

Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, пероральные антикоагулянты.

Ссылка для цитирования: Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю. Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий и хронической ишемической болезни сердца. Кардиология. 2019;59(5):80–86.

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен применению анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Обсуждаются данные международных регистров, мета-анализов, оценивающих возможность использования пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для вторичной профилактики ИБС. Представлены результаты рандомизированных и наблюдательных клинических исследований, свидетельствующих о преимуществах назначения монотерапии ПОАК при сочетании ФП и хронической ИБС. Представлена современная доказательная база преимуществ двухкомпонентной анти тромботической терапии с применением прямых ПОАК при проведении чрескожных коронарных вмешательств.

Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: atrial fibrillation; ischemic heart disease; oral anticoagulants.

For citation: Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation and Chronic Ischemic Heart Disease. Kardiologiya. 2019;59(5):80–86.

SUMMARY

The review is devoted to the use of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic ischemic heart disease (IHD). We discuss data of international registries, meta-analyses assessing possibilities of the use of oral anticoagulants for secondary prevention of IHD. We present here results of randomized and observational clinical studies demonstrating advantages of prescription of monotherapy with oral anticoagulants (OAC) in combination of AF and chronic IHD. Modern evidence base of advantages of dual antithrombotic therapy with the use of direct OAC following percutaneous coronary intervention is also presented.

Information about the corresponding author:

Khorkova Natalia Yu. – MD, scientific researcher. E-mail: nhorkova@bk.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) – тесно взаимосвязанные патологические состояния сердечно-сосудистой системы. С одной стороны, ФП может быть осложнением ИБС, с другой, – аритмия может возникать и из-за других патофизиологических причин. Пожилой возраст пациента, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение способствуют развитию и коронарного атеросклероза, и поражения миокарда предсердий с нарушением его электрофизиологических свойств [1]. В результате ФП и ИБС часто наблюдаются одновременно. По данным регистра CLARIFY, аритмия была выявлена у 6,7% пациентов с ИБС [2], в регистре REACH – у 10,3% [3].

В свою очередь, хроническая ИБС часто диагностируется у больных с ФП, в регистре GARFIELD-AF – у 19,4% пациентов, в регистрах ORBIT-AF I – у 36% и ORBIT-AF II – у 26,6% [4]. Перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ) был у 3005 (17%) из 18113 больных в исследовании RE-LY [5], у 2468 (17%) из 14264 в исследовании ROCKET AF [6] и у 2585 (14%) из 18201 в исследовании ARISTOTLE [7]. У пациентов, наблюдавшихся с ФП в клинике Тюменского кардиологического научного центра в течение 2014 г., постинфарктный кардиосклероз был диагностирован в 24,4% случаев [8].

Назначение препаратов, подавляющих агрегацию тромбоцитов, входит в обязательный комплекс вторич-

ной профилактики ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) для ацетилсалициловой кислоты (АСК) и В – для клопидогрела [9]. Однако для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП их эффективность, даже при комбинированном назначении, признается недостаточной, и большинство пациентов нуждаются в приеме пероральных антикоагулянтов (ПОАК): антагонистов витамина К (АВК) или прямых ПОАК (ППОАК) [10]. В клинической практике многим пациентам с ИБС первоначально назначается АСК, а при выявлении ФП к лечению добавляют ППОАК [11]. По данным регистров, доля больных, получавших комбинацию антитромботических препаратов, у принимавших ПОАК составила в регистре ORBIT-AF 35% [12], в REACH – 37% [13], в CLARIFY – 46% [2]. Из пациентов, наблюдавшихся в нашей клинