

Беленков Ю. Н., Шакарьянц Г. А., Хабарова Н. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва

## ТАКТИКА ПОДБОРА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Шакарьянц Г. А., Хабарова Н. В. Тактика подбора антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2018;58(3):43–52.

### РЕЗЮМЕ

В клинической практике лечащий врач нередко теряется в «свободе выбора», предоставляемой ему прямыми пероральными антикоагулянтами. Если пациенту с неклапанной фибрилляцией предсердий показана антикоагулянтная терапия, то какому препарату отдать предпочтение? Какие преимущества получит пациент с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий от назначения определенных прямых пероральных антикоагулянтов и какие риски несет за собой такая терапия? На все эти вопросы в статье даются ответы.

Belenkov Yu. N., Shakaryants G. A., Khabarova N. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

## TACTICS OF SELECTION OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: atrial fibrillation; ischemic heart disease; acute coronary syndrome; direct oral anticoagulants; rivaroxaban; apixaban; dabigatran.

For citation: Belenkov Yu. N., Shakaryants G. A., Khabarova N. V. Tactics of Selection of Anticoagulant Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Heart Disease. Kardiologia. 2018;58(3):43–52.

### SUMMARY

In the clinical practice a physician quite often is at a loss due to “freedom of choice” granted by availability of direct oral anticoagulants (DOAC). If a patient with nonvalvular atrial fibrillation (AF) has indications for therapy with anticoagulants which DOAC should be preferred? What are benefits for a patient with ischemic heart disease and AF when definite NOAC is chosen and what are risks inherent of this choice? Answers to such questions are given in this paper.

Наиболее распространенной аритмией, с которой врач сталкивается в клинической практике, является фибрилляция предсердий (ФП). Известно, что ФП ассоциируется с пятикратным увеличением риска развития инсульта, трехкратным – сердечной недостаточности, двукратным – деменции и смерти [1–3]. Согласно данным статистики, распространенность ФП в общей популяции достигает 2% [4]. В частности, от 2,7 до 6,1 млн взрослых американцев страдают ФП. В странах Европы число больных с ФП превышает 6 млн. Ожидается, что в связи со старением населения в течение последующих 25 лет эти показатели увеличатся в 2 раза [1, 4].

Значительную роль в развитии ФП играют сопутствующие болезни сердца (ишемическая болезнь сердца – ИБС, пороки сердца, кардиомиопатии) и экстракардиальная патология (сахарный диабет, болезни щитовид-

ной железы) [1]. ИБС страдают, по крайней мере, 20% больных с ФП [1]. При этом неясно, способствует ли неосложненная ИБС возникновению ФП (за счет ишемии миокарда), и как ФП взаимодействует с коронарной перфузией. Вероятнее всего, ИБС является маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом, а не специфическим фактором, предрасполагающим к развитию ФП.

Общеизвестно, что у пациентов с ФП наблюдается высокий риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В последние годы для оценки риска развития инсульта при ФП наиболее широко используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Чем выше оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, тем выше риск развития инсульта, и наоборот. В 2010 г. использование шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для оценки риска развития инсульта

при ФП было включено в рекомендации Европейского общества кардиологов [5]. Информативность шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc подтверждена в нескольких клинических исследованиях, среди которых особо следует отметить недавнее большое исследование, включившее данные по 73 538 пациентам с ФП, которые не получали антикоагулянтную терапию [6]. Частота развития инсультов, связанных с аритмией, в общей когорте причин инсультов составляет от 7 до 37% и заметно повышается в пожилом возрасте. У каждого четвертого пациента с мерцательной аритмией выявляются признаки перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

### Выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском развития ТЭО и сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

Не следует забывать, что пациенты с ФП, помимо высокого риска ТЭО, имеют и высокий риск развития ССО, что продемонстрировано в исследовании REGARDS, которое включало 30 тыс. пациентов с ФП и без нее. По результатам исследования, у пациентов с ФП риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в 2 раза выше, чем у пациентов без ФП [7, 8]. По данным других источников, у пациентов с ФП риск развития ИМ выше на 0,5–4% в год [9].

В 2016 г. D. Pastori и соавт. на основании проспективного наблюдательного когортного исследования, которое включало около 2000 пациентов с неклапанной ФП, разработали шкалу 2МАСЕ для оценки риска развития тяжелых коронарных осложнений у больных с ФП (табл. 1) [10]. Шкала включает такие показатели, как наличие метаболического синдрома, возраст  $\geq 75$  лет, наличие в анамнезе ИМ или реваскуляризации миокарда, застойной сердечной недостаточности при фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $\leq 40\%$ , а также ТЭО.

**Таблица 1. Шкала 2МАСЕ для оценки риска развития осложнений ССЗ у больных с ФП**

Аббревиатура	Показатель	Оценка, баллы
2М	Наличие в анамнезе перенесенного ИМ или реваскуляризации миокарда	1
	<b>Метаболический синдром</b>	2
А	Возраст $\geq 75$ лет	2
С	Застойная сердечная недостаточность (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ )	1
Е	ТЭО в анамнезе	1

Здесь и в табл. 2: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ТЭО – тромботические осложнения.

При оценке по шкале 3 балла и более можно констатировать высокий риск развития коронарных осложнений. Риск развития тяжелых ССО возрастал почти в 4 раза по сравнению с таковым при более низкой оценке (относительный риск (ОР) 3,92 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 2,41 до 6,40;  $p < 0,001$ ). Таким образом, использование такой простой шкалы позволяет проводить стратификацию риска развития ССО у больных с ФП.

Следует отметить, что созданные ранее шкалы для оценки риска развития ССО были разработаны для более молодых кардиологических пациентов без ФП. Данная шкала является уникальной для оценки дополнительных рисков именно у пациентов с ФП и позволяет оценить возможные ССО у пациентов с коморбидной патологией.

