

Обзоры литературы

© Е.В. Рузина, Е.З. Голухова, 2019

УДК 616.125-008.318+615.273.55

Е.В. Рузина, Е.З. Голухова

Обзор современных концепций тройной и двойной антитромбоцитарной терапии у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Рузина Евгения Владимировна, аспирант, врач-кардиолог,
orcid.org/0000-0003-0887-7088

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН,
заведующая отделением, и. о. директора,
orcid.org/0000-0002-6252-0322

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца в общей популяции. У 5–10% больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ИБС, имеется сопутствующая ФП, и, как следствие, им необходимо назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) в дополнение к антиагрегантной терапии. Последние несколько лет при ФП в качестве альтернативы всем известному антикоагулянту – антагонисту витамина К (варфарин) все чаще применяют новые ОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан), которые удачно прошли все клинические испытания, удобны в применении и не требуют не только контроля МНО, но и каких-либо других показателей коагулограммы. Однако применение новых ОАК совместно с антиагрегантными препаратами вызывает много вопросов и опасений, связанных с увеличением частоты геморрагических осложнений. В статье представлен обзор современных исследований с 2012 г. по настоящее время, посвященных изучению различных комбинаций и длительности приёма антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. На сегодняшний день вопрос назначения двойной и тройной антитромбоцитарной терапии у пациентов после острого коронарного синдрома/ЧКВ и ФП остается открытым с учетом высокого риска рецидива эмболических событий и особенно кровотечений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ишемическая болезнь сердца; антагонисты витамина К; новые оральные антикоагулянты; антиагрегантная терапия.

Для цитирования: Рузина Е.В., Голухова Е.З. Обзор современных концепций тройной и двойной антитромбоцитарной терапии у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*. 2019; 13 (4): 308–19. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-4-308-319

Для корреспонденции: Рузина Евгения Владимировна, E-mail: kukuruzinka2@yandex.ru

E.V. Ruzina, E.Z. Golukhova

Review of modern concepts of triple and double antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Evgeniya V. Ruzina, Postgraduate, Cardiologist,
orcid.org/0000-0003-0887-7088

Elena Z. Golukhova, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department, Acting Director, orcid.org/0000-0002-6252-0322

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder in the general population. 5–10% of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary artery disease have concomitant AF, and, as a result, the need for oral anticoagulants (OAC) in addition to antiplatelet therapy. Over the past few years, with atrial fibrillation, as a well-known anticoagulant – a vitamin K antagonist (warfarin), new OAC (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) has been increasingly used, which have successfully passed all clinical trials, are convenient in use and not only require INR control, but also any other indicators of the coagulogram. However, the use of new OAC in conjunction with antiplatelet drugs raises many questions and concerns about an increase in the frequency of hemorrhagic complications. The article provides an overview of modern studies from 2012 to the present, aimed at studying various combinations and the duration of taking antiplatelet and anticoagulant drugs. To date, the appointment of double and triple antithrombotic therapy in patients after acute coronary syndrome / PCI and AF continues to remain open, given the high risks of relapse of embolic events and, especially, bleeding.

Keywords: atrial fibrillation; coronary heart disease; vitamin K antagonists; new oral anticoagulants; antiplatelet therapy.

For citation: Ruzina E.V., Golukhova E.Z. Review of modern concepts of triple and double antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Creative Cardiology*. 2019; 13 (4): 308–19 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-4-308-319

For correspondence: Evgeniya V. Ruzina, E-mail: kukuruzinka2@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received December 2, 2019
Accepted December 10, 2019

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца в общей популяции. Почти 30% больных с ФП имеют сопутствующую патологию – ишемическую болезнь сердца (ИБС) в различных её проявлениях [1, 2]. Для стратификации риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП широко используется шкала CHA₂DS₂VASc: при оценке в 1 балл (за исключением больных женского пола, которые не имеют дополнительных факторов риска) целесообразность профилактики тромбоэмболических осложнений не столь очевидна, однако рекомендуется рассмотреть возможность назначения антитромботических препаратов; при оценке в 2 балла для мужчин и больше 2 баллов для женщин необходимо назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) для предупреждения риска тромбоэмболических осложнений, в частности ишемического инсульта [3, 4].

У 5–10% больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ИБС, имеется сопутствующая ФП, и, как следствие, им необходимо назначение ОАК [5]. Не стоит забывать о клинических ситуациях, в которых назначение тройной терапии (ОАК + антиаг-

реганты) обусловлено отнюдь не ФП, а наличием протезированных сердечных клапанов, тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза полости левого желудочка. Больным, которым показано назначение ОАК, при проведении ЧКВ необходимо добавить к терапии антиагрегантные препараты, что связано с высоким риском геморрагических осложнений [6–8].

