



Как в борьбе за эффективность не потерять безопасность антикоагулянтной терапии

Распространенность сердечно-сосудистой патологии, в том числе хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, неуклонно растет. На сегодняшний день антикоагулянтная терапия признана основой профилактики и лечения кардиоэмболических осложнений, тромбоемболии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушением сердечного ритма. В ходе сателлитного симпозиума прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области кардиологии, посвященные вопросам эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эксперты представили актуальные данные и обсудили особенности применения новых пероральных антикоагулянтов прямого действия, нейтрализующих циркулирующие факторы свертывания крови.

Полиморбидность как фактор, влияющий на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Симпозиум открыл руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Национального исследовательского центра (НМИЦ) кардиологии, д.м.н., профессор Сергей Николаевич ТЕРЕЩЕНКО. Он отметил, что в силу неуклонного старения населения проблема лечения сердечно-сосудистых заболеваний в старшей возрастной группе остается крайне актуальной. Установлено, что около 10% лиц старшей возрастной группы имеют фибрилляцию предсердий (ФП), причем ее частота увеличивается с возрастом¹.

Большинство пациентов с ФП – лица пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией. Согласно общепринятому определению, коморбидное состояние – хроническое заболевание, которое проявляется одновременно с другим заболеванием. Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов кардиологического профиля в клинической практике – сахарный диабет, сердеч-

ная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда, почечная недостаточность. К назначению терапии таким пациентам необходимо подходить крайне осторожно, анализируя соотношение пользы и риска, возможность взаимодействия лекарственных препаратов и ряд других факторов.

По мнению экспертов Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), к факторам риска развития ФП относят пожилой возраст, генетическую предрасположенность, этническую принадлежность, мужской пол. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология и другие коморбидные состояния способствуют увеличению частоты осложнений. У пациентов с ФП риск неблагоприятных исходов возрастает с повышением индекса коморбидности².

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ARISTOTLE наглядно отражена реальная популяция пациентов с ФП. Речь идет о па-

циентах различных клинических подгрупп с сопутствующими состояниями, получавших разнообразную дополнительную терапию. Так, 31% больных были старше 75 лет, 20% перенесли инфаркт миокарда, 35% имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН), 25% – сахарный диабет, 60% – хроническую болезнь почек (ХБП) разной степени³.

У пожилых пациентов с ФП риск развития инсульта и кровотечений выше. Это необходимо учитывать при выборе лекарственной терапии. Фармакотерапия, назначаемая пожилым лицам, должна быть четко аргументированной и строго индивидуализированной.

В исследовании ARISTOTLE сравнивали эффективность апиксабана и варфарина, назначаемых в целях профилактики инсульта или эмболии сосудов большого круга кровообращения пациентам с ФП и хотя бы одним дополнительным фактором риска развития инсульта (в частности, возраст 75 лет и старше). У пожилых пациентов с ФП апиксабан оказался эффективнее варфарина. Кроме того, применение апиксабана ассоциировалось с меньшей частотой развития кровотечений и смертностью. Показано, что апиксабан более безопасен для применения в старшей

¹ Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study // JAMA. 2001. Vol. 285. № 18. P. 2370–2375.

² Proietti M., Esteve-Pastor M.A., Rivera-Caravaca J.M. et al. Relationship between multimorbidity and outcomes in atrial fibrillation // Exp. Gerontol. 2021. Vol. 153. ID 111482.

³ Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.

Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

возрастной группе не только по сравнению с варфарином, но и другими прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК)⁴.

Согласно данным ретроспективного анализа, выполненного по запросу и при финансировании Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration), апиксабан превосходит по профилю безопасности другие антикоагулянты, в частности ривароксабан и дабигатран⁵.

В исследовании ARISTOPHANES изучали эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП. Апиксабан (Эликвис) превзошел как варфарин, так и другие пероральные антикоагулянты по эффективности и безопасности у пациентов с неклапанной ФП независимо от наличия сопутствующей ИБС. Во время периода наблюдения кумулятивная частота инсульта и большого кровотечения в горле пациентов, принимавших апиксабан, была ниже, чем у пациентов, получавших дабигатран или ривароксабан⁶.

В согласительных рекомендациях по выбору перорального антикоагулянта для профилактики инсульта при ФП в качестве препарата первого выбора у пациентов в возрасте старше 75 лет назван апиксабан⁷.

