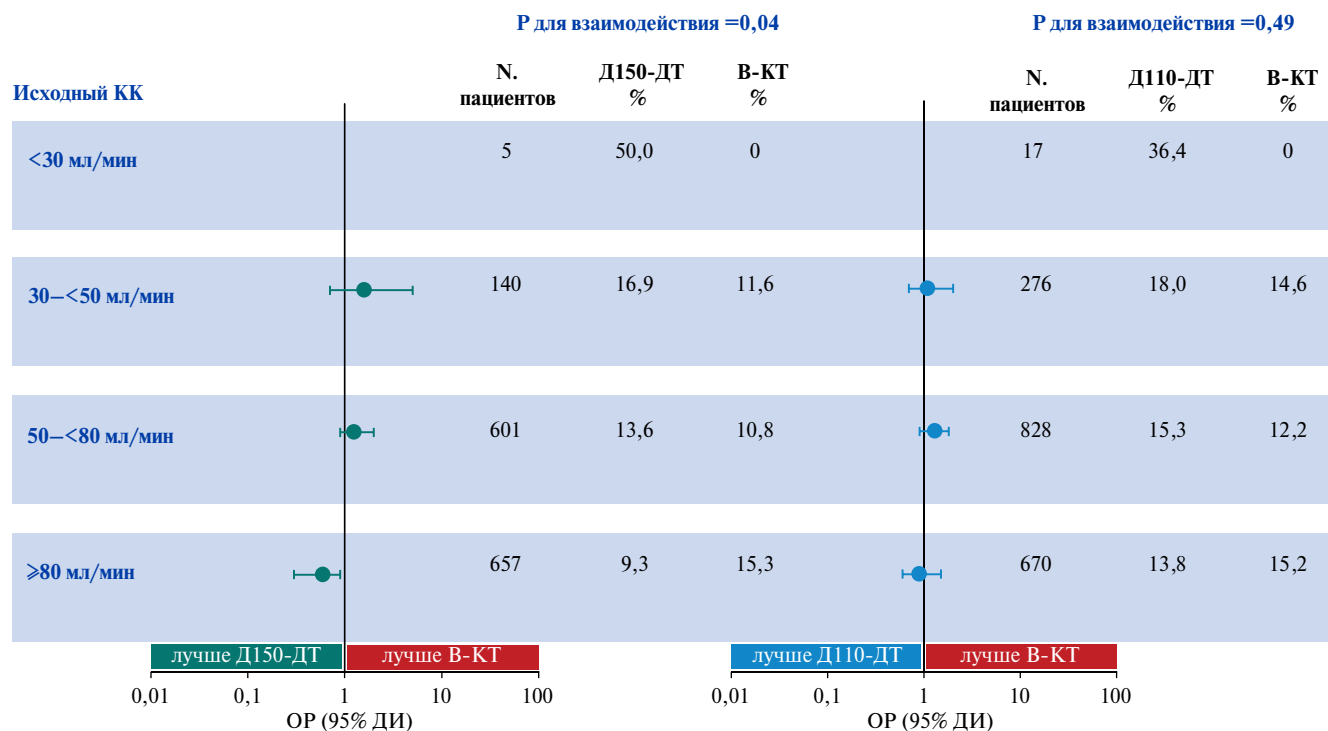


Рис. 4.3. RE-DUAL PCI: субанализ у пациентов со сниженной функцией почек. Конечная точка по эффективности.

Примечание: пациенты с исходным КК <30 мл/мин должны были быть исключены из исследования в соответствии с протоколом. Лечение дабигатраном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) противопоказано.

Сокращения: КК — клиренс креатинина, Д150-ДТ — двойная терапия с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут., Д110-ДТ — двойная терапия с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут., В-КТ — комбинированная терапия с варфарином, КЗНК — клинически значимые небольшие кровотечения.