Проблеме ФП посвящено огромное количество исследований, на базе которых построены современные клинические руководства в данной области [11–13]. Подобные рекомендации ежедневно помогают врачу в выборе адекватной тактики ведения конкретного пациента.

Согласно рекомендациям, в основе помощи пациентам с ФП лежит 4 принципа: контроль ритма сердца, контроль частоты желудочковых сокращений, антикоагулянтная терапия и коррекция модифицируемых факторов риска развития ФП. Независимо от того, какая выбрана тактика лечения, всем пациентам с ФП при высоком риске развития ТЭО показана терапия антикоагулянтами.

С целью снижения риска развития ТЭО наряду с варфарином активно применяются прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), такие как ривароксабан, дабигатран и апиксабан.

В исследование ROCKET AF были включены пациенты с высоким риском развития инсульта (средняя оценка по шкале CHADS<sub>2</sub> 3,5 балла) и наибольшим количеством факторов риска развития коронарных осложнений (рис. 1 по [14]), что представляет особый интерес для анализа полученных данных. В исследование включены 2468 пациентов с ИМ в анамнезе: в группе ривароксабана 1182 (16,6%) пациентов, в группе варфарина 1286 (18%) [14]. По результатам подгруппового исследования ROCKET AF у пациентов с ИМ в анамнезе в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина отмечалась тенденция к снижению на 14% частоты развития таких ССО, как смерть, ИМ и нестабильная стенокардия (ОР 0,86; при 95% ДИ от 0,73 до 1,00;  $p = 0,0509$ ).

По результатам исследования RE-LY, спланированного для сравнения двух фиксированных доз дабигатрана с варфарином у пациентов с ФП (средняя оценка по шкале CHADS<sub>2</sub> 2,1 балла;  $n = 18\,113$ ), ежегодная частота развития ИМ (вторичная конечная точка исследования) в группе дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день была выше на 38% (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,00 до 1,91;

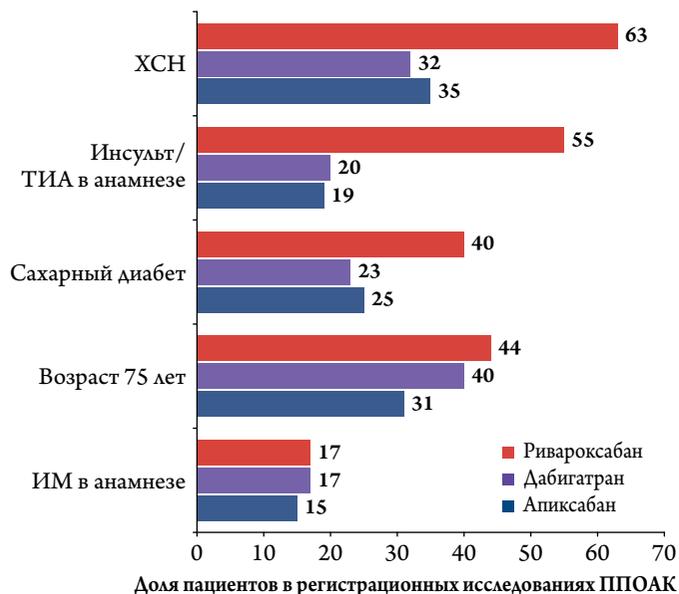


Рис. 1. ФР развития ССО у пациентов с ФП и доля пациентов в исследованиях ППОАК.

ФР – факторы риска; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака. Здесь и на рис. 2: ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ИМ – инфаркт миокарда.

$p=0,048$ ), чем в группе больных, принимавших варфарин. Ежегодная частота развития ИМ составила 0,53% в группе варфарина, 0,72% – в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ( $p=0,07$ ) и 0,74% в группе дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день ( $p=0,048$ ) [15].

После завершения исследования RE-LY по требованию Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США проведен ретроспективный анализ результатов, в который были включены дополнительные ССО, а именно бессимптомные ИМ. Хотя число случаев ИМ в группе дабигатрана оставалось численно выше даже после включения данных по бессимптомным ИМ, чем при лечении антагонистами витамина К (АВК), разница между группами утратила статистическую значимость [16, 17]. Однако споры продолжаются, а эти противоречивые результаты послужили основанием для проведения мета-анализов с целью сравнения частоты развития ИМ у больных, получавших АВК и ППОАК.

При объединении данных 7 рандомизированных контролируемых исследований у более 30 000 пациентов вновь было показано, что лечение дабигатраном ассоциируется с увеличением риска развития ИМ или острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с контролем. Ежегодная частота развития ИМ составила 1,19% в группе дабигатрана и 0,79% у больных, получавших варфарин, эноксапарин или плацебо ( $p=0,03$ ) [18]. Риск остался повышенным даже после включения в мета-

анализ пересмотренных результатов исследования RE-LY [19] и исключения краткосрочных исследований. Результаты второго мета-анализа, в котором оценивался риск развития ИМ при лечении пероральными прямыми ингибиторами тромбина или варфарином, подтвердили ассоциацию между прямым ингибированием тромбина и риском развития ИМ [20].

Остается неизвестным, почему ингибирование фактора II ассоциировалось с относительным увеличением частоты ИМ по сравнению с варфарином. Этот эффект может быть следствием прямого ингибирования образования тромбина, так как он отсутствовал при лечении ингибиторами Ха фактора. В первичной публикации исследователи RE-LY предположили, что дабигатран не обладает защитной активностью в отношении коронарных ишемических осложнений, которая ранее была показана при лечении варфарином [21]. Однако, по мнению авторов мета-анализа, отмеченный эффект характерен именно для прямых ингибиторов тромбина, так как сходные данные не были получены при лечении ингибиторами Ха фактора. Авторы высказали предположение, что прямые ингибиторы тромбина обладают нежелательными свойствами, которые могут влиять на развитие атеросклероза или исходов, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов [18].

