



Прямые пероральные антикоагулянты в кардиологии: инновация или стандарт лечения?

В ходе симпозиума ведущие российские специалисты в области неврологии и кардиологии обсудили междисциплинарные подходы к назначению антикоагулянтной терапии пациентам кардиологического профиля. Эксперты рассмотрели особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, остром коронарном синдроме, а также в целях профилактики кардиоэмболического инсульта.



Д.м.н.
О.И. Виноградов

Заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Олег Иванович ВИНОГРАДОВ рассмотрел вопросы антикоагулянтной терапии с точки зрения врача-невролога.

В медицинской практике распространён миф о том, что неврологи не должны назначать антикоагулянты. При этом сами неврологи активно поддерживают этот миф и направляют пациентов после ишемического инсульта, с фибрилляцией предсердий (ФП) на консультацию к кардиологу для назначения антикоагулянтной терапии. В России ежегодно увеличивается процент пациентов, получающих оральные антикоа-

Развенчание мифов об антикоагулянтной терапии

гулянты (ОАК). Но в большинстве случаев эти препараты назначают кардиологи и терапевты.

В английском десятилетнем исследовании частоты госпитализаций, обусловленных кардиоэмболическим инсультом при ФП, и ее связи с использованием ОАК по мере увеличения назначения новых ОАК (НОАК) по поводу ФП снижалось число ишемических инсультов¹.

Риск инсульта значительно повышается после верификации ФП. Установлено, что у 37% больных первым клиническим проявлением ФП был ишемический инсульт². Таким пациентам нельзя откладывать назначение НОАК, поскольку высока вероятность повторного инсульта.

Согласно приказу Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», мероприятия по предупреждению развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) проводятся не позднее трех суток с момента его развития и предполагают использование медикаментозных методов. Эти методы применяются и после за-

вершения оказания медицинской помощи в стационаре, когда пациент поступает под наблюдение медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях. Из сказанного следует, что назначать антикоагулянтную терапию обязан врач, оказывающий пациенту с ФП первичную медицинскую помощь.

В Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова разработан протокол назначения антитромботической терапии пациентам с ФП и трепетанием предсердий. Фибрилляция и трепетание предсердий диагностируются по данным электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях или холтеровского мониторирования ЭКГ. Электрокардиографическими критериями ФП служат абсолютно нерегулярные интервалы RR и отсутствие зубцов P.

При поступлении в любое отделение центра протокол ведения пациента с ФП подразумевает определенный алгоритм действий: верификацию риска инсульта, оценку риска развития системных тромбоемболий по шкале CHA₂DS₂-VASc, выявление факторов риска кровотечений, выбор оптимального антикоагулянта.

¹ Cowan J.C., Wu J., Hall M. et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 32. P. 2975–2983.

² Son M.K., Lim N.K., Kim H.W., Park H.Y. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 6. P. e0179687.

Второй миф: пожилым пациентам лучше не назначать НОАК.

В соответствии с классификацией возрастов Всемирной организации здравоохранения, к таким больным относятся лица в возрасте 60–74 лет.

Результаты масштабного исследования с участием 23 356 пациентов в возрасте 80–100 лет показали, что назначение ОАК в этой возрастной группе приводит к достоверному снижению числа ишемических и геморрагических инсультов, а также не способствует увеличению частоты больших кровотечений. Кроме того, на фоне применения ОАК у пациентов старше 80 лет с ФП в два раза снижается риск смерти³.

По данным субанализов клинических исследований, у больных в возрасте старше 75 лет терапия НОАК апиксабаном не только эффективнее таковой варфарина, но и безопаснее в отношении развития больших кровотечений. Показаны преимущества НОАК у пациентов пожилого возраста^{4–6}.

В ретроспективном когортном исследовании, в котором оценивали риск инсульта, кровотечения и смерти у 448 944 пожилых пациентов с неклапанной ФП, получавших ОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) или варфарин, апиксабан продемонстрировал значительное преимущество перед другими препаратами в снижении риска больших внечерепных кровотечений: их количество при

использовании апиксабана было минимальным⁷.

Третий миф гласит о том, что сниженные дозы антикоагулянтов более эффективны и безопасны.