В 2012 г. были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования WOEST (573 пациента), в котором сравнивали два режима терапии – тройную (варфарин + клопидогрел + аспирин) и двойную (варфарин + клопидогрел) антитромбоцитарную терапию [9]. В исследование включали пациентов с ФП (70%), механическими сердечными клапанами (10%), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), тромбозом полости левого желудочка, которым было выполнено ЧКВ в плановом либо экстренном порядке по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) (больные с ОКС составили 25–30% от общего числа включенных в исследование пациентов). Результаты исследования продемонстрировали преимущество двойной терапии варфарином и клопидогрелом над тройной терапией в отношении

достижения первичной конечной точки — геморрагических событий (19,5% против 44,9%; отношение шансов (ОШ) 0,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,50; $p < 0,001$) (рис. 1). Критериями «больших» кровотечений, принятыми в регистре больных с ФП GARFIELD [10], являлись явные кровотечения, сопровождающиеся хотя бы одним из следующих признаков:

- снижение гемоглобина хотя бы на 2 г/дл;
- потребность в гемотрансфузии более 2 доз крови;
- клинически значимая локализация кровотечения (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное);
- фатальное кровотечение.

Что касается достижения вторичной конечной точки эффективности (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, тромбоз стента), то значимых различий между группами с двойной и тройной антитромбоцитарной терапией получено не было (11,3% против 17,7%; $p = 0,025$) [9].

Однако эксперты считают, что исследование WOEST имело ряд недостатков: ма-

лое число исследуемых больных (573 человека), частота эпизодов «больших» кровотечений в двух группах была сопоставима, терапия ингибиторами протонной помпы проводилась у 34–39% больных, радиальный доступ использовался лишь в 25–27% случаев. Наконец, полученные результаты не могут быть экстраполированы на другие антиагреганты (тикагрелор, прасугрел) и новые оральные антикоагулянты (НОАК) (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Как известно, опасность кровотечения связана не только с потерей крови, но и необходимостью дальнейшей отмены (хоть и временной) антитромбоцитарной терапии, что, в свою очередь, может привести к тромбоэмболическим осложнениям, в частности тромбозу стента [11, 12]. Несмотря на очевидные недостатки и ограничения, WOEST, безусловно, положило начало дальнейшим крупным исследованиям, в основу которых легло определение оптимального баланса одновременного назначения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [13].

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования PIONEER AF-PCI, в котором впервые оценивалась безопасность

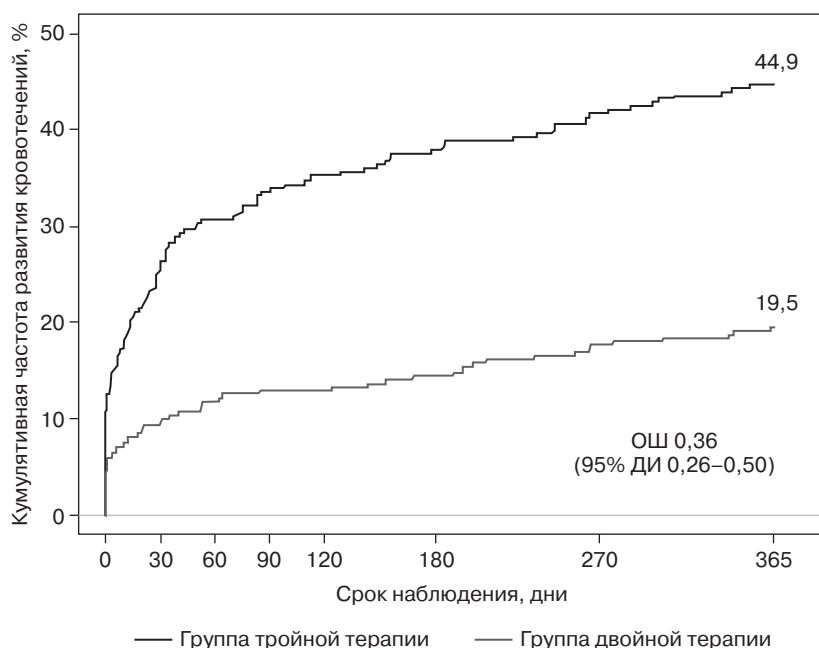


Рис. 1. Результаты исследования WOEST в отношении достижения первичной конечной точки — кровотечения. Период наблюдения 1 год [9]

стратегии применения НОАК (ривароксабана) в сравнении с варфарином [14]. Всего в исследование было включено 2124 больных, имевших в анамнезе различные формы неклапанной ФП (пароксизмальную, персистирующую, постоянную) и перенесших ЧКВ. Критериями исключения из исследования являлись: инсульт, транзиторная ишемическая атака в анамнезе, клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в течение 12 мес до рандомизации, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, снижение уровня гемоглобина менее 10 г/дл.

Рандомизация пациентов на три терапевтические группы проводилась в соотношении 1 : 1 : 1. Больные 1-й группы получали низкую дозу ривароксабана (15 мг 1 раз в день) + ингибитор P2Y₁₂ в течение 12 мес, больные 2-й группы получали очень низкую дозу ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) + двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) в течение 1, 6 или 12 мес, у пациентов 3-й группы проводилась стандартная терапия антагонистом витамина К + ДАТТ в течение 1, 6 или 12 мес.