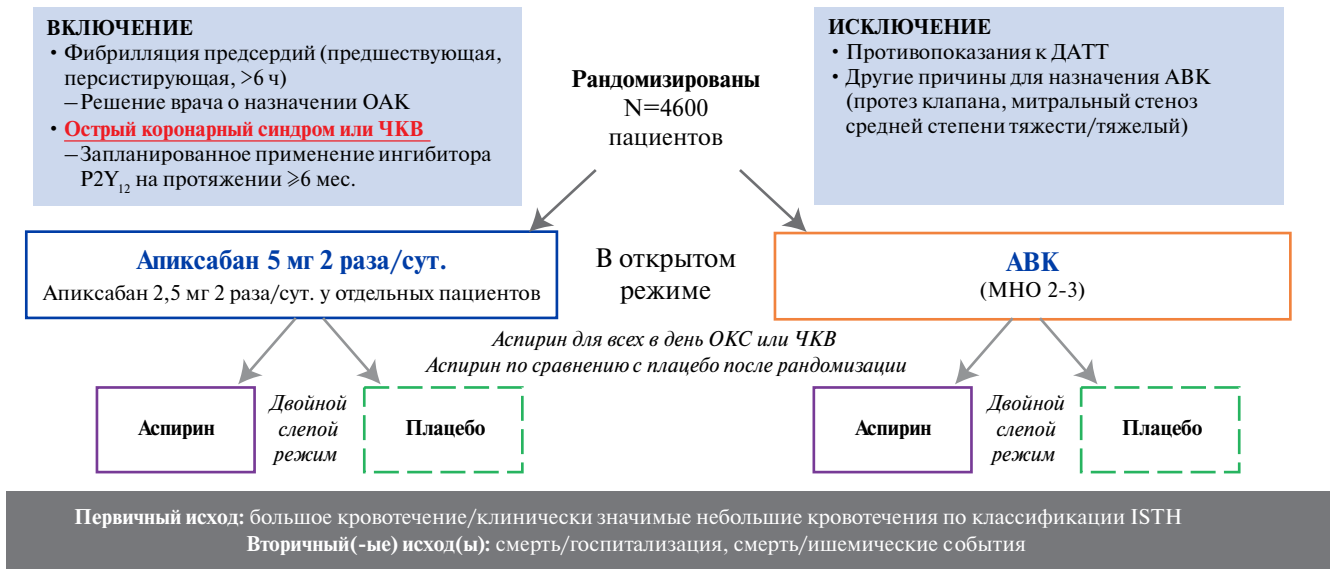
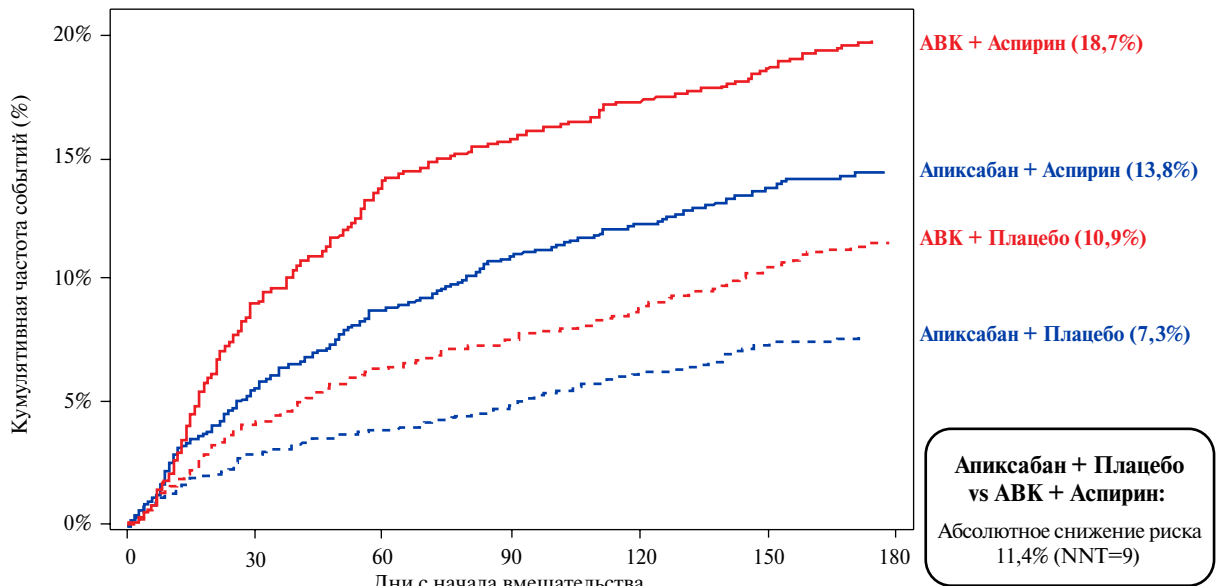


Рис. 5. AUGUSTUS: дизайн исследования.