В рекомендациях ESC 2020 г. только апиксабан рекомендован в полной дозе пациентам с риском или историей желудочно-кишечных кровотечений.

К настоящему моменту разработан ряд систем по применению различных лекарственных средств у пожилых больных. В соответствии с системой FORTA, разработанной европейскими экспертами, у лиц пожилого возраста с ФП применение апиксабана дает максимальный эффект (категория А) по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами.

Фибрилляция предсердий часто сопровождается ХСН и неблагоприятно воздействует на течение и прогноз заболевания. Иными словами, ФП является не только причиной, но и следствием ХСН. В клинических исследованиях установлена двунаправленная патофизиологическая взаимосвязь между сердечной недостаточностью и ФП. Приходится констатировать, что ряд вопросов, касающихся тактики ведения данной группы пациентов, остается нерешенным.

Согласно данным российского многоцентрового проспективного когортного исследования РИФ-ХСН с участием 1003 пациентов с ХСН и ФП, 44,2% больных не принимают антикоагулянтов. Только 23,5% получают ПОАК, 25,5% – варфарин⁸.

Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают эффективность ПОАК у пациентов с ХСН и ФП. В рандомизированном открытом исследовании AUGUSTUS апиксабан (Эликвис) продемонстрировал преимущества перед варфарином у пациентов с ФП, острым коронарным синдромом (ОКС) и сердечной недостаточностью в от-

ношении риска развития кровотечений⁹. Анализ данных ретроспективного исследования ARISTOPHANES подтвердил преимущество апиксабана (Эликвис) в отношении эффективности и безопасности перед варфарином у пациентов с ФП и ХСН. Апиксабан положительно влиял на снижение риска инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений.

Таким образом, тактикой лечения с доказанным положительным влиянием на прогноз при сочетании ФП и ХСН является антикоагулянтная терапия.

Как известно, у пожилых пациентов часто имеют место нарушение функции почек, ХБП. На сегодняшний день доказана связь ХБП с повышенным риском инсульта и геморрагических осложнений. В исследованиях последних лет зафиксировано благотворное влияние антикоагулянтной терапии на частоту инсульта, системной эмболии и крупных кровотечений. Так, исследователи оценивали изменения функции почек с течением времени и их взаимосвязь с исходами в периоде наблюдения у пациентов с ФП, получавших апиксабан или варфарин. У пациентов с нормальной, умеренно сниженной функцией почек и среднетяжелым нарушением функции почек апиксабан был одинаково эффективен и безопасен. То есть эти показатели не зависели от скорости клубочковой фильтрации и превысили таковые варфарина^{10,11}.

⁴ Li X.S., Deitelzweig S., Keshishian A. et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients // *Thromb. Haemost.* 2017. Vol. 117. № 6. P. 1072–1082.

⁵ 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.

⁶ Lip G.Y.H., Keshishian A., Li X. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients // *Stroke.* 2018. Vol. 49. № 12. P. 2933–2944.

⁷ Diener H.C., Aisenberg J., Ansell J. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2 // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38. P. 860–868.

⁸ Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В. и др. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр // *Сердечная недостаточность.* 2016. Т. 17. № 6. С. 418–426.

⁹ Hijazi Z., Alexander J.H., Li Z. et al. Apixaban or vitamin K antagonists and aspirin or placebo according to kidney function in patients with atrial fibrillation after acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial // *Circulation.* 2021. Vol. 143. № 12. P. 1215–1223.

¹⁰ Andreotti F., Rocca B., Husted S. et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. № 46. P. 3238–3249.

¹¹ Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1. № 4. P. 451–460.



В заключение профессор С.Н. Терещенко подчеркнул, что выбор стратегии лечения пожилых пациентов с коморбидной патологией должен основываться на взвешенной оценке индивидуальных

особенностей больных, свойства лекарственных препаратов и ряде других факторов. Необходимо помнить, что одним из основных компонентов стратегии лечения является комплаенс. Крайне

важно объяснять пациентам цели и пользу терапии, ее продолжительность, последствия отказа от нее. Выбор терапии – право пациентов, однако ее правильный выбор – заслуга врача.