В 1-й и 2-й группах было достоверно меньшее количество кровотечений по сравнению с группой варфарина (17,4% против 26,7%, ОШ 0,61, $p < 0,001$) (рис. 2). Также в группах приёма ривароксабана зафиксирована более низкая частота повторных госпитализаций (34,1% в группе 1 против 41,5% в группе 3, ОШ 0,77, $p = 0,05$; 31,2% в группе 2 против 41,5% в группе 3, ОШ 0,74, $p = 0,01$). Показатели смертности от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта были сопоставимы в трех группах (критерии Каплана–Мейера; 6,5% в 1-й группе, 5,6% во 2-й группе, 6,0% в 3-й группе; p для всех сравнений были незначимыми).

Таким образом, применение в PIONEER AF-PCI более низких доз ривароксабана связано со значимым снижением частоты кровотечений и повторных госпитализаций по сравнению с варфарином. Однако это исследование было подвергнуто критике за использование низких доз риварокса-

бана (2,5 мг дважды в день), которые не были одобрены для предотвращения тромбоемболических событий при ФП.

В ноябре 2017 г. на ежегодной научной сессии Американской ассоциации сердца (АНА 2017) в Калифорнии были представлены результаты исследования REDUAL-PCI [15]. В исследование включены 2725 больных с неклапанной ФП, подвергшихся экстренному или плановому ЧКВ. Рандомизация пациентов на три терапевтические группы проводилась в соотношении 1:1:1. Больные 1-й группы получали дабигатран (110 мг дважды в день) + ингибитор P2Y₁₂ (клопидогрел/тикагрелор), больные 2-й группы получали дабигатран (150 мг дважды в день) + ингибитор P2Y₁₂ (клопидогрел/тикагрелор), у пациентов 3-й группы проводилась стандартная терапия антагонистом витамина К + ДАТТ (аспирин + клопидогрел/тикагрелор).

Больным в группе 3 в случае имплантации голометаллического стента аспирин назначался на протяжении 1-го месяца после ЧКВ, если был имплантирован стент с лекарственным покрытием, – на 3 мес. У 82,6% всех пациентов были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Большинство пациентов принимали клопидогрел, и лишь 12,0% находились на терапии тикагрелором. Частота достижения первичной конечной точки – первого «большого» или клинически значимого «небольшого» кровотечения у больных, принимавших дабигатран, была достоверно ниже, чем в группе с тройной терапией: 15,4% в 1-й группе против 26,9% в 3-й группе (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,42–0,63, $p < 0,001$), 20,2% во 2-й группе против 25,7% – в 3-й (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,58–0,88, $p < 0,001$) (рис. 3).

«Больших» кровотечений было значительно меньше в группах с двойной терапией.

Следует отметить, что частота фатальных исходов, «больших» тромбоемболических осложнений (ИМ, инсульт, системные тромбоемболии, повторные реваскуляризации) в объединенной группе

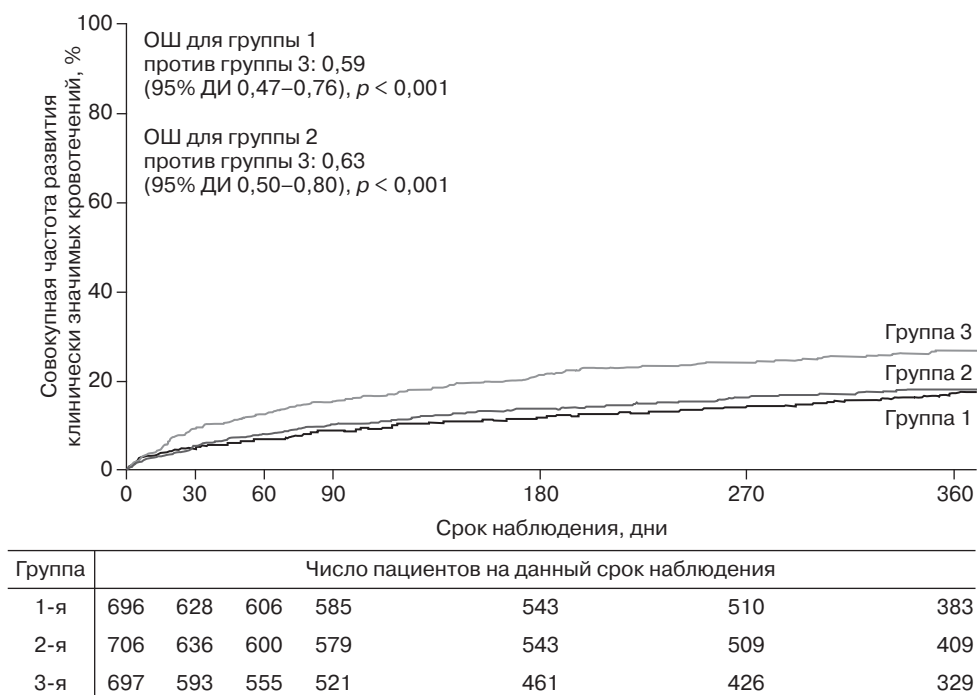


Рис. 2. Результаты исследования PIONEER AF-PCI. Первичная конечная точка – геморрагические события. Период наблюдения 1 год [14]

(1-я и 2-я) двойной терапии в сравнении с группой тройной терапии была сопоставима: 13,7% против 13,4% соответственно ($p = 0,005$).