По результатам крупного мета-анализа (28 рандомизированных клинических исследований,  $n=138\,948$ ) препаратов ксимелагатран (6 исследований), дабигатран (9 исследований), ривароксабан (7 исследований) и апиксабан (7 исследований), опубликованного К.-Н. Мак в 2012 г., с учетом вновь идентифицированных данных исследования RE-LY, также было подтверждено повышение риска развития коронарных осложнений по сравнению с контролем у пациентов, принимавших дабигатран (рис. 2) [22].

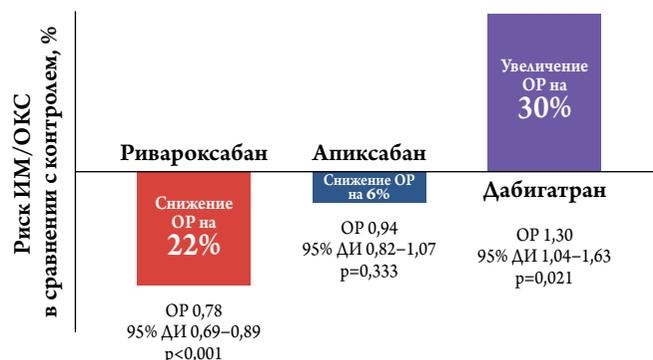


Рис. 2. Результаты мета-анализа по оценке риска развития ИМ/ОКС на фоне терапии ППОАК.

Здесь и на рис. 3–5: ОП – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ОКС – острый коронарный синдром.

Риск развития ИМ/ОКС был выше для дабигатрана, но ниже для ривароксабана. Аписабан продемонстрировал несущественную, статистически незначимую, более низкую вероятность развития ИМ/ОКС (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,82 до 1,07;  $p=0,333$ ). Дабигатран: статистически значимое повышение риска на 30% (ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,04 до 1,63;  $p=0,021$ ). Ривароксабан: статистически значимое снижение риска на 22% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,89;  $p<0,001$ ).

Аналогичные данные по влиянию дабигатрана на риск развития ИМ/ОКС были получены также при мета-анализе, опубликованном в 2015 г. А. Торнуос и соавт. [23]. Это крупный мета-анализ 12 проспективных рандомизированных клинических исследований ( $n=100\,524$ ) препаратов дабигатран, ривароксабан, аписабан и эдоксабан (препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории России) по сравнению с варфарином. По данным мета-анализа, риск развития ИМ на фоне терапии дабигатраном по сравнению с АВК, ривароксабаном, аписабаном и эдоксабаном был выше: риск развития ИМ – ривароксабан по сравнению с дабигатраном (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,38 до 0,82, терапия ривароксабаном снижает риск развития коронарных осложнений на 44% по сравнению с дабигатраном); аписабан по сравнению с дабигатраном (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,40 до 0,88, снижение риска на 41% по сравнению с дабигатраном); варфарин по сравнению с дабигатраном (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,49 до 0,87, снижение риска на 34% по сравнению с дабигатраном); эдоксабан по сравнению с дабигатраном (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,50 до 1,0, снижение риска на 29% по сравнению с дабигатраном). Возможность быть препаратом первого выбора с точки зрения снижения риска развития ИМ/ОКС составила 53,5% для ривароксабана, 33,8% для аписабана, 2% для эдоксабана, 1,2% для АВК, 0,007% для дабигатрана.

По данным рандомизированных клинических исследований и результатов многочисленных мета-анализов, терапия аписабаном не приводит к повышению или снижению риска развития ИМ и сопоставима с варфарином. И только при приеме ривароксабана во всех указанных мета-анализах значимо снижался риск развития ИМ/ОКС.

Данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях и мета-анализах, имеют более высокий уровень доказательности, чем результаты пострегистрационных наблюдательных исследований. Таким образом, выбор определенного перорального антикоагулянта должен быть взвешенным, продуманным и основан на результатах с высоким уровнем доказательности.

### Тактика ведения пациентов с синусовым ритмом после перенесенного ИМ

Помимо того, что ривароксабан снижает риск развития ССО у пациентов с ФП, его эффективность была доказана и при применении у пациентов с синусовым ритмом и ОКС. Это продемонстрировано в исследовании ATLAS ACS-2-TIMI-51 – рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании ( $n=7\,817$ ), целью которого являлось определение эффективности снижения ривароксабаном сердечно-сосудистой смертности, риска развития ИМ или инсульта у пациентов с ОКС по сравнению с теми, кто получает только стандартную антитромбоцитарную терапию [24]. После стабилизации состояния (через 1–7 дней) 7 817 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST были рандомизированы в группы лечения ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день, ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо (табл. 2).

Результаты представлены как кривые Каплана–Мейера для частоты исходов в течение 2 лет, прово-

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование ATLAS ACS-2-TIMI-51

Характеристика	Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки (n=5174)	Ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки (n=5 176)	Плацебо (n=5 176)
Возраст, среднее значение (стандартное отклонение), годы	62 (9)	62 (9)	62 (9)
Мужской пол, %	75	74	75
Масса тела, среднее значение, кг	78	78	78
Клиренс креатинина, мл/мин	85	85	86
<b>Анамнез, %:</b>			
• предшествовавшие ИМ	26	27	27
• артериальная гипертензия	67	68	68
• сахарный диабет	32	32	32
<b>Первичный диагноз, %:</b>			
• ИМ с подъемом сегмента ST	50	50	51
• ИМ без подъема сегмента ST	26	26	26
• нестабильная стенокардия	24	24	24
АКШ или ЧКВ	61	60	60

АКШ – аортокоронарное шунтирование; здесь и в табл. 3: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