В исследовании ORBIT-AF II оценивали частоту назначения и эффективность сниженных доз НОАК у пациентов с ФП⁸. Установлено, что стандартные дозы НОАК в большинстве случаев назначают по показаниям, сниженные – не по показаниям. При этом уменьшение дозы приводит к повышению риска летального исхода, но не влияет на снижение риска осложнений в виде кровотечений. Получается, что уменьшение дозы НОАК из-за осторожности – самообман (снижается эффективность терапии, но не повышается уровень безопасности).

Докладчик рассмотрел клинический случай.

Пациент, 82 года, с жалобами на перебои в работе сердца госпитализирован в неврологическое отделение Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова с диагнозом «болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма». Больному проведено холтеровское мониторирование сердечного ритма. На протяжении 20 минут у пациента регистрировалось трепетание предсердий с частотой 49–51 уд/мин. Средняя частота сердечных сокращений – 70 уд/мин, минимальная – 47 уд/мин, максимальная – 98 уд/мин. Диагностирована пароксизмальная

форма трепетания предсердий. По шкале CHA₂DS₂-VASc – 4 балла, по HAS-BLED – 2 балла, уровень креатинина – 81 ммоль/л, клиренс креатинина по Кокрофту – Голту – 68 мл/мин. Масса тела пациента – 78 кг.

Следует отметить, что при выборе дозы апиксабана учитываются:

- возраст старше 80 лет;
- масса тела менее 60 кг;
- концентрация креатинина в плазме крови ≥ 133 мкмоль/л.

Апиксабан 2,5 мг два раза в сутки назначают пациентам при наличии двух из указанных факторов. У данного пациента был только один фактор – возраст старше 80 лет, поэтому ему назначили апиксабан 5 мг два раза в сутки.

Четвертый миф: НОАК нельзя назначать после геморрагического инсульта.

Шведские исследователи наблюдали за состоянием пациентов с ФП, получавших терапию после внутричерепного кровоизлияния. Пациенты первой группы получали НОАК, пациенты второй – аспирин. Пациентам третьей группы не назначали антитромботическую терапию.

Оказалось, что возобновление антикоагулянтной терапии после внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ФП достоверно снизило число инсультов, системных тромбоэмболий и общую смертность. Выживаемость была достоверно выше у тех, кто после геморрагического инсульта получал НОАК (при наличии показаний).

³ Appelros P, Farahmand B, Terént A, Åsberg S. To treat or not to treat: anticoagulants as secondary preventives to the oldest old with atrial fibrillation // *Stroke*. 2017. Vol. 48. № 6. P. 1617–1623.

⁴ Halvorsen S, Atar D, Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J*. 2014. Vol. 35. № 28. P. 1864–1872.

⁵ Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation*. 2014. Vol. 130. № 2. P. 138–146.

⁶ Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 21. P. 2363–2372.

⁷ Graham D.J., Baro E., Zhang R. et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation // *Am. J. Med*. 2019. Vol. 132. № 5. P. 596–604.

⁸ Steinberg B.A., Shrader P., Pieper K. et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II) // *J. Am. Heart. Assoc*. 2018. Vol. 7. № 4. pii: e007633.

Таким образом, терапия НОАК у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, ассоциирована со снижением частоты ишемических инсультов и летальных исходов⁹, что позволяет рекомендовать антикоагулянты в тех случаях, когда это возможно.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), после оценки неустрашимых факторов риска (тяжелая степень кровотечения, множественные кровоизлияния, пожилой возраст, неконтролируемая гипертензия, хроническое злоупотребление алкоголем и др.) НОАК могут быть назначены через 4–8 недель после внутримозгового кровотечения. Эти данные подтверждаются результатами исследований. Так,

в исследовании с участием пациентов после внутримозгового кровоизлияния с ФП антикоагулянтная терапия на 4–16-й неделе после события способствовала снижению риска тромботических событий, инсультов, системных тромбоэмболий. На фоне терапии НОАК в течение первых семи недель после геморрагического инсульта увеличивалось число кровотечений. Исследователи пришли к выводу, что оптимальный срок антикоагулянтного лечения после внутримозгового кровоизлияния у больных с ФП – семь-восемь недель¹⁰.