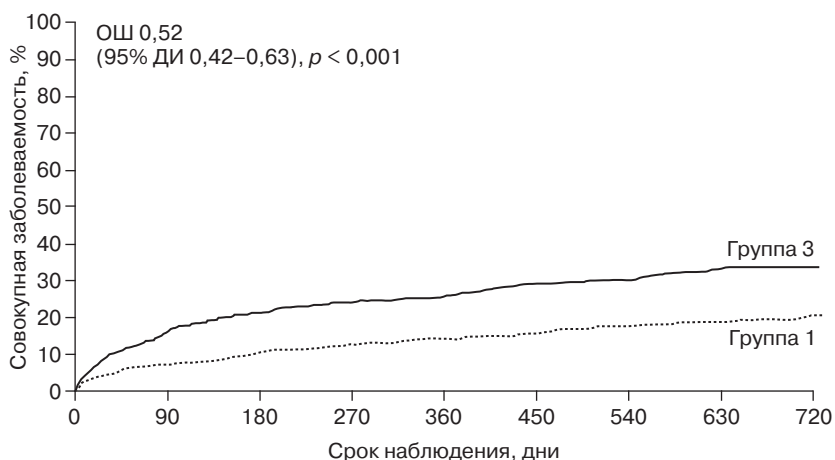
В отличие от исследования PIONEER AF-PCI, в исследовании RE-LY, включающем 18 тыс. пациентов, эффективность обеих доз НОАК (дабигатран 150 и 110 мг дважды в день) была доказана для профилактики инсульта при ФП в составе монотерапии [16]. Таким образом, REDUAL PCI – это рандомизированное исследование, подкрепленное большой статистической мощностью и выборкой, которое подтверждает гипотезу, изложенную в WOEST.

В апреле 2019 г. были представлены результаты открытого рандомизированного двойного факториального плацебо-контролируемого исследования AUGUSTUS [17]. Это одно из крупнейших и значимых на сегодняшний день исследований, в которое вошли 4614 больных из 33 стран. В исследование включались больные, имеющие в анамнезе неклапанную ФП с сопутствующей ИБС (перенесшие ОКС или

ЧКВ). Период наблюдения составил 6 мес. Критериями исключения являлись: наличие механического протеза клапана сердца или другие причины, требующие постоянного назначения антикоагулянтов; выраженная почечная недостаточность (креатинин сыворотки крови более 2,5 мг/дл или расчетный клиренс креатинина менее 30 мл/мин; внутричерепное кровоизлияние в анамнезе; перенесенное или планируемое коронарное шунтирование; продолжающиеся кровотечения и известные коагулопатии; любые противопоказания или аллергия на варфарин, апиксабан, клопидогрел или аспирин.

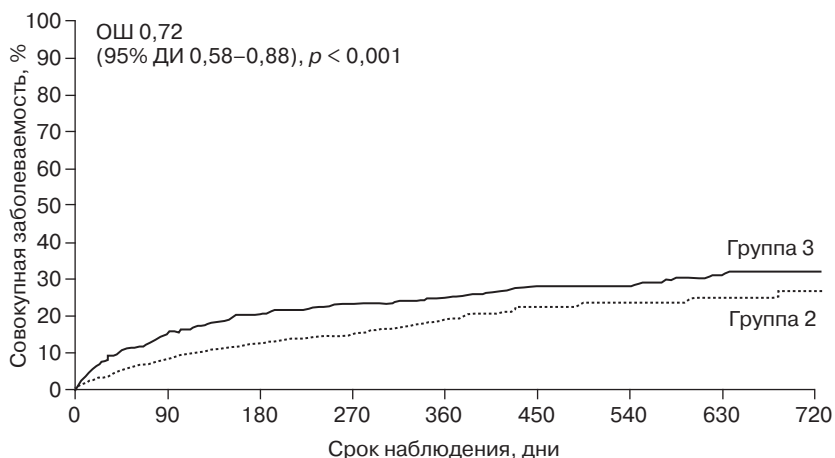
В ходе исследования сравнивались следующие комбинации препаратов:

– применение апиксабана (5 мг 2 раза в день/2,5 мг 2 раза в день) сравнивали с применением варфарина; апиксабан в дозе 2,5 мг назначали при наличии хотя бы двух критериев из трех: возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг, уровень креатинина в сыворотке более 1,5 мг/дл (133 ммоль/л);



Группа	Число пациентов на данный срок наблюдения								
Двойная терапия (110 мг)	981	898	834	671	538	384	258	162	86
Тройная терапия	981	800	719	580	453	302	205	124	63

а



Группа	Число пациентов на данный срок наблюдения								
Двойная терапия (150 мг)	763	694	640	514	404	278	182	113	65
Тройная терапия	764	630	562	446	349	222	152	88	47

б

Рис. 3. Результаты исследования REDUAL-PCI [16]:

а – первичная конечная точка: двойная терапия (дабигатран 110 мг)/тройная терапия; б – первичная конечная точка: двойная терапия (дабигатран 150 мг)/тройная терапия

– применение аспирина (в дополнение к ОАК – апиксабану/варфарину) сравнивалось с плацебо.