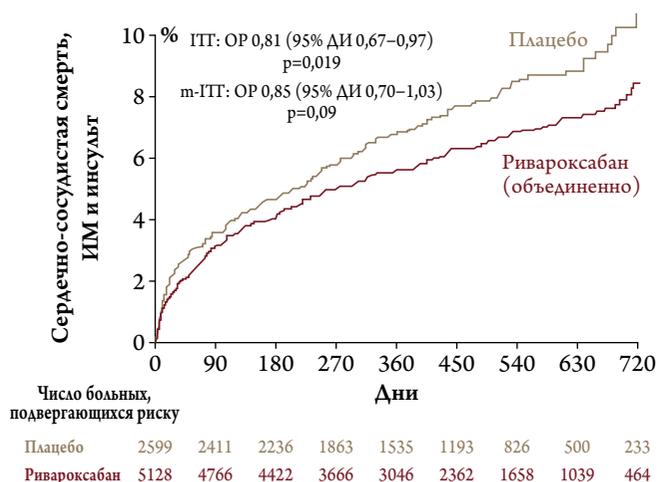


Рис. 3. Частота первичной конечной точки оценки эффективности терапии.

Здесь и на рис. 4, 5: ИТГ – анализ в соответствии с назначенным лечением; m-ИТГ – модифицированный ИТГ.

дился анализ в соответствии с назначенным лечением (intention to treat – ИТГ) и модифицированный анализ в соответствии с назначенным лечением (m-ИТГ). У больных ИМ с подъемом сегмента ST ривароксабан по сравнению с плацебо снизил частоту первичной конечной точки, включавшей смерть от ССЗ, ИМ и инсульт: ИТГ – 8,4% по сравнению с 10,6% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,67 до 0,97; p=0,019); m-ИТГ – 8,3% по сравнению с 9,7% (ОР 0,85 при 95% ДИ 0,70 до 1,03; p=0,09) (рис. 3). Это снижение выявлялось через 30 дней (ИТГ и m-ИТГ – 1,7% по сравнению с 2,3%; p=0,042) (рис. 4) и было очевидным при анализе исходов, произошедших в период, когда пациенты получали фоновую двухкомпонентную антиагрегантную терапию – ДААТ (ИТГ – 7,9% по сравнению с 11,9%; p=0,010; m-ИТГ – 7,7% по сравнению с 10,1%; p=0,061) (рис. 5). Доза ривароксабана 2,5 мг снижала сердечно-сосудистую смертность (ИТГ – 2,5% по сравнению с 4,2%; p=0,006; m-ИТГ – 2,2% по сравнению с 3,9%; p=0,006), но такого эффекта не выявлено при лечении ривароксабаном в дозе 5 мг.

Таким образом, по сравнению с плацебо ривароксабан (2,5 мг или 5 мг 2 раза в сутки) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или АСК и тиенопиридином значительно снижает совокупный показатель смерти от ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта; эффективен при всех формах ОКС (ИМ, нестабильная стенокардия); в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки существенно снижает частоту смерти как от ССЗ, так и от всех причин более чем на 30%; не повышает частоту фатальных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний; имеет сходный с плацебо профиль безопасности (при оценке не относящихся к кровотечениям показателей).

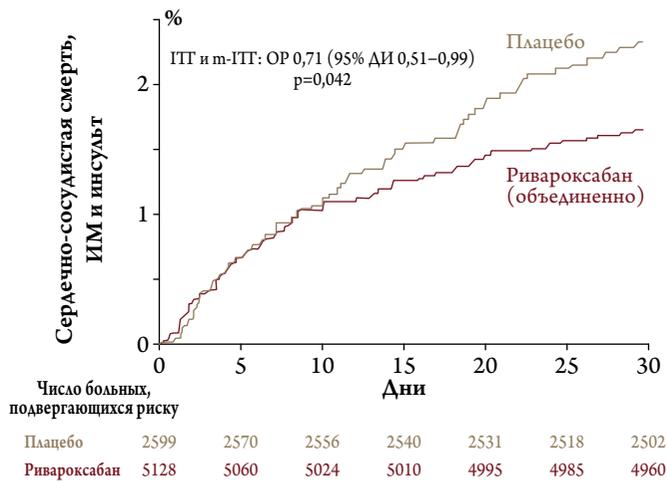


Рис. 4. Частота первичной конечной точки оценки эффективности терапии в течение 30 дней.

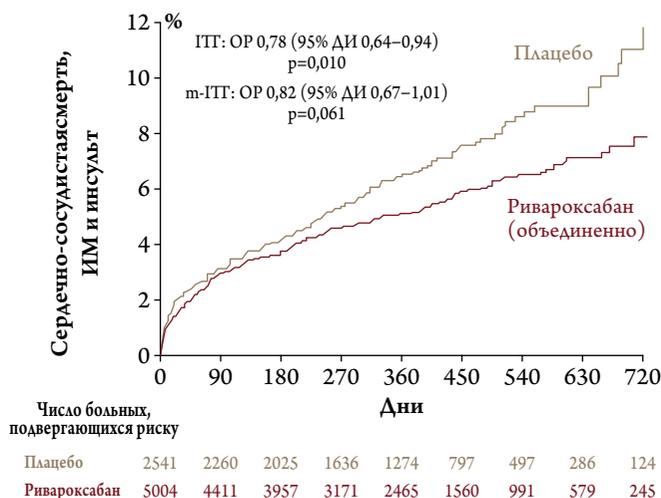


Рис. 5. Частота первичной конечной точки оценки эффективности терапии в течение более чем 30 дней.

Напомним, что ривароксабан является единственным пероральным антикоагулянтом, у которого зарегистрировано показание по профилактике смерти вследствие ССЗ и ИМ у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или с АСК и тиенопиридинами (клопидогрел или тиклопидин) [24].