Антикоагуляция при проведении процедур для восстановления ритма при фибрилляции предсердий

Ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НМИЦ кардиологии, профессор кафедры кардиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Татьяна Марковна УСКАЧ акцентировала внимание коллег на современных международных и национальных рекомендациях по применению антикоагулянтной терапии для восстановления ритма при ФП.

В рекомендациях 2020 г. ESC по лечению фибрилляции предсердий предложена стратегия, разработанная при особом участии Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA). Данная стратегия предусматривает применение антикоагулянтов, контроль клинической симптоматики и коррекцию коморбидности/софакторов риска. Терапия контроля ритма рекомендована для улучшения симптоматики и качества жизни пациентов с ФП¹².

В международном рандомизированном открытом исследовании EAST-AFNET 4 четко показано преимущество тактики раннего контроля ритма сердца у пациентов с ФП. Первичными конечными точками слу-

жили сердечно-сосудистая смерть, инсульт, госпитализация по причине сердечной недостаточности или ОКС. У пациентов группы раннего контроля ритма отмечался меньший риск смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта либо госпитализации с обострением сердечной недостаточности или ОКС, а также меньший риск смерти от отдельных сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта¹³.

Сегодня в литературе активно обсуждаются вопросы профилактики инсульта у пациентов с ФП при кардиоверсии. По мнению экспертов ESC, таким пациентам при сопровождении кардиоверсии рекомендуются прямые пероральные антикоагулянты (класс – I, уровень – A), поскольку они не менее эффективны и безопасны, чем варфарин. Кардиоверсии предшествует трехнедельный курс антикоагулянтной терапии. Чреспищеводная эхокардиография для исключения внутрисердечного тромбоза может быть назначена в качестве альтернативы трехнедельной предоперационной антикоагуляции при планировании ранней кардиоверсии. У пациентов с ФП более 24 часов до кардиоверсии терапевтическая антикоагуляция должна продолжаться как минимум четыре неде-

ли даже при успешном восстановлении синусового ритма. Затем, принимая решение о длительности терапии антикоагулянтами, оценивают факторы риска инсульта.

Данные рекомендации основаны на результатах исследований эффективности прямого перорального антикоагулянта у пациентов с ФП, подвергающихся плановой кардиоверсии. Первым таким исследованием стало исследование X-VerT. На основании его результатов ривароксабан признан эффективной и безопасной альтернативой варфарину. Ривароксабан обеспечивал быструю кардиоверсию¹⁴.

В исследовании ENSURE-AF сравнивали эффективность эдоксабана и варфарина у пациентов с ФП, перенесших кардиоверсию. Первичной конечной точкой эффективности была комбинация инсульта, системного эмболического события, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При сравнении групп эдоксабана и варфарина установлено, что результаты не зависели от стратегии и антикоагулянтного статуса¹⁵.

Исследование EMANATE показало, что применение апиксабана при проведении кардиоверсии у пациентов с ФП статистически значительно снижает частоту инсультов и системных тромбоэмболий по сравнению с антагонистом гепарина/витамина К¹⁶.

¹² Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42. № 5. P. 373–498.

¹³ Kirchhof P., Camm A.J., Goette A. et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 14. P. 1305–1316.

¹⁴ Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. № 47. P. 3346–3355.

¹⁵ Goette A., Merino J.L., Ezekowitz M.D. et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10055. P. 1995–2003.

¹⁶ Ezekowitz M.D., Pollack C.V., Halperin J.L. et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 32. P. 2959–2971.

Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

Согласно метаанализу данных семи исследований, ПОАК, не содержащие антагонистов витамина К, так же безопасны и эффективны, как варфарин, при проведении кардиоверсии у пациентов с ФП¹⁷.

В соответствии с практическим руководством EHRA 2021 г. по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП, кардиоверсия выполняется на фоне трехмесячной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами при хорошей приверженности пациентов лечению. При плохой приверженности необходимо исключить тромбоз при проведении чреспищеводной эхокардиографии¹⁸.

После кардиоверсии пожизненная антикоагулянтная терапия назначается пациентам при пароксизмальной и персистирующей ФП с высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. У пациентов с минимальным риском инсульта длительность антикоагулянтной терапии составляет четыре недели при ФП более 48 часов. У пациентов с продолжительностью ФП менее 48 часов показанием к длительному применению антикоагулянтов в настоящее время не установлены, их определяет врач.