Необходимо отметить, что все больные, включенные в исследование, находились на терапии ингибитором P2Y12 – клопидогрелом в течение как минимум 6 мес.

В качестве первичной конечной точки оценивали частоту «больших» и клиничес-

ки значимых «небольших» кровотечений, тогда как вторичная конечная точка включала оценку частоты встречаемости ишемических событий, таких как смерть, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента, неотложной реваскуляризации и госпитализации по всем перечисленным причинам. «Большое» или клинически значимое «небольшое» кровотечение наблюдалось

у 10,5% больных, получавших апиксабан, по сравнению с 14,7% пациентов, которые получали варфарин (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,58–0,81, $p < 0,001$), а также у 16,1% пациентов, получавших аспирин, по сравнению с 9,0% тех, кто получал плацебо (ОШ 1,89, 95% ДИ 1,59–2,24, $p < 0,001$). Пациенты в группе апиксабана имели более низкую частоту смерти или госпитализаций, чем пациенты в группе варфарина (23,5% против 27,4%, ОШ 0,83, 95% ДИ 0,74–0,93, $p = 0,002$). То же касается и частоты ишемических событий в этой группе. Частота достижения вторичной конечной точки в группе терапии аспирином была сопоставима с таковой у пациентов, принимающих плацебо. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что у исследуемой когорты больных комбинация препаратов, включающая ингибитор P2Y12 и апиксабан, но не аспирин, привела к меньшему количеству кровотечений и госпитализаций, без существенных

различий по частоте ишемических событий, в отличие от различных комбинаций, включавших варфарин, аспирин или оба препарата.

В таблице 1 представлены выводы наиболее значимых рандомизированных клинических исследований последних лет.

Обратимся к клиническим рекомендациям разных лет. В американских рекомендациях (АНА/АСС/НRS) за 2014 г. в качестве терапии первого выбора у пациентов с ФП и ОКС рекомендуется варфарин (не НОАК). В этом руководстве упоминается двойная терапия (ОАК + клопидогрел) ежедневно в качестве альтернативы первоначальной тройной терапии (ОАК + клопидогрел + аспирин) [18, 19]. В 2015 г. Европейское общество кардиологов в рекомендациях по лечению ИМ без подъёма сегмента ST рекомендует использовать клопидогрел в составе тройной терапии, в то время как у прасугрела или тикагрелора отсутствуют данные о безопасности

Таблица 1

Сравнительная таблица рандомизированных клинических исследований последних лет (адаптировано из [10])

Исследование	Число пациентов	Рандомизация	Результаты
WOEST (2012 г.)	573	Больные рандомизированы в две группы: 1) аспирин + клопидогрел + варфарин; 2) клопидогрел + варфарин	В течение 1-го года было значительно меньше кровотечений в группе 2 (19,5% против 44,9%; ОШ 0,36; 95% ДИ 0,26–0,50; $p < 0,001$). Снижение смертности от всех причин в группе 2 (2,5% против 6,4%, $p = 0,027$). Существенных различий в наступлении «больших» кардиальных событий выявлено не было
PIONEER AF-PCI (2016 г.)	2124	Больные рандомизированы в три группы: 1) низкая доза ривароксабана (15 мг в день) + ингибитор P2Y12 в течение 12 мес; 2) очень низкая доза ривароксабана (2,5 мг дважды в день) + ДАТТ в течение 1, 6 или 12 мес; 3) стандартная терапия варфарин + ДАТТ на 1, 6 или 12 мес	Обе группы терапии ривароксабаном имели более низкий уровень геморрагических событий (16,8 и 18% против 26,7%, ОШ 0,59, 95% ДИ 0,47–0,76, $p < 0,0001$ и ОШ 0,63, 95% ДИ 0,5–0,8, $p < 0,001$ соответственно)