Пациенты с искусственным клапаном в митральной позиции относятся к сложной категории больных. Применение у них ОАК запрещено. Пациентам с искус-

ственным клапаном в митральной позиции и геморрагическим инсультом в первую неделю антикоагулянты в лечебных дозах не назначают, поскольку они существенно увеличивают риск неблагоприятного исхода. Назначать их можно только спустя две недели после геморрагического инсульта. Резюмируя сказанное, О.И. Виноградов подчеркнул, что невролог обязан назначить ОАК пациенту с ФП и высоким риском инсульта при наличии показаний к его применению. Назначение ОАК пожилым пациентам с ФП достоверно снижает смертность. Необоснованное уменьшение дозы ОАК приводит к снижению его эффективности, но не ассоциируется с преимуществом по безопасности.



Профессор, д.м.н.
Д.А. Андреев

Заведующий кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, врач-кардиолог, д.м.н., профессор Денис Анатольевич АНДРЕЕВ отметил, что последнее десятилетие наблюдается тенденция к увеличению назначения ОАК больным ФП. В клиниче-

Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и хронической болезнью почек

ской практике назначение антикоагулянтов при ФП стало рутинным. В связи с этим возникает закономерный вопрос о применении ОАК пожилыми пациентами, больными, перенесшими геморрагические осложнения, и пациентами с хронической болезнью почек (ХБП).

Как известно, риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений у больных ХБП повышен. У 91% больных ФП и ХБП уровень риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc превышает 2 балла¹¹.

К модифицируемым факторам риска геморрагических осложнений относят артериальную гипертензию (АГ), лабильное международное нормализованное отношение (МНО) или время пребывания в терапевтическом диапазоне менее 60% у пациентов, полу-

чающих антагонисты витамина К, комбинированное лечение (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты), злоупотребление алкоголем (≥ 8 доз в неделю). Потенциально модифицируемыми факторами риска являются анемия, нарушение функции почек и печени, сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции. При оценке риска геморрагических осложнений для коррекции модифицируемых факторов риска установлено, что в отличие от пациентов без ХБП у больных ХБП додиализных или диализных стадий прием НПВП не увеличивает риск кровотечения. Не влияют на риск геморрагических осложнений у пациентов с ХБП злоупотребление алкоголем и нарушение функции печени¹¹.

⁹ Nielsen P.B., Larsen T.B., Skjoth F. et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: A Nationwide Cohort Study // *Circulation*. 2015. Vol. 132. № 6. P. 517–525.

¹⁰ Pennlert J., Overholser R., Asplund K. et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation // *Stroke*. 2017. Vol. 48. № 2. P. 314–320.

¹¹ Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 7. P. 625–635.

Клинических рекомендаций в отношении уровня целевого гемоглобина у больных с продвинутой стадиями ХБП не разработано, поэтому ориентироваться следует на самочувствие пациентов. Нефрологи допускают наличие анемии легкой степени у больных ХБП диализных стадий.

Многие традиционные модифицируемые факторы риска кровотечений в популяции больных ХБП не работают. Поэтому одной из основных целей лечения таких пациентов в реальной практике является снижение риска развития геморрагических осложнений.

Докладчик представил клинический случай.

Больной, 68 лет. В анамнезе АГ, ФП, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Пациент находится в состоянии декомпенсации, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 60 мл/мин/1,73 м². В августе 2014 г. после проведенного лечения больной чувствовал себя хорошо. В августе 2015 г. он поступил в стационар в состоянии более тяжелой декомпенсации, СКФ около 30 мл/мин/1,73 м². Больному назначили комплексную терапию, в том числе антагонисты минералокортикоидных рецепторов, Верошпирон, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). На фоне терапии уровень креатинина увеличился, СКФ снизилась. В связи с этим Верошпирон отменили, снизили дозы иАПФ. Высокие дозы диуретиков спровоцировали острый приступ подагры. После единственной инъекции НПВП Вольтарена СКФ уменьшилась почти до 30 мл/мин/1,73 м². После стабилизации состояния больного выписали. Через два года пациента снова госпитализировали в состоянии

тяжелой декомпенсации. Выявлена анемия (уровень гемоглобина (Hb) – 74 г/л), СКФ около 35 мл/мин/1,73 м². Пациент получал антикоагулянтную терапию. В следующий раз он поступил в стационар в 2018 г. с декомпенсацией, низкими показателями СКФ. У пациента случилась остановка сердца (внезапная сердечная смерть). После реанимационных мероприятий по восстановлению сердечного ритма ему проведено чрескожное коронарное вмешательство по поводу стеноза ствола левой коронарной артерии. У больного развилась контраст-индуцированная нефропатия, в течение четырех-пяти дней он находился на диализе. После восстановления состояния пациента выписали из стационара.