Что касается применения дабигатрана и апиксабана в сочетании с ДААТ у пациентов с ОКС, то завершено исследование II фазы дабигатрана; при этом выявлена тенденция к увеличению частоты развития ИМ и дозозависимому повышению риска кровотечений [25]. Исследование III фазы апиксабана досрочно прекращено вследствие чрезмерного увеличения частоты клинически значимых кровотечений и недостоверного снижения частоты развития ишемических осложнений у пациентов с ОКС [26].

## Тактика ведения пациентов с ФП после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с установкой стента

По статистике, у 20–45% пациентов с ФП возникает необходимость проведения ЧКВ. Реальная частота выполнения ЧКВ у пациентов с ФП составляет приблизительно 1% в год. При определении тактики лечения больных с ФП, которым имплантируют стенты, следует добиваться уравнивания риска развития тромбоза стента и ишемического инсульта с риском развития кровотечений. Распространенная тактика, которая подтверждается в клинических рекомендациях, состоит в применении трехкомпонентной терапии, что связано с повышенным риском кровотечений. В связи с важностью проблемы поиска оптимальных схем антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с ФП и ЧКВ было проведено исследование препарата ривароксабан PIONEER AF-PCI [27].

Это открытое рандомизированное исследование фазы IIIb, предназначенное для оценки безопасности двух стратегий лечения ривароксабаном в сочетании с антиагрегантами по сравнению с комбинацией АВК и антиагрегантами после ЧКВ со стентированием у пациентов с неклапанной ФП. В исследование PIONEER AF-PCI вошли 2 124 пациента в 26 различных странах по всему миру. Рандомизация проходила через 72 ч после удаления интродьюсера при уровне международного нормализованного отношения (МНО) 2,5 и ниже. Перед рандомизацией лечащие врачи определяли предполагаемую длительность трехкомпонентной терапии (1, 6 или 12 мес), а также решали, какой ингибитор P2Y<sub>12</sub> они собираются использовать.

Первая стратегия, которая ранее была изучена в исследовании WOEST, включала назначение низкой дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) и одного из ингибиторов P2Y<sub>12</sub> на выбор лечащего врача. Возможные варианты включали препараты клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки, тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки или прасугрел 10 мг 2 раза в сутки. Эта терапия назначалась на 12 мес (1-я группа).

Вторая стратегия ранее изучалась в исследовании ATLAS ACS-2-TIMI-51. Она предполагала использование очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с ДААТ, т.е. низкой дозой АСК и теми же дозами клопидогрела, тикагрелора или прасугрела, как и в первой схеме. Аналогичным образом лечащий врач выбирал конкретный ингибитор P2Y<sub>12</sub> и предполагаемую длительность трехкомпонентной терапии для конкретного пациента – 1, 6 или 12 мес (2-я группа).

Эти две схемы сравнивались с комбинацией терапии варфарином с поддержанием целевого МНО 2,0–3,0 и ДААТ, включающей малые дозы АСК и один из перечисленных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> на 1, 6 или 12 мес (3-я группа).

Первичной конечной точкой безопасности были клинически значимые кровотечения, определяемые как комбинация больших или малых кровотечений в соответствии с критериями ТИМІ или кровотечений с необходимостью медицинской помощи. Вторичной конечной точкой была комбинация смертности от ССО, частоты развития ИМ и инсульта (ишемического, геморрагического или неопределенного генеза). В большинстве случаев лечащие врачи выбирали планируемую продолжительность трехкомпонентной терапии 12 мес; кроме того, у 95% пациентов в качестве ингибитора P2Y<sub>12</sub> был выбран клопидогрел.

Исследование PIONEER AF-PCI показало, что риск клинически значимого кровотечения был на 41% ниже в группе пациентов, применявших ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки в сочетании с клопидогрелом, по сравнению с терапией АВК в комбинации с ДААТ (16,8% по сравнению с 26,7%; ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,47 до 0,76; p<0,001) на протяжении 12 мес. При приеме ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ДААТ отмечалось снижение частоты клинически значимых кровотечений на 37% по сравнению с АВК+ДААТ (относительное снижение риска, что также статистически значимо: 18% по сравнению с 26,7%; ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,50 до 0,80; p<0,001). Наблюдалась сходная частота для конечной точки эффективности во всех трех группах исследования (смерть от ССО, ИМ, инсульта и тромбоза стента), однако масштаб исследования ранее не позволял выявить статистическую значимость в отношении эффективности.

Дополнительно был проведен отдельный анализ в подгруппах исследования PIONEER AF-PCI, который показал, что оба режима терапии ривароксабаном приводят к статистически значимому снижению смертности от всех причин или повторной госпитализации из-за нежелательных явлений (кровотечений, ССО и др.) по сравнению со стратегией с использованием АВК. Риск смерти от всех причин или повторной госпитализации составлял 34,9% в группе ривароксабана по 15 мг 1 раз в сутки (p=0,008) и 31,9% в группе ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки (p=0,002) по сравнению с 41,9% в группе АВК. В отношении повторной госпитализации в обеих группах лечения ривароксабаном частота госпитализации по всем причинам была статистически значимо ниже и составляла 34,1% в группе ривароксабана по 15 мг 1 раз в сутки (p=0,005) и 31,2% в группе ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки (p=0,001) по сравнению с 41,5% в группе АВК.

Препарат ривароксабан был первым из класса ППОАК, для которого доказана безопасность применения в составе трехкомпонентной терапии с ингибитором P2Y<sub>12</sub> для пациентов с ФП после ЧКВ с установкой стента. Несмотря на то что исследование не было спланирова-

но для оценки различий по конечным точкам эффективности, обе схемы применения ривароксабана продемонстрировали сопоставимую эффективность по сравнению со стандартной терапией (АВК + ДААТ).