По словам профессора Т.М. Ускач, сложным остается вопрос о назначении долгосрочной терапии для контроля ритма. Это обусловлено прежде всего наличием у большинства пациентов с нарушениями ритма структурных изменений сердца, ИБС, сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Для таких пациентов выбор антиаритмических препаратов ограничен амиодароном. Соталол в последних рекомендациях по лечению

сердечной недостаточности противопоказан при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. В связи с этим все более высокий уровень доказательности в лечении пациентов с ФП, восстановлении и удержании синусового ритма приобретает катетерная абляция.

В рекомендациях ESC 2020 г. по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий сказано, что у таких больных с факторами риска инсульта, не принимавших пероральных антикоагулянтов перед катетерной абляцией, целесообразно проводить предоперационную профилактику инсульта, включающую инициацию антикоагулянтной терапии. Предпочтительна терапевтическая антикоагуляция в течение как минимум трех недель до катетерной абляции или проведение чреспищеводной эхокардиографии для исключения тромба в левом предсердии перед катетерной абляцией. После катетерной абляции проводится системная антикоагулянтная терапия варфарином или ПОАК не менее двух месяцев. Решение о значительной пролонгации системной антикоагуляции по истечении двух месяцев после абляции принимается на основании оценки риска инсульта независимо от успеха или неудачи катетерной абляции.

Таким образом, антикоагулянтная терапия у больных, подвергающихся процедуре катетерной абляции при ФП, является важной составляющей профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Опубликованы исследования эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагу-

лянтов при катетерной абляции. В открытом рандомизированном проспективном многоцентровом исследовании AXAFA-AFNET 5 с участием 674 пациентов первичной составной конечной точкой были смерть от всех причин, инсульт и большое кровотечение. Пациенты получали апиксабан до катетерной абляции и 90 дней после нее. Авторы сделали вывод, что апиксабан безопасен и эффективен у пациентов, перенесших абляцию мерцательной аритмии с риском развития инсульта в отношении кровотечения, инсульта и когнитивных нарушений¹⁹.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, перед кардиоверсией и/или катетерной абляцией ФП целесообразно назначать профилактическую антикоагулянтную терапию. Пациентам, получающим терапию прямыми пероральными антикоагулянтами в целевых дозах, абляцию проводят без отмены антикоагулянтного препарата²⁰.

Прием апиксабана два раза в день обеспечивает умеренную постоянную гипокоагуляцию. Многократные дозы препарата безопасны и хорошо переносятся пациентами²¹.

Итак, при проведении кардиоверсии, катетерной абляции рекомендуется непрерывная терапия пероральными антикоагулянтами. ПОАК не уступают антагонистам витамина К в эффективности и безопасности перипроцедуральной антикоагуляции. Выбор препарата и длительности терапии должен быть основан на определении риска в каждом конкретном случае.

¹⁷ Telles-Garcia N., Dahal K., Kocherla C. et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Cardiol. 2018. Vol. 268. P. 143–148.

¹⁸ Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Europace. 2021.

¹⁹ Kirchhof P., Haessler K.G., Blank B. et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 32. P. 2942–2955.

²⁰ Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 г. // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 7. С. 4594.

²¹ Frost C., Nepal S., Wang J. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76. № 5. P. 776–786.

**Риски и выгода антикоагулянтной терапии при сочетании фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца**

Как отметил заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава Самарской области, д.м.н., профессор Дмитрий Викторович ДУПЛЯКОВ, около 30% пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты, имеют ИБС и являются кандидатами для двойной терапии. В то же время у 6–21% пациентов с инфарктом миокарда отмечается постоянная или пароксизмальная форма ФП. Врачам и пациентам приходится балансировать между риском развития ишемических событий – инсульта, тромбоза стента и повышенным риском внутримозговых и других кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.

В клинической практике встречаются три возможных варианта выявления ФП, каждый из которых требует определенного терапевтического подхода:

- 1) пациент попадает в стационар с уже установленной ФП по поводу планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или ОКС;
- 2) у пациента в анамнезе отсутствует ФП, но она возникает при ОКС, при ухудшении состояния либо выявляется при нахождении пациента в стационаре;
- 3) ФП возникает на амбулаторном этапе после выписки из стационара после стентирования, назначения короткой или пролонгированной двойной антитромбоцитарной терапии, в результате планового или экстренного ЧКВ.