Данный случай наглядно демонстрирует сложности ведения пациентов кардиологического профиля с нарушением СКФ.

За 9769 пациентами с ФП, принимавшими антикоагулянты, со средним показателем СКФ 67 мл/мин/1,73 м² наблюдали в течение 11 месяцев. У 10,4% больных отмечалось снижение СКФ \geq 30%, 7,9% были госпитализированы по поводу острого повреждения почек, у 1,4% уровень креатинина возрос в два раза, 0,9% больным понадобился диализ или трансплантация почки¹².

Таким образом, практически у каждого пятого больного со сниженной СКФ нарушена функция почек.

Можно ли реально снизить риск кровотечения у больных ХБП? Ответить на этот вопрос можно с позиции клинической фармакологии. Перед назначением ОАК следует оценить характеристики препаратов, в том числе почечный клиренс. Так, почечный клиренс дабигатрана – 80%, ривароксабана – 35%, аликсабана – 27%¹³.

В исследовании, в котором анализировали уменьшение риска кровотечений у больных ХБП с ФП¹⁴, аликсабан снижал риск геморрагических осложнений в два раза эффективнее, чем варфарин, при СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м².

Фармакокинетический подход отражен в рекомендациях по применению НОАК Европейской ассоциации по нарушению ритма в 2018 г. По мнению экспертов, НОАК надо использовать в зависимости от функции почек. В популяции больных со сниженной СКФ предпочтительны ингибиторы фактора Ха с менее выраженным почечным клиренсом. По данным опроса, проведенного в 41 специализированном европейском центре, при СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² 46,3% кардиологов из всех НОАК выбрали аликсабан, характеризующийся наименьшим почечным клиренсом¹⁵. Как показали результаты исследований последних лет, применение варфарина способствует кальцификации артерий, в том числе почек, и некрозу почечных канальцев вследствие геморрагических осложнений.

Согласно субанализу клинических исследований влияния НОАК (аликсабан, ривароксабан, дабигатран) на изменение функции почек у пациентов с ФП, по сравнению с варфарином все НОАК снижают скорость прогрессирования ХБП (ежегодное падение СКФ), вероятность снижения СКФ до менее 50 мл/мин/1,73 м² и вероятность перехода в следующую стадию ХБП. НОАК сопоставимы с варфарином по безопасности и эффективности, но вызывают меньше внутрисерепных кровоизлияний и не требуют мониторинга. В клинической кардиологической практике встречаются больные

¹² Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70. № 21. P. 2621–2632.

¹³ Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development // Clin. Pharmacokinet. 2009. Vol. 48. № 1. P. 1–22.

¹⁴ Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. № 28. P. 1864–1872.

¹⁵ Potpara T.S., Lenarczyk R., Larsen T.B. et al. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in Europe Results of the European Heart Rhythm Association Survey // Europace. 2015. Vol. 17. № 12. P. 1862–1867.



с ФП, находящиеся на диализе. Но исследований по применению ОАК у таких пациентов на данный момент нет. В ближайший год ожидаются результаты протокола исследования RENAAL, в котором участвуют пациенты с ФП на диализе, рандомизированные в группы аписабана и варфарина.

Анемия при ХБП стадий 3Б–4 встречается у 40% больных. Насколько безопасна терапия ОАК при этом состоянии?

Безусловно, прежде всего необходимо подтвердить наличие дефицита железа с помощью анализов крови

на железо, процент насыщения трансферрина, уровень ферритина. Далее следует исключить возможный источник кровотечения. При любой степени тяжести анемии показано проведение эзофагогастроудоденоскопии, в ряде случаев рекомендованы колоноскопия, анализ на скрытую кровь.