Исследование PIONEER AF-PCI вносит также существенный вклад в продолжающееся исследование ривароксабана, которое к моменту завершения будет включать более 275 000 пациентов.

Для сравнения с данными исследования PIONEER AF-PCI приведем результаты исследования RE-DUAL PCI, в котором изучалось применение антиагрегантов в сочетании с дабигатраном (дозы 110 и 150 мг) после ЧКВ с установкой стента у пациентов с ФП [28].

RE-DUAL PCI – проспективное открытое многоцентровое рандомизированное исследование препарата дабигатран со слепой оценкой конечных точек, с участием 2725 пациентов с неклапанной ФП после ЧКВ с установкой стента. Результаты исследования RE-DUAL PCI были представлены на конгрессе Европейского кардиологического общества (ESC, 2017) и опубликованы в журнале NEJM в конце августа 2017 г.

В исследовании RE-DUAL PCI оценивали безопасность и эффективность двух режимов двухкомпонентной терапии с применением дабигатрана и трехкомпонентной терапии с использованием варфарина. Пациенты в соотношении 1:1:1 были рандомизированы в 3 группы:

1. 110 мг дабигатрана 2 раза в день в комбинации с ингибитором P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел или тикагрелор);
2. 150 мг дабигатрана 2 раза в день в комбинации с ингибитором P2Y<sub>2</sub> (клопидогрел или тикагрелор);
3. Стандартная трехкомпонентная терапия – варфарин (МНО 2,0–3,0) вместе с ингибитором P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел или тикагрелор) и АСК.

Первичной конечной точкой в исследовании было время до первого большого или клинически значимого небольшого кровотечения. Основная вторичная конечная точка – комбинированная конечная точка, включающая смерть, ТЭО (ИМ, инсульт, системная эмболия) или незапланированную реваскуляризацию.

## Результаты исследования RE-DUAL PCI

### Первичная конечная точка

Риск больших и небольших клинически значимых кровотечений статистически значимо снижался у пациентов, получавших дабигатран (обе дозы), по сравнению с таковым в группе комбинированной терапии с варфарином:

- двухкомпонентная терапия с дабигатраном 110 мг – 151 (15,4%) случаев по сравнению с трехкомпонентной терапией с варфарином – 264 (26,9%) случаев (отношение рисков 0,52 при 95% ДИ от 0,42 до 0,63;  $p < 0,001$ );
- двухкомпонентная терапия с дабигатраном 150 мг – 154 (20,2%) случаев по сравнению с трехкомпонентной

терапией с варфарином – 196 (25,7%) случаев (отношение рисков 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88;  $p < 0,001$ ).

### Вторичная конечная точка

Двухкомпонентная терапия с дабигатраном (обе дозы вместе) имела сопоставимую эффективность с трехкомпонентной терапией с варфарином в отношении комбинированной вторичной конечной точки (ТЭО, смерть или незапланированная реваскуляризация), но обе группы дабигатрана с разными дозами (110 мг и 150 мг) были объединены для анализа частоты развития ТЭО и поэтому нельзя утверждать, что двухкомпонентная терапия с каждой из доз дабигатрана по отдельности не менее эффективна, чем трехкомпонентная терапия с варфарином. При этом полученные результаты не могут быть полностью экстраполированы на клиническую практику при назначении 110 мг или 150 мг отдельно для конкретного пациента. Кроме того, в группе двухкомпонентной терапии с дабигатраном в дозе 110 мг вызывает опасение тенденция к увеличению частоты развития ТЭО.

Различия в группах статистически незначимы по каждому из исходов по отдельности (ИМ, инсульт, тромбоз стента, незапланированная реваскуляризация, смерть), но по каждому из этих исходов обращает внимание численное увеличение исходов в группе дабигатрана 110 мг:

- увеличение риска развития ТЭО или смерти на 30% [дабигатран 110 мг – 108 случаев (11%) по сравнению с трехкомпонентной терапией – 83 (8,5%) случая (ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,98 до 1,73)];
- увеличение риска развития ИМ на 51% (аналогично исследованию RE-LY и данных мета-анализов по увеличению риска развития ССО при терапии дабигатраном);
- увеличение риска тромбозов стента на 86% [дабигатран – 15 (1,5%) случаев по сравнению с трехкомпонентной терапией – 8 случаев (ОР 1,86, 95% ДИ 0,79–4,40)].

Результаты исследования RE-DUAL PCI дополняют результаты исследования PIONEER AF-PCI и подтверждают безопасность применения ППОАК в комбинации с антиагрегантом у пациентов с ФП после ЧКВ с установкой стента. Обращает внимание, что в группе двухкомпонентной терапии с дабигатраном в дозе 110 мг существует тенденция к увеличению частоты развития ТЭО (инсульт, ИМ, тромбоз стента). Этот факт имеет большое значение, если следовать новым рекомендациям ESC 2017 г., в которых рекомендовано применять ППОАК в комбинации с АСК и/или клопидогрелом (в рамках ДААТ у пациентов с ИБС, которым необходима антикоагулянтная терапия) в наименьшей изученной дозе при ФП.