Большинство проведенных в последние годы исследований, таких как WOEST, PIONEER, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST, включали пациентов, у которых в анамнезе имела место ФП. Однако 2021 г. ознаменовался выходом обновленных рекомендаций по лечению ФП, подготовкой консенсуса экспертов по антикоагулянтам при ФП у пациентов с венозной тромбозом и ЧКВ.

Особый интерес вызывает рандомизированное клиническое исследование AUGUSTUS, поскольку в нем участвовали пациенты с ИБС и ФП. Исследователи изучали эффективность антитромбоцитарной терапии после ОКС или ЧКВ на фоне ФП²². Исследование было спланировано с дизайном 2 × 2: пациенты были рандомизированы в группы апиксабана (стандартная доза для пациентов с ФП – 5 мг два раза в день) или варфарина, а также группы аспирина 81 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения составила шесть месяцев. Всем пациентам в качестве ингибитора P2Y₁₂ назначали клопидогрел. Первичной конечной точкой исследования служила частота больших и небольших клинически значимых кровотечений.

Оценка рисков кровотечений по ISTH продемонстрировала преимущество апиксабана перед варфарином – 10,5 и 14,7% соответственно. Частота вторичных конечных точек – смерть + госпитализация, а также комбинации ишемических осложнений у получавших апиксабан была ниже, чем у принимавших варфарин. При оценке частоты вторичных точек отмечалась сопоставимость данного показателя в группах терапии аспирином и двойной терапии без аспирина.

Кроме того, у пациентов с ОКС и ЧКВ или плановой ЧКВ на фоне ФП применение апиксабана ассоциировалось с меньшей частотой развития тромбоза стента, чем использование антагонистов витамина К. Таким образом, результаты исследования AUGUSTUS продемонстрировали, что у пациентов с ФП и показаниями к двойной антиагрегантной терапии на фоне применения апиксабана в комбинации с клопидогрелом достоверно снижаются частота больших и клинически значимых кровотечений, риск развития инсульта, частота госпитализаций, смертность.

На основании результатов исследований PIONEER, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS были проведены метаанализ и кокрейновский обзор. Авторы поддержали исключение аспирина из двойной или тройной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ. Исследователи также пришли к заключению, что ПООК безопаснее антагонистов витамина К^{23, 24}.

Согласно последним рекомендациям ESC, пациентам с ФП и ОКС после неосложненного ЧКВ, при низком риске тромбоза стента показаны короткие курсы тройной терапии (около одной недели) с последующим переходом на двойную терапию с применением пероральных антикоагулянтов и ингибитора P2Y₁₂, предпочтительно клопидогрела, до 12 месяцев. Применение тройной терапии с аспирином, клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом более недели рассматривается в том случае, если риск тромбоза выше риска кровотечения.

По мнению экспертов ESC, только апиксабан рекомендован пациентам с ФП и консервативным лечением ОКС. Апиксабан 5 мг назначают два раза в день с одним антиагрегантом

²² Lopes R.D., Heizer G., Aronson R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 16. P. 1509–1524.

²³ Potpara T.S., Mujovic N., Proietti M. et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials // Europace. 2020. Vol. 22. № 1. P. 33–46.

²⁴ Al Said S., Katus H.A., Alabed S. Cochrane corner: NOACs in atrial fibrillation patients post-percutaneous coronary intervention // Heart. 2020. Vol. 106. № 17. P. 1293–1295.

Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

(клопидогрел) в течение не менее шести месяцев²⁵.

Следует отметить, что только апиксабан рекомендован в полной дозе в составе двойной и тройной терапии пациентам с высоким риском кровотечений.

На Европейском конгрессе кардиологов были представлены данные рандомизированного клинического исследования MASTER DAPT, в котором оценивали оптимальную длительность двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием у пациентов с высоким риском развития кровотечений и потребностью в длительном (более 12 месяцев) приеме антикоагулянтов. Через месяц

после ЧКВ пациентов рандомизировали на группы монотерапии антиагрегантом или продолжения двойной антитромбоцитарной терапии как минимум в течение еще двух месяцев²⁶.