Мнения ученых по поводу уровня Hb, при котором после исключения наличия источника кровотечения можно начинать терапию антикоагулянтами, расходятся. Доказано, что при уровне Hb < 10 г/дл анемия – самостоятельный фактор

риска кровотечения. Если уровень Hb > 10 г/дл и источники кровотечения исключены, НОАК могут быть назначены на фоне препаратов железа. При уровне Hb < 10 г/дл решение о назначении НОАК должно быть строго индивидуальным и учитывать потенциальный риск терапии. В заключение профессор Д.А. Андреев отметил широкую распространенность ХБП среди больных кардиологического профиля. Функция почек при ХБП нестабильна, что определяет выбор антикоагулянтов с низким почечным клиренсом (аписабан, ривароксабан).



Профессор, д.м.н.
О.В. Аверков

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра ГKB № 15 им. О.М. Филатова, д.м.н. Олег Валерьевич АВЕРКОВ акцентировал внимание аудитории на проблеме применения антитромбоцитарной терапии у пациентов с сочетанием ФП и ишемической болезни сердца.

Очевидно, что пациент с ФП и ОКС и/или коронарным стентированием имеет:

Применение антикоагулянтов у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом: результаты исследования AUGUSTUS

- повышенный риск эмболий (инсульта), связанный с аритмией;
- повышенный риск тромбоза стента (риск инфаркта миокарда/смерти), обусловленный чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) при ОКС;
- повышенный риск кровотечений на фоне агрессивного антитромботического лечения.

Подход к ведению такого пациента направлен на снижение риска эмболий, инфаркта миокарда, тромбоза стента, смерти и риска кровотечений.

Повлиять на два тромботических риска у пациентов с ФП после ЧКВ – эмболические события и тромбоз стента или коронарного тромбоза одни и те же лекарственные средства не способны. В частности, при неклапанной ФП антикоагулянтная терапия эффективнее антитромбоцитарной. В свою очередь при инфаркте миокарда и ЧКВ двойная антитромбоцитарная терапия эффективнее монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК). Поэтому при ведении пациентов

с неклапанной ФП, перенесших инфаркт миокарда и ЧКВ, приходится сочетать три группы препаратов (двойную антитромбоцитарную терапию и антикоагулянт) в течение продолжительного периода времени. На фоне такого лечения увеличивается и без того высокий риск кровотечений^{16,17}.

В данном аспекте возникает много вопросов по поводу лечения пациентов с ФП. Например, оправдана ли тройная терапия, какие проблемы она решает, и можно ли ограничиться двумя препаратами? Целесообразна ли редукция дозы при использовании прямого антикоагулянта?

Согласно европейским рекомендациям по лечению неклапанной ФП, выбор антитромботической терапии, включая комбинацию ОАК, аспирина и/или клопидогрела, зависит от степени риска развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Два препарата разрешается применять после стентирования только у стабильных больных с очень высоким риском

¹⁶ 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. Vol. 37. № 38. P. 2893–2962.

¹⁷ Lip G.Y., 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 (APHRS) // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. № 45. P. 3155–3179.

кровотечения. У остальных категорий показано применение тройной терапии от месяца до шести. Больные с ФП после ОКС нуждаются в использовании ОАК. При низком риске кровотечений в сравнении с риском ОКС или тромбоза стента тройную терапию (ОАК, АСК, клопидогрел) рекомендуют в первые шесть месяцев после ОКС, а при высоком риске кровотечений – в течение месяца.

У больных ОКС без подъема сегмента ST в отсутствие ЧКВ допускается применение двойной терапии (ОАК + АСК/клопидогрел). После ЧКВ при низком или среднем риске назначается тройная терапия до шести месяцев, при высоком – в течение месяца. У пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST антикоагуляция может быть продолжена при наличии убедительных оснований, с учетом ишемического и геморрагического рисков. Для большинства таких пациентов показана шестимесячная тройная терапия (ОАК, АСК, клопидогрел). Двойная терапия ОАК и АСК или клопидогрелом пролонгируется до года. По истечении года может быть продолжено только лечение ОАК. При очень высоком риске кровотечений тройная терапия продолжается в течение месяца, двойная – до года, далее применяются ОАК.