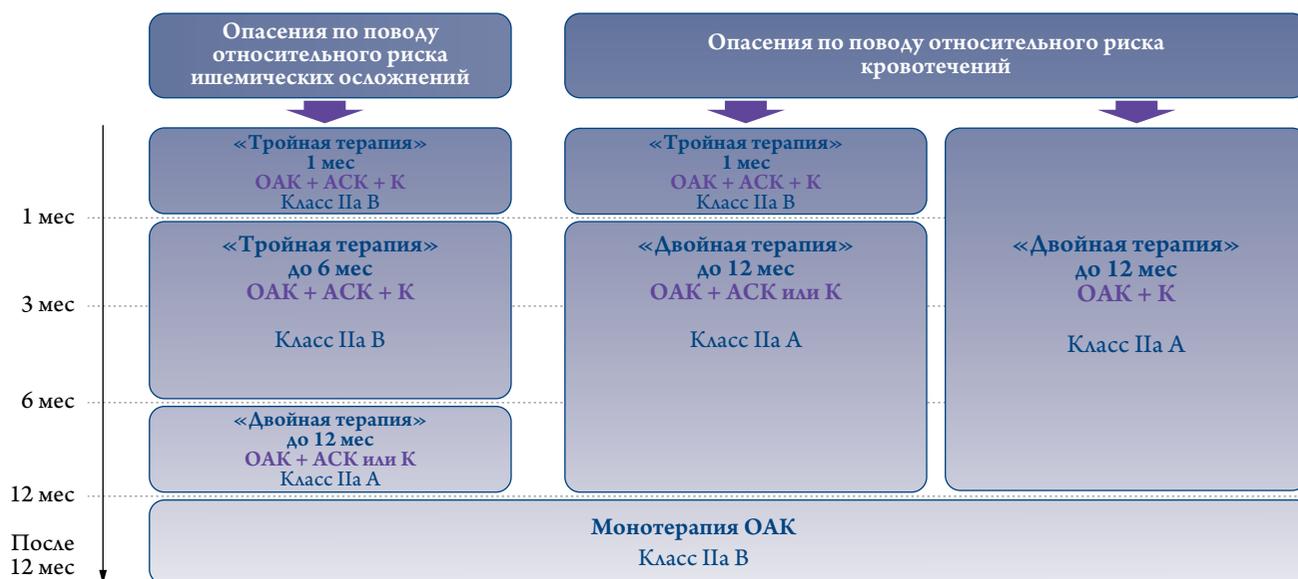


Рис. 6. Алгоритм назначения ДААТ и прямых пероральных антикоагулянтов пациентам с ИБС.

ДААТ – двухкомпонентная антиагрегантная терапия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОАК – пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; К – клопидогрел.

### Алгоритм назначения ДААТ и ППОАК пациентам с ИБС согласно рекомендациям ESC от 2017 г.

В августе 2017 г. на ежегодном конгрессе ESC впервые было представлено специальное обновление позиции ESC по ДААТ при ИБС.

В новом документе ESC рекомендуется использовать прогностические модели для оценки риска кровотечений на фоне ДААТ, а также придерживаться индивидуализированного подхода, основанного на риске развития ишемических и геморрагических осложнений в каждом конкретном случае. Добавление ДААТ к пероральным антикоагулянтам приводит к увеличению риска развития геморрагических осложнений. Поэтому у таких пациентов необходимо тщательно проанализировать необходимость антикоагуляции и продолжать лечение только при наличии убедительных показаний, например, ФП, механических протезов клапанов сердца или недавно перенесенного тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. В зависимости от соотношения риска развития ишемических и геморрагических осложнений либо не следует назначать после выписки

пациента из стационара трехкомпонентную терапию (ДААТ + пероральный антикоагулянт), либо ее длительность не должна превышать 6 мес (рис. 6).

В последних обновлениях Европейских рекомендаций появилась возможность назначать пациентам «двойную терапию» прямыми пероральными антикоагулянтами в комбинации с клопидогрелом до 12 мес с последующим переводом на монотерапию ППОАК.

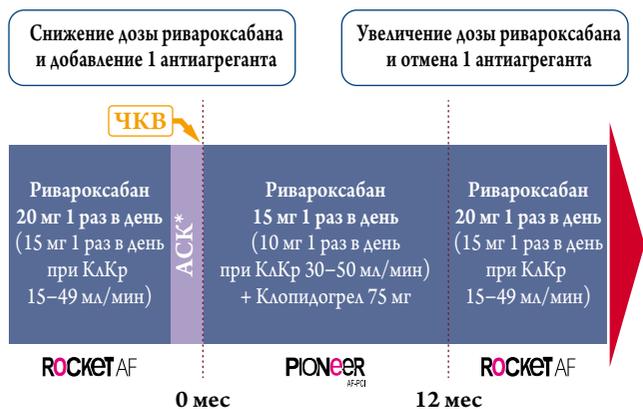
Что касается выбора конкретного ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub>, то клопидогрел должен использоваться по умолчанию при проведении ЧКВ пациентам со стабильной ИБС, лицам с показаниями к приему ППОАК, а также пациентам с ОКС, у которых имеются противопоказания к использованию тикагрелора или прасугрела. Напротив, у пациентов с ОКС в отсутствие противопоказаний по умолчанию должны использоваться тикагрелор или прасугрел. Решение о том, когда должен начинаться прием ингибитора P2Y<sub>12</sub>, зависит как от конкретного препарата, так и от клинической ситуации (стабильная ИБС или ОКС) [29].

Кроме того, в обновленных рекомендациях ESC 2017 по ведению пациентов с ИБС указана возмож-

Таблица 3. Рекомендации ESC 2017 по ведению пациентов с ИБС, которым показана антикоагулянтная терапия после ЧКВ

Рекомендации ESC 2017 по ведению пациентов с ИБС, которым показана антикоагулянтная терапия после ЧКВ	Класс	Уровень
Применение ППОАК в комбинации с АСК и/или клопидогрелом (в рамках ДААТ у пациентов с ИБС, которым необходима антикоагулянтная терапия) в наименьшей изученной дозе при ФП	IIa	C
При применении ривароксабана в комбинации с АСК и/или клопидогрелом, ривароксабан 15 мг может использоваться вместо ривароксабана 20 мг	IIb	B

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДААТ – двухкомпонентная антиагрегантная терапия; ФП – фибрилляция предсердий.