Сокращение: АВК — антагонист витамина К.



Количество пациентов, подверженных риску

Апиксабан и аспирин	1145	1036	975	937	903	880	485
Апиксабан и плацебо	1143	1075	1044	1007	975	947	536
АВК и аспирин	1123	962	881	838	800	776	467
АВК и плацебо	1126	1007	947	917	883	851	528

Рис. 6. AUGUSTUS: Результаты по частоте больших кровотечений/КЗНК.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, NNT — число больных, которых необходимо лечить.

с комбинированной терапией варфарином, с не меньшей эффективностью, независимо от функции почек.

В исследовании AUGUSTUS было проведено сравнение апиксабана с варфарином в составе ДАТТ или ТАТТ, а также сравнение ДАТТ и ТАТТ, содержащей апиксабан или варфарин у пациентов с ФП, перенесших ОКС и/или ЧКВ [11]. В исследовании, в котором приняли участие 4614 пациентов, было показано, что на апиксабане в сравнении с варфарином в составе

ДАТТ или ТАТТ снизился риск больших или клинически значимых небольших кровотечений (рис. 5 и 6). Также отмечалось снижение риска по конечной точке “смертельный исход и госпитализация” для апиксабана в сравнении с варфарином в составе ДАТТ или ТАТТ и отсутствие статистически значимых различий между апиксабаном и варфарином в составе ДАТТ или ТАТТ в отношении конечной точки “смертельный исход или ишемическое событие” (рис. 6.1).

Конечная точка	Апиксабан (N=2306)	АВК (N=2308)	ОР (95% ДИ)
Смерть/ишемические события (%)	6,7	7,1	0,93 (0,75-1,16)
Смерть (%)	3,3	3,2	1,03 (0,75-1,42)
Сердечно-сосудистая смерть (%)	2,5	2,3	1,05 (0,72-1,52)
Инсульт (%)	0,6	1,1	0,50 (0,26-0,97)
Инфаркт миокарда (%)	3,1	3,5	0,89 (0,65-1,23)
Определенный или вероятный тромбоз стента (%)	0,6	0,8	0,77 (0,38-1,56)
Неотложная реваскуляризация (%)	1,7	1,9	0,90 (0,59-1,38)
Госпитализация (%)	22,5	26,3	0,83 (0,74-0,93)

Рис. 6.1. AUGUSTUS: Результаты по частоте ишемических исходов.

Сокращение: АВК — антагонист витамина К.

При анализе результатов исследования следует учитывать следующие факторы. Во-первых, около 25% всех пациентов, включенных в исследование AUGUSTUS, — это пациенты, которые получали фармакологическое лечение ОКС без выполнения ЧКВ, тогда как всем пациентам RE-DUAL PCI и PIONEER AF-PCI было выполнено ЧКВ. Среднее ВТД МНО в группе варфарина в исследовании AUGUSTUS составляло 55,95% или самым низким показателем ВТД из всех исследований ПОАК в популяции пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий.

В исследовании ENTRUST-AF PCI проводилось сравнение антитромботической терапии с применением эдоксабана* в дозе 60 мг 1 раз/сут. в комбинации с ингибитором P2Y₁₂ в сравнении с антитромботической терапией с применением варфарина у 1506 пациентов с ФП после стентирования коронарных артерий [12]. Снижение дозировки до 30 мг в день проводилось при наличии 1 и более факторов (клиренс креатинина 15-50 мл/мин, вес ≤60 кг или совместное использование ингибиторов гликопротеина Р). Первичная композитная конечная точка включала большие и клинически значимые небольшие кровотечения на протяжении 12 мес.

Было установлено, что ДАТТ с эдоксабаном* после стентирования коронарных артерий не уступает комбинированной терапии с варфарином в отношении влияния на первичный показатель безопасности “большие и небольшие клинически значимые кровотечения”. При этом продемонстрировать меньший риск больших и клинически значимых кровотечений на ДАТТ с эдоксабаном* в сравнении с комбинированной терапией с варфарином в исследовании не удалось. Риск ишемических событий был сопоставим в группах ДАТТ эдоксабаном* и комбинированной терапии с варфарином.

* На момент публикации статьи препарат не зарегистрирован в РФ.

Какие антиагреганты использовать в комбинации с ОАК?