Большинство экспертов считают, что антитромботическая терапия у больных ФП при ОКС и ЧКВ может включать в первые шесть месяцев АСК, клопидогрел (до года) и антагонист витамина К (свыше года), чтобы удерживать МНО в нижней части целевого диапазона. В 2019 г. эксперты ведущих американских кардиологических сообществ целенаправленно обновили рекомендации 2014 г. по ведению

пациентов с ФП. У больных ФП с повышенным риском инсульта, подвергнутых ЧКВ со стентированием вследствие ОКС, рекомендовано для снижения риска кровотечений вместо тройной терапии использовать двойную терапию блокатором P2Y₁₂ (клопидогрелом или тикагрелором) и антагонистом витамина К с подбором дозы. Кроме того, возможна двойная терапия клопидогрелом с низкой дозой ривароксабана (15 мг/сут). У таких больных вместо тройной терапии можно использовать двойную терапию клопидогрелом и дабигатраном 150 мг два раза в день. Эти рекомендации соответствуют классу доказательности IIa. Рекомендации класса IIb предусматривают у больных с ФП и риском инсульта, подвергнутых ЧКВ из-за ОКС, через 4–6 недель тройной терапии переход на двойную терапию (ОАК и блокатор P2Y₁₂).

В голландском открытом рандомизированном исследовании WOEST сравнивали исходы безопасности на фоне тройной (АСК + клопидогрел + антагонист витамина К) и двойной терапии (клопидогрел + антагонист витамина К). 69% участников исследования имели ФП. По мнению голландских исследователей, использование двойной терапии (без АСК) у пациентов с ФП сопровождается статистически значимо меньшей частотой кровотечений и уровнем общей смертности¹⁸. В проспективное рандомизированное открытое контролируемое многоцентровое исследование III фазы PIONEER AF-PCI было включено 2124 пациента с неклапанной ФП после ЧКВ с установкой стента. Больных рандомизировали на равные группы – двойной терапии ривароксабаном (15 мг/сут) и ингибитором P2Y₁₂ (клопидогрел) в течение 12 месяцев, тройной тера-

пии ривароксабаном (2,5 мг два раза в день), АСК, ингибитором P2Y₁₂ и антагонистом витамина К, ингибитором P2Y₁₂ и АСК. Пациенты, получавшие двойную антитромботическую схему, имели сравнимую эффективность и значимо более низкий риск кровотечений, чем пациенты группы тройной терапии¹⁹. В исследовании RE-DUAL-PCI сравнивали эффективность и безопасность двойной и тройной терапии при ЧКВ у больных с ФП. Основными критериями включения в исследование были:

- наличие пароксизмальной, персистирующей или постоянной неклапанной ФП;
- ОКС, успешно леченный ЧКВ и стентированием, либо стабильная ишемическая болезнь сердца с одним или более поражением коронарных артерий, подходящим для ЧКВ и успешно леченным с помощью планового ЧКВ со стентированием.

Пациентов рандомизировали в группы двойной терапии дабигатраном 110 или 150 мг дважды в день и ингибитора P2Y₁₂ и группы тройной терапии варфарином, ингибитором P2Y₁₂ и АСК. Согласно результатам исследования, применение дабигатрана и ингибитора P2Y₁₂ у пациентов с ФП после ЧКВ ассоциировано со снижением риска кровотечений. Терапия дабигатраном и ингибитором P2Y₁₂ была не менее эффективной, чем тройная терапия, в отношении комбинированной конечной точки, включавшей смерть, тромбоемболическое осложнение или незапланированную реваскуляризацию. Подтверждена возможность отказа от тройной антитромботической терапии. При использовании дабигатрана нет необходимости в применении АСК²⁰.

¹⁸ Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 381. № 9872. P. 1107–1115.

¹⁹ Gibson C.M., 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. Vol. 169. № 4. P. 472–478.

²⁰ Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 16. P. 1513–1524.



Таким образом, накопленные данные доказывают эффективность и безопасность двойной антитромботической терапии у пациентов с ФП после ЧКВ в отношении риска кровотечений. Но международные эксперты по-прежнему включают в рекомендации схемы с тройной терапией от месяца до шести, основываясь на данных ряда регистров²¹. На фоне тройной терапии у больных с ФП после ЧКВ снижается риск тромбоэмболических событий. В то же время увеличивается риск кровотечений.