Как показали результаты исследования, у пациентов с высоким риском кровотечения прекращение двойной антитромбоцитарной терапии через месяц после имплантации коронарного стента с биоразлагаемым полимером не уступает стандартной терапии с точки зрения клинических проявлений и серьезных побочных эффектов. Кроме того, сокращенная двойная антитромбоцитарная терапия способствует снижению частоты серьезных или клинически значимых кровотечений.

Подводя итог, профессор Д.В. Дуляков подчеркнул, что до 50% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с ЧКВ и исходно синусовым ритмом имеют высокий риск развития ФП в течение последующих двух лет. В настоящее время тройная антитромбоцитарная терапия лимитирована периодом нахождения пациента в стационаре. При наличии риска кровотечений назначают ПОАК апиксабан и дабигатран 110 мг два раза в день. При этом только апиксабан рекомендован в полной дозе пациентам с риском или историей желудочно-кишечных кровотечений. Из ингибиторов P2Y₁₂ клопидогрел остается препаратом выбора.

Современные подходы к ведению пациентов с венозной тромбоземболией на фоне онкологического заболевания

В продолжение темы д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Вячеслав Валентинович АНДРИЯШКИН отметил, что у онкологических больных имеется комплекс предпосылок для формирования тромбоземболических осложнений. Основные факторы риска развития венозного тромбоза обусловлены прежде всего злокачественной опухолью, которая вызывает гиперкоагуляционный сдвиг гемостаза, метастазирует, провоцирует асцит, венозную застой. Выделяют также факторы риска, связанные с общим состоянием пациента, его возрастом и агрессивными методами лечения онкологических заболеваний.

Перечень венозных тромбоземболических осложнений у онкологиче-

ских пациентов достаточно широк. Это не только тромбоз глубоких и поверхностных вен и обусловленная им тромбоземболия легочных артерий (ТЭЛА), но и тромбоз мезентериальных, почечных, печеночных вен, портальной вены, венозная гангрена. У больных со злокачественными новообразованиями риск венозных тромбоземболических осложнений и соответственно смерти от легочной эмболии как минимум в шесть раз выше, чем у пациентов других категорий. Ситуация осложняется тем, что тромбозы не всегда сопровождаются клинической симптоматикой и их частота увеличивается при метастатическом поражении. ТЭЛА – вторая по частоте причина смерти больных со злокачественными новообразованиями^{27, 28}.

Особое значение проблема канцер-ассоциированных тромбозов при-

обретает в связи с тенденцией к общему старению населения и увеличению частоты выявления онкологических заболеваний. Среди пациентов с венозными тромбоземболическими осложнениями доля больных со злокачественными новообразованиями составляет 20%²⁹. Очевидно, что число пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами и обусловленной ими ТЭЛА с каждым годом будет увеличиваться.

Течение тромбозов у онкологических больных характеризуется рядом особенностей. Речь идет о скудной клинической симптоматике тромбоза глубоких вен, сочетанном поражении различных венозных бассейнов, распространенном характере тромбоза, тяжести осложнений. Кроме того, легочная эмболия нередко становится первым проявлением венозных тромбоземболических осложнений. Как правило, на фоне канцер-ассоциированных тромбозов развиваются массивные эмболии с выраженной

²⁵ Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42. № 14. P. 1289–1367.

²⁶ Frigoli E., Smits P., Vanckx P. et al. Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) study // Am. Heart J. 2019. Vol. 209. P. 97–105.

²⁷ Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. Vol. 133. Suppl. 6. P. 381S–453S.

²⁸ Choueiri T.K., Schutz F.A.B., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 13. P. 2280–2285.

²⁹ Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why // Eur. Respir. Rev. 2019. Vol. 28. № 151. P. 180119.



дыхательной недостаточностью, часто завершающиеся фатальным исходом. Лечить таких больных крайне сложно. Нередко у пациентов с онкологическими заболеваниями нелеченый венозный тромбоз приводит к развитию тяжелой формы посттромботической болезни, трофических венозных язв. Подтверждение тому – данные регистра RIETE (14 391 пациент с венозными тромбозами и осложнениями). В отличие от пациентов без онкологических заболеваний у больных раком частота развития фатальной ТЭЛА и фатального кровотечения выше³⁰.