Исследование	Число пациентов	Рандомизация	Результаты
REDUAL-PCI (2017 г.)	2725	Случайное распределение больных с ФП, подвергшихся ЧКВ, в группы тройной либо двойной терапии: 1) варфарин + ингибитор P2Y12 (клопидогрел или тикагрелор) + аспирин (в течение 1–3 мес); 2) группы двойной терапии: дабигатран (110 или 150 мг дважды в день) + ингибитор P2Y12 (клопидогрел или тикагрелор)	Частота «небольших» геморрагических событий в 14-месячный период наблюдения была ниже в обеих группах дабигатрана по сравнению с группой тройной терапии: • 110 мг дабигатрана + ингибитор P2Y12 против тройной терапии: 15,4% против 26,9%, $p < 0,001$; • 150 мг дабигатрана + ингибитор P2Y12 против тройной терапии: 20,2% против 25,7%, $p < 0,001$. Смерть, ИМ, инсульт, системная эмболия, повторная реваскуляризация отмечены в 13,7% случаев в обеих группах двойной терапии против 13,4% случаев в группе тройной терапии ($p = 0,005$)
AUGUSTUS (2019 г.)	4614	Случайное распределение больных с ФП, подвергшихся ЧКВ: 1) ингибитор P2Y12 (приём как минимум 6 мес) + апиксабан + аспирин/плацебо; 2) ингибитор P2Y12 (приём как минимум 6 мес) + варфарин + аспирин/плацебо	«Большое» или клинически значимое «небольшое» кровотечение наблюдалось у 10,5% больных, получавших апиксабан, по сравнению с 14,7% пациентов, которые получали варфарин (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,58–0,81, $p < 0,001$), а также у 16,1% пациентов, получавших аспирин, по сравнению с 9,0% больных, получавших плацебо (ОШ 1,89, 95% ДИ 1,59–2,24, $p < 0,001$). Пациенты в группе апиксабана имели более низкую частоту смерти или госпитализаций, чем пациенты в группе варфарина (23,5% против 27,4%, ОШ 0,83, 95% ДИ 0,74–0,93, $p = 0,002$). То же касается и частоты ишемических событий в этой группе

и эффективности (класс рекомендаций IIIС) в качестве компонента тройной терапии. Если в качестве ОАК выбирали варфарин, рекомендовалось поддерживать МНО в интервале 2,0–2,5, за исключением пациентов с механическим протезом в митральной позиции [20, 21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП за 2016 г. сообщается о сокращенном периоде применения тройной терапии (ОАК + клопидогрел + аспирин) с последующим приемом двойной терапии (ОАК + аспирин/клопидогрел) в течение не более 12 мес у пациентов с ФП после ОКС, или подвергшихся ЧКВ. Продолжительность двойной и тройной терапии за-

висит от нескольких факторов: риск кровотечения, причины ЧКВ (ОКС, плановое ЧКВ при ИБС), тип имплантируемого стента (голометаллический стент, стент с лекарственным покрытием). Риски кровотечений оцениваются с помощью совокупности шкал HAS-BLED, ORBIT, новой шкалы ABC [22] и представлены следующими факторами: модифицируемыми, частично модифицируемыми, немодифицируемыми и маркерами риска кровотечений (табл. 2). Прогнозируемый высокий риск кровотечений не должен быть причиной прекращения терапии ОАК. Скорее, потенциально корригируемые факторы риска кровотечения должны быть выявлены и модифицированы [21].

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения, основанные на шкалах оценки риска у пациентов, принимающих антикоагулянты [21]

Оценка риска кровотечения	Параметр
Модифицируемые факторы	Артериальная гипертензия (особенно когда систолическое АД > 160 мм рт. ст.). Лабильное МНО или если период времени в терапевтическом диапазоне менее 60% у пациентов, принимающих АВК. Прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию кровотечения, таких как антитромботические и нестероидные противовоспалительные препараты. Чрезмерное употребление алкоголя (≥ 8 доз/нед.)
Потенциально модифицируемые факторы	Анемия. Нарушение функции печени. Нарушение функции почек. Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые факторы	Возраст (старше 65 лет). «Большое» кровотечение в анамнезе. Перенесенный инсульт. Хронический диализ у пациентов с хронической болезнью почек или трансплантация почки. Цирроз печени. Злокачественное новообразование. Генетические факторы
Биомаркеры	Высокочувствительный тропонин. Фактор роста дифференцировки 15. Креатинин сыворотки/оценка клиренса креатинина

Впервые двойная терапия с варфарином и клопидогрелом как новая альтернатива тройной терапии была рекомендована по результатам исследования WOEST. В июле 2017 г. опубликовано обновление рекомендаций, разработанных совместно Европейским обществом кардиологов (ESC) и Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS) [21]. Основные стратегии, направленные на минимизацию геморрагических осложнений у пациентов, получающих ОАК в сочетании с антиагрегантом, сводились к следующему:

- Оценивать риски ишемии и кровотечения с использованием утвержденных предикторов риска – шкал CHA₂DS₂-VASc (IA), HAS-BLED (IIaB), ABC (IIbB), с акцентом на модифицированные факторы риска.

- Определять длительность тройной терапии после ЧКВ с учетом сравнения рисков геморрагических осложнений и повторного ОКС или тромбоза стента. Со-

кратить продолжительность тройной терапии до 1 мес при высоком риске кровотечений.

- Рассматривать использование НОАК вместо варфарина у больных с неклапанной ФП.