\* – в добавление к обычной периоперационной терапии при ЧКВ

**Рис. 7. Алгоритм ведения пациента с ФП после ЧКВ со стентированием согласно зарегистрированной инструкции в странах Европейского союза.**

КлКр – клиренс креатинина.

ность применения ППОАК в комбинации с АСК и/или клопидогрелом (в рамках ДААТ у пациентов с ИБС, которым показана антикоагулянтная терапия после ЧКВ) в наименьшей изученной дозе при ФП.

Отдельно указаны класс и уровень доказательности данных для применения ривароксабана в комбинации с АСК и/или клопидогрелом в дозе 15 мг вместо 20 мг (табл. 3). Эти данные включены в рекомендации по результатам международного многоцентрового открытого рандомизированного исследования PIONEER AF-PCI.

Препарат ривароксабан зарегистрирован в странах Европейского союза в августе 2017 г. в дозе 15 мг 1 раз в день в комбинации с ингибитором P2Y<sub>12</sub> для терапии пациентов с неклапанной ФП после ЧКВ с установкой стента. В РФ регистрация ривароксабана по данному показанию планируется в 2018 г.

**Сведения об авторах:**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва

Беленков Ю. Н. – д. м. н., проф., акад. РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета

Шакарьянц Г. А. – к. м. н., ассистент кафедры.

Хабарова Н. В. – к. м. н., ассистент кафедры.

E-mail: shakaryants@bk.ru

**Information about the author:**

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Gayane A. Shakaryants – PhD.

E-mail: shakaryants@bk.ru

С учетом всего изложенного считаем необходимым представить современный алгоритм ведения пациента с ФП после ЧКВ со стентированием на примере препарата ривароксабан согласно зарегистрированной инструкции в странах Европейского союза (рис. 7): пациентам с ФП после ЧКВ с установкой стента рекомендуется принимать препарат ривароксабан в уменьшенной дозе 15 мг 1 раз в сутки (или 10 мг 1 раз в сутки для пациентов со средней степенью нарушения функции почек: клиренс креатинина 50–30 мл/мин) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y<sub>12</sub>. Рекомендуется продолжать эту схему терапии в течение максимум 12 мес после ЧКВ с установкой стента. Через 12 мес следует прекратить прием ингибитора рецептора P2Y<sub>12</sub> и продолжить монотерапию ривароксабаном с использованием стандартных дозировок для пациентов с ФП.

**Заключение**

Таким образом, по результатам представленного обзора по прямым пероральным антикоагулянтам мы можем четко ответить на поставленные в начале статьи вопросы. Если пациенту с неклапанной фибрилляцией предсердий показана антикоагулянтная терапия, то предпочтение следует отдать ривароксабану, так как у этого препарата самая большая доказательная база по эффективности и безопасности применения у больных ишемической болезнью сердца как при фибрилляции предсердий, так и с синусовым ритмом. Ривароксабан является первым прямым пероральным антикоагулянтом, который в рандомизированном клиническом исследовании по сравнению с антагонистами витамина К статистически значимо снижал риск кровотечений при сопоставимой эффективности у пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства с установкой стента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
2. Turakhia M., Solomon M. D., Jhaveri M. et al. Burden, timing, and relationship of cardiovascular hospitalization to mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am Heart J* 2013;166:573–580.
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
4. Kakkar A. K., Mueller I., Bassand J.-P. et al. Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. *PLOS ONE* 2013;8 (5):e63479.
5. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31 (19):2369–2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
6. Olesen J. B., Lip G. Y., Hansen M. L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342: d124. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>.
7. Soliman E. Z., Safford M. M., Muntner P. et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013;174 (1):107–114. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11912.
8. Soliman E. Z., Lopez F., O'Neal W. T. et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2016;131 (21):1843–1850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145.
9. Polimeni L., Perri L., Saliola M. et al. The risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation: an unresolved issue. *Intern Emerg Med* 2010; 5 (2):91–94. doi:10.1007/s11739-010-0352-2.
10. Pastori D., Farcomeni A., Poli D. et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med* 2016;11:199–204. DOI 10.1007/s11739-015-1326-1.
11. Fox K. A., Eagle K. A., Gore J. M. et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE. *Heart* 2010;96:1095–1101.
12. Healey J., Oldgren J., Parekh A. et al. Global variations in the 1-year rates of death and stroke in 15,432 patients presenting to the emergency department with atrial fibrillation in 47 countries: The RE-LY AF Registry; 2012; Munich, Germany.
13. Piccini J. P., Holmes D. N., Ollis D. M. et al. Patterns of atrial fibrillation and treatment strategies vary according to provider specialty across community practice settings: findings from the ORBIT-AF Registry. *Circulation* 2011;124: A16415.
14. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
15. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
16. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
17. Hohnloser S. H., Oldgren J., Yang S. et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY Trial. *Circulation* 2012;125:669–676.
18. Uchino K., Hernandez A. V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172 (5):397–402.
19. Turpie A. G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238–1247.
20. Artang R., Rome E., Nielsen J. D., Vidaillet H. J. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol* 2013;112:1973–1979.
21. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–974.
22. Mak K.-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012;2: e001592.
23. Tornyoos A., Kehl D., Ascenzo D. F., Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in cardiovascular diseases* 2016; 58: 483–494.
24. Mega J. L., Braunwald E., Murphy S. A. et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol* 2013;61 (18):1853–1859. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.066.
25. Oldgren J., Budaj A., Granger C. B. et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32 (22):2781–2789. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113. Epub 2011 May 7.
26. Alexander J. H., Lopes R. D., James S. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365 (8):699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819. Epub 2011 Jul 24.
27. Gibson M. C., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
28. Cannon C. P. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; doi:10.1056/NEJMoa1708454
29. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

Поступила 15.10.17 (Received 15.10.17)