Этот вопрос представляется важным с точки зрения максимального снижения риска кровотечений при сохранении антитромботического потенциала и проходимости стента. Согласно клиническим рекомендациям следует избегать использования прасутрела или тикагрелора в составе ТАТТ из-за ограниченности данных об их безопасности. Вместе с тем, опыт проведенных клинических исследований применения клопидогрела в составе комбинированной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС указывает на самый низкий риск кровотечений при его использовании и позволяет считать более безопасным из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в этой клинической ситуации.

Так, из 2725 пациентов, включенных в исследование RE-DUAL PCI [8], 2398 пациентов (88%) получали клопидогрел и только 327 пациентов (12%) получали тикагрелор как часть ДАТТ с дабигатраном и комбинированной терапии с варфарином. Пациенты, которые получали тикагрелор, чаще имели ОКС в качестве показания для ЧКВ (73,4% vs 47,3%), чаще не получали ОАК до включения в исследование (76,1% vs 64,5%) и имели дополнительные факторы для назначения ДАТТ (ОКС в начале исследования, почечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка <30%) (79,5% vs 60,8%), по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел. Среди получавших тикагрелор отмечался более высокий риск кровотечений, чем получавших клопидогрел [13]. Тем не менее, эффективность и безопасность ДАТТ дабигатраном по сравнению с ТАТТ варфарином была одинаковой у пациентов с применением как тикагрелора, так и клопидогрела.

В других описанных выше исследованиях также в небольшом проценте включены пациенты, получавшие тикагрелор: в исследование AUGUSTUS [11] включено 280 пациентов из общей популяции в 4496

пациентов (6,2%); в исследовании PIONEER AF [8] PCI включено 92 пациента из общей популяции в 2124 пациентов (4,3%); в исследование AUGUSTUS включено 280 пациентов из общей популяции в 4496 пациентов (6,2%).

Современная стратегия антитромботической терапии у пациентов с ИБС и ФП после ЧКВ

В Европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому 2019г указывается, если выбран ПОАК в ДАТТ (при отсутствии стандартных критериев снижения дозы), то для назначения может быть рассмотрен любой из доступных препаратов — апиксабан 5 мг 2 раза/сут., дабигатран 150 мг 2 раза/сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз/сут. (класс рекомендаций IA), но не варфарин [14]. В то же время ПОАК в первую очередь назначаются пациентам с ФП для профилактики развития инсульта и системных эмболий, поэтому эффективность и безопасность различных ПОАК в данном аспекте также должна учитываться при выборе конкретного препарата [15-17].

Из зарегистрированных по показанию профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП для использования в Российской Федерации ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), по всем препаратам были проведены рандомизированные клинические исследования по их применению у пациентов, которым предстоит ЧКВ (включая препарат эдоксабан*, который на момент написания статьи не зарегистрирован в Российской Федерации). Проведенные исследования показали, что ДАТТ на основе ПОАК была безопаснее, чем комбинированная терапия, основанная на варфарине, что нашло отражение в Европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому 2019г, где прописаны в равной степени все ПОАК. При выборе препарата у конкретного пациента следует иметь в виду некоторые обстоятельства.

Комбинированная антитромботическая терапия, даже ДАТТ, ассоциирована с повышением риска больших кровотечений. Кровотечения у пациента, перенесшего ЧКВ со стентированием, увеличивают риск неблагоприятного исхода. С другой стороны, у пациента, в особенности, в ранний период после перенесенного ЧКВ сохраняются повышенные риски коронарных событий, в связи с чем может появиться необходимость выполнения экстренного аорто-коронарного шунтирования. В этой ситуации, возможность срочной нейтрализации антикоагулянтного эффекта может быть дополнительным аргументом в пользу выбора дабигатрана, для которого в Российской Федерации зарегистрирован специфический антагонист идаруцизумаб.