- Поддерживать МНО в диапазоне 2,0–2,5 при использовании варфарина. МНО должно находиться в терапевтическом диапазоне 66–70% времени тройной/двойной терапии.

- Рассматривать назначение НОАК в более низких дозировках, учитывая данные последних рандомизированных клинических исследований, в зависимости от клинической ситуации и сопутствующих заболеваний (апиксабан 5 мг дважды в день или апиксабан 2,5 мг дважды в день, если имеются по крайней мере два из следующих условий: возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг, уровень креатинина в сыворотке более 1,5 мг/дл (133 ммоль/л); дабигатран 110 мг дважды в день; эдоксабан

60 мг дважды в день или эдоксабан 30 мг дважды в день при наличии одного из следующих критериев: клиренс креатинина 30–50 мл/мин, масса тела менее 60 кг, сопутствующее применение верапамила/хинидина/дронедарона; ривароксабан 20 или 15 мг в день, если клиренс креатинина 30–49 мл/мин).

- Использовать клопидогрел в качестве предпочтительного ингибитора P2Y₁₂.

- Использовать малые дозы аспирина (менее 100 мг в день).

- Назначать сопутствующую терапию ингибитором протонной помпы.

Не рекомендовано применение тикагрелора и прасугрела в качестве компонента тройной терапии в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности применения этих препаратов в рандомизированных клинических исследованиях.

На основании данных завершённых рандомизированных клинических исследований (WOEST, PIONEER AF-PCI, ISAR-TRIPLE, REDUAL-PCI, национального датского регистра) рекомендовано минимизировать продолжительность тройной терапии в зависимости от риска кровотечений и ишемических событий (рис. 4).

Продолжение двойной терапии (ОАК + клопидогрел/аспирин) в течение всей жизни рекомендовано у больных с механическими протезами сердечных клапанов в сочетании с атеросклеротической болезнью или при очень высоком риске коронарных событий (предшествующие тромбозы стента на ДАТТ, диффузное многососудистое поражение коронарных артерий у пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, бифуркационным стентированием, стентированием двух

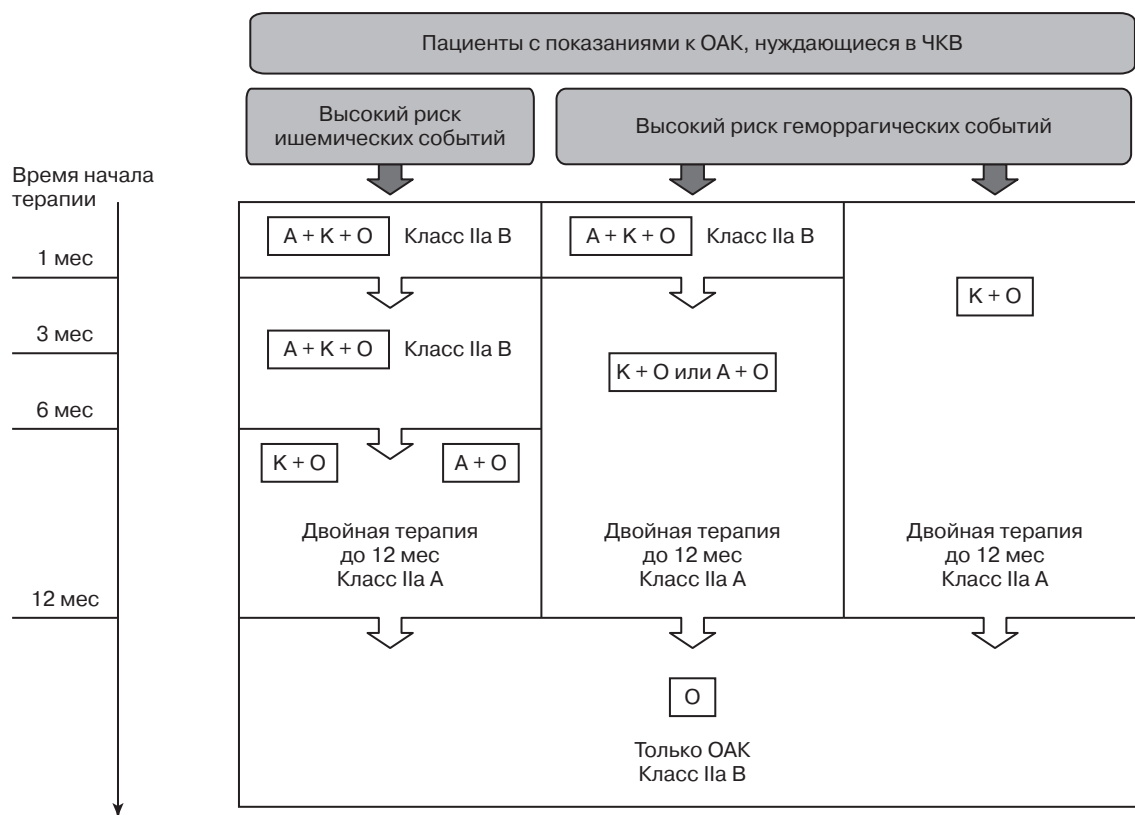


Рис. 4. Алгоритм двойной антиагрегантной терапии у пациентов с показанием к пероральной антикоагуляции, проходящих чрескожное коронарное вмешательство (А – аспирин; К – клопидогрел; О – оральные антикоагулянты) [21]

сосудов, длиной стента более 60 мм, лечение хронической окклюзии КА) [23].