В открытом проспективном рандомизированном исследовании AUGUSTUS²² участвовали 4600 пациентов с ФП и недавно перенесенным ОКС после ЧКВ. Все больные принимали ингибитор P2Y₁₂ (клопидогрел). В качестве второго антикоагулянта использовали ОАК апиксабан (5 мг два раза в день) или антагонист витамина К варфарин. Первичная конечная точка исследования – частота больших и небольших клинически значимых кровотечений, вторичные конечные точки – смерть/госпитализация, а также ишемические осложнения. В исследовании оценивали две независимые гипотезы: сравнение апиксабана и антагониста витамина К в сочетании с двойной антиагрегантной терапией ингибитором P2Y₁₂ и АСК или монотерапией ингибитором P2Y₁₂ в достижении исхода безопасности и оценивали преимущества монотерапии ингибитором P2Y₁₂ перед двойной антиагрегантной терапией ингибитором P2Y₁₂ и АСК в достижении исхода безопасности.

Большие и клинически значимые кровотечения были зарегистрированы у 10,5% пациентов, получавших апиксабан, и 14,7% пациентов, принимавших варфарин. Показано, что добавление АСК к ингибитору P2Y₁₂ в антиагрегантной терапии

способствует увеличению риска большого и клинически значимого кровотечения на протяжении шести месяцев лечения – 16,1 и 9,0% соответственно. Анализ вторичных комбинированных исходов, таких как смерть и госпитализация, продемонстрировал, что применение апиксабана в сочетании с двойной антиагрегантной терапией или монотерапией ингибитором P2Y₁₂ приводит к снижению наступления данного исхода по сравнению с терапией антагонистом витамина К – 23,5 и 27,4%.

Согласно результатам исследования AUGUSTUS, у пациентов с ФП лечение апиксабаном в комбинации с клопидогрелом ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых кровотечений, а также уменьшением частоты госпитализаций. Исследователи сделали вывод, что у больных с ФП и недавним ОКС и/или ЧКВ, получающих блокаторы P2Y₁₂, антитромботическая схема, включающая апиксабан без АСК, обеспечивает меньшее число кровотечений и госпитализаций, без значимой разницы по ишемическим событиям, по сравнению со всеми остальными режимами, включавшими антагонист витамина К, АСК или их сочетание.

Результаты исследования AUGUSTUS подтвердили бесполезность и опасность сочетания трех антитромботических препаратов,

бесполезность АСК, добавляемой к антикоагулянту и блокатору P2Y₁₂. Показана нецелесообразность использования редуцированной дозы антикоагулянта, а также обозначена оптимальная антитромботическая терапия для пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ и леченных консервативно.

Конечно, все вопросы в исследовании AGUSTUS решить не удалось. Требуется ли редукция дозы антикоагулянта, предусмотренная в рекомендациях? Необходимы ли повторные исследования ривароксабана и дабигаатрана в сочетании с блокатором P2Y₁₂ и двойной терапией (сочетание антагониста витамина К и блокатора P2Y₁₂)? Наконец, когда при ОКС после ЧКВ заканчивается тройная и начинается двойная терапия? Эти вопросы остаются открытыми.

Подводя итог, профессор О.В. Аверков отметил, что ведение больных с ФП, перенесших ЧКВ, – сложная задача. Высокий риск геморрагических осложнений в случае тройной терапии создает условия для поиска более безопасных подходов. Один из них – использование новых прямых антикоагулянтов, позволяющих без ущерба для эффективности и безопасности отказаться от одного из антиагрегантов (АСК). На текущий момент целесообразной представляется комбинация апиксабана 5 мг два раза в сутки и блокатора P2Y₁₂ клопидогрела.

Заключение

Апиксабан – прямой антикоагулянт из группы ОАК, селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха. Применение препарата у больных с ФП и ОКС ассоциируется со снижением частоты инсультов и больших кровотечений.

Согласно результатам исследований, апиксабан является препаратом выбора у пациентов с неклапанной ФП, в том числе у пожилых пациентов, больных с высоким риском геморрагических осложнений, пациентов с нарушением функции почек. ☺

²¹ Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H. et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study // Circulation. 2012. Vol. 126. № 10. P. 1185–1193.

²² Lopes R.D., Vora A.N., 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. Vol. 200. P. 17–23.