В процессе лечения венозных тромбозов осложнений у пациентов онкологического профиля на разных этапах участвуют различные специалисты. Так, на стационарном этапе (7–14-е сутки) пациентов с тромбозом глубоких вен, ТЭЛА наблюдают сосудистые хирурги, кардиологи, реаниматологи, терапевты, на амбулаторном этапе (3–6 месяцев и более) – общие хирурги, сосудистые хирурги, кардиологи, гематологи, онкологи.

Несмотря на современные достижения хирургии в области лечения острой артериальной непроходимости, в частности использование катетера Фогарти, при венозном тромбозе методы оперативного вмешательства неэффективны, поскольку не устраняют компоненты триады Вирхова – повреждение эндотелия сосуда, замедление тока и изменение состава крови. В этом случае задача хирургов – предотвратить ТЭЛА, когда высока вероятность ее развития. Остановить же прогрессирование венозного тромбоза и предотвратить его рецидив способна только антикоагулянтная терапия.

Таким образом, показаниями к хирургической профилактике легочной эмболии являются флотирующие тромбы, угрожающие развитием массивной ТЭЛА, или невозможность проведения либо

неэффективность адекватной антикоагулянтной терапии.

Алгоритм ведения пациентов с венозными тромбозами и осложнениями отражен в отечественных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и осложнений (2015). Приоритет принадлежит антикоагулянтной терапии. При впервые возникшем неспровоцированном тромбозе длительность приема антикоагулянтов составляет не менее трех месяцев, при тромбозе глубоких вен или ТЭЛА этот срок продлевается на неопределенное время. При рецидивирующем тромбозе глубоких вен или ТЭЛА, имплантации кава-фильтра антикоагулянтная терапия назначается на неопределенно долгий срок. При канцер-ассоциированных тромбозах терапию проводят неопределенно длительно или по крайней мере до излечения онкологического заболевания.

В последние годы был опубликован ряд исследований с участием пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом, в которых сравнивали эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов и низкомолекулярного гепарина (дальтепарин).

В исследовании CARAVAGGIO у больных онкологическими заболеваниями с острым тромбозом проксимальных глубоких вен или ТЭЛА сравнивали эффективность апиксабана и инъекционного дальтепарина. Лечение проводилось в течение шести месяцев. Первичным исходом по эффективности была объективно подтвержденная рецидивирующая венозная тромбоземболия в течение периода исследования. Основным исходом по безопасности было отсутствие большого кровотечения. Авторы исследования сделали вывод, что апиксабан не уступает по эффективности и безопасности инъекционному дальтепарину при онкоассоциированных венозных тромбоземболических

осложнениях. При использовании апиксабана не наблюдалось увеличения частоты больших кровотечений, включая желудочно-кишечные. Результаты исследования позволяют расширить когорту пациентов с онкоассоциированными тромбозами, которым можно назначать апиксабан, в том числе за счет пациентов с онкологической патологией желудочно-кишечного тракта³¹.

В российских рекомендациях по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO 2020 г. для профилактики и лечения венозных тромбоземболических осложнений у онкологических больных прежде всего рассматривается низкомолекулярный гепарин. Вместе с тем рекомендуются и прямые пероральные антикоагулянты, в том числе апиксабан.

В свою очередь в последних рекомендациях NCCN и Американской коллегии торакальных врачей (2021) предусмотрено применение ПОАК в качестве препаратов первого ряда при канцер-ассоциированных венозных тромбозах и только апиксабану присвоен наивысший уровень доказательности – I. При этом апиксабан может быть предпочтительным вариантом у пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Вероятно, применение эдоксабана и ривароксабана ассоциируется с более высоким риском большого желудочно-кишечного кровотечения.

Завершая выступление, профессор В.В. Андрияшкин еще раз подчеркнул, что онкологическое заболевание – один из наиболее значимых факторов риска возникновения венозных тромбоземболических осложнений. Индивидуальный подход к лечению и своевременное назначение адекватной антикоагулянтной терапии с использованием современных ПОАК позволяют предотвратить развитие и прогрессирование венозных тромбоземболических осложнений у онкологических больных. ☺

³⁰ Monreal M., Falgá C., Valdés M. et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry // J. Thromb. Haemost. 2006. Vol. 4. № 9. P. 1950–1956.

³¹ Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 17. P. 1599–1607.