Ещё один важный момент, который нужно учитывать, это профилактика тромбоэмболических осложнений. Ведь применение ОАК у пациентов с ФП, в первую очередь, показано для профилактики тромбоэмболических осложнений, особенно ишемического инсульта. В частности, на фоне лечения антагонистом витамина К варфарином частота инсультов снижается на 64% [18], а ПОАК — прямой ингибитор тромбина дабигатран или ингибиторы Ха фактора свертывания крови апиксабан, ривароксабан и эдоксабан* имеют определённые клинические преимущества по сравнению с варфарином. На основании результатов рандомизированных клинических исследований RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF и ENGAGE AF-TIMI 48 было показано, что в целом все ПОАК имеют схожую с варфарином эффективность по профилактике тромбоэмболических событий при лучших показателях безопасности [15-17]. Риск геморрагического инсульта при терапии ПОАК ниже, чем на фоне лечения варфарином. ПОАК не требуют титрования дозы и не нуждаются в лабораторном контроле эффективности [19]. Важно подчеркнуть, что по данным этих исследований, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. оказался единственным ПОАК, который был достоверно лучше варфарина в профилактике ишемического инсульта и в снижении сердечно-сосудистой смертности у больных с неклапанной ФП. Все остальные ПОАК имели сравнимые с варфарином показатели по снижению риска ишемического инсульта, при этом отметим, что по комбинированной конечной точке ишемический инсульт+системные эмболии апиксабан был эффективнее варфарина, но не в отношении только ишемических инсультов.

Недавно был представлен обновленный алгоритм использования ТАТТ после elective ЧКВ или ОКС. Была подтверждена стратегия максимального уменьшения продолжительности ТАТТ. После elective ЧКВ и установки стентов с лекарственным покрытием ТАТТ (ПОАК+АСК+клопидогрел) может назначаться на период госпитализации пациента от 1 до 7 дней. После выписки в этих случаях продолжается ДАТТ до 12 мес. после ЧКВ в составе ПОАК с клопидогрелом (предпочтительнее) или с АСК с переходом на монотерапию ПОАК. У пациентов с ОКС и высоким риском кровотечений ТАТТ также может продолжаться до выписки из стационара. Однако при высоком ишемическом риске (стентирование ствола левой коронарной артерии, проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви, бифуркационное стентирование; повторный ИМ, тромбоз стента в анамнезе) и низком риске кровотечения продолжительность ТАТТ увеличивается до 3 мес. Следует помнить, что риск кровотечений можно снизить за счет устранения модифицируемых факторов риска.

* На момент публикации статьи препарат не зарегистрирован в РФ.

Заключение

В лечении пациентов с ФП и ИБС, которым предстоит ЧКВ, могут возникнуть сложности в поиске баланса между предотвращением развития ишемических событий, включая тромбоз стента, и снижением риска кровотечений. Проведенные исследования у этой когорты пациентов показали, что ДАТТ на основе ПОАК была безопаснее в сравнении с ТАТТ, включающей варфарин, при одинаковой эффективности в предупреждении ишемических событий. С учетом результатов исследований RE-LY [15] и RE-DUAL PCI [8], пациентам с ФП, которым предстоит

проведение ЧКВ, может быть отдано предпочтение двойной терапии дабигатраном 150 мг и одним из антагонистов P2Y₁₂. Пациентам с высоким риском кровотечений возможной альтернативой может быть ДАТТ с дабигатраном 110 мг или ривароксабаном 15 мг. Рекомендуется максимально ограничивать продолжительность ТАТТ, не более 3 мес. у пациентов с высоким ишемическим и низким геморрагическим риском.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Saszynski JS, McManus D, Zhou Z, et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2009;104(2):169-74. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.011. Epub 2009 Jun 3.
2. Mega J, Carreras ET. Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:547-52. doi:10.1182/asheducation-2012.1.547.
3. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation.* 2016;134(10):e123-e155. doi:10.1161/CIR.0000000000000404. Epub 2016 Mar 29.
4. Steg PG, Bhatt DL. Viewpoint: a proposal for a simple algorithm for managing oral anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary stents. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6:93-7. doi:10.1177/2048872615610868. Epub 2016 Sep 20.
5. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107-15. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1. Epub 2013 Feb 13.
6. 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;65:1619-29. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.050.
7. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J.* 2015;169:472-8.e5. doi:10.1016/j.ahj.2014.12.006. Epub 2014 Dec 20.
8. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1708454.
9. 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;127:634-40.
10. Hohnloser SH, Eikelboom JW. Direct Oral Anticoagulants and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul;72(1):27-8. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.037.
11. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J.* 2018;200:17-23. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.001.
12. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomized, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2019, Oct 12;394(10206):1335-43. doi:10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
13. Oldren J, Steg PG, Hohnloser SH, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J.* 2019 May 14;40(19):1553-62. doi:10.1093/eurheartj/ehz059.
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31. pii: ehz425. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. [Epub ahead of print].
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:857-67.
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of cardiology (ESC). *Europ. Heart J.* 2016;37(38):2893-962.