В настоящее время продолжают исследования применения НОАК в составе двойной и тройной терапии у больных с ФП, после ОКС/ЧКВ:

– в исследовании ENTRUST-AFPCI оценивается безопасность и эффективность эдоксабана [24];

– в исследовании RT-AF изучается безопасность применения низких доз ривароксабана в сочетании с тикагрелором [25];

– регистр WOEST 2 является продолжением исследования WOEST: изучается применение ОАК и ингибиторов P2Y12 у пациентов с ФП/механическими сердечными клапанами, подвергшихся коронарной реваскуляризации.

В заключение хотелось бы еще раз обратить внимание на то, что больные с сочетанием ФП и ИБС нуждаются в комплексной оценке риска ишемических, тромбоэмболических событий и кровотечений. Поэтому не прекращается поиск информативных биохимических маркеров, которые позволили бы точнее спрогнозировать вероятность развития неблагоприятных событий и на основании полученных результатов выработать дифференцированную тактику лечения таких пациентов.

Следует отметить, что на сегодняшний день вопрос назначения двойной и тройной антитромбоцитарной терапии у пациентов после ОКС/ЧКВ и ФП остается открытым с учетом высоких рисков рецидива эмболических событий и особенно кровотечений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература [References]

1. Lip G.Y., Laroche C., Popescu M.I., Rasmussen L.H., Vitali-Serdoz L., Dan G.A. et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace*. 2015; 17: 1777–86. DOI: 10.1093/europace/euv269
2. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.-Y. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of Thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014; 16: 6–14. DOI: 10.1093/europace/eut263
3. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130: 2071–104. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016; 37: 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
5. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J., Meisel S., Dalby A.J., Verheugt F.W. et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – thrombolysis in myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118: 1626–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061
6. Gurwitz J.H., Goldberg R.J. Age-based exclusions from cardiovascular clinical trials: implications for elderly individuals (and for all of us): comment on 'the persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure'. *Arch. Intern. Med*. 2011; 171: 557–8. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.33
7. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P., Fitzmaurice D.A., Goldhaber S.Z., Goto S. et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AHJ*. 2012; 163 (1): 13–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
8. Напалков Д.А., Соколова А.А., Родионов А.В. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (2): 191–5. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195 [Napalkov D.A., Sokolova A.A., Rodionov A.V. Atrial fibrillation and ischemic heart disease: how to combine antiplatelet and anticoagulant therapy, depending on the clinical situation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12 (2): 191–5 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195]
9. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W.A., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-

- label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
10. Chaturvedula S., Diver D., Vashist A. Antiplatelet therapy in coronary artery disease: a daunting dilemma. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (4): 74. DOI: doi.org/10.3390/jcm7040074
 11. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Changchun Xie, Keith A.A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114: 774–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612812
 12. Doyle B.J., Rihal Ch.S., Gastineau D.A., Holmes D.R. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2019–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.073
 13. Fox K.A.A. Dual or single antiplatelet therapy with anticoagulation? *Lancet*. 2013; 381 (9872): 1080–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60054-9
 14. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
 15. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
 16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–51. DOI: 10.1517/14656560903530691
 17. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *New Engl. J. Med.* 2019; 380 (16): 1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
 18. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreottiet F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
 19. Голухова Е.З., Булаева Н.И. Фибрилляция предсердий 2014: по материалам обновленных рекомендаций АНА/ACC/HRS. *Креативная кардиология*. 2014; 3: 5–13. [Golukhova E.Z., Bulaeva N.I. Atrial fibrillation in 2014: based on the updated guidelines АНА/ACC/HRS. *Creative Cardiology*. 2014; 3: 5–13 (in Russ.).]
 20. ACC/AHA Task Force members, January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. 2014 АНА/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130: e199–267. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021
 21. Hijazi Z., Oldgren J., Lindback J., Alexander J.H., Connolly S.J., Eikelboom J.W. et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016; 387: 2302–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8
 22. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 50 (5): e1–e88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313
 23. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018; 53 (1): 34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334
 24. Vranckx P., Lewalter T., Valgimigli M., Tijssen J.G., Reimitz P.E., Eckardt L. et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am. Heart J.* 2018; 196: 105–12. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.10.009
 25. Gao F., Shen H., Wang Z.J., Yang S.W., Liu X.L., Zhou Y.J. Rationale and design of the RT-AF study: combination of rivaroxaban and ticagrelor in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Contemp. Clin. Trials*. 2015; 43: 129–32. DOI: 10.1016/j.cct.2015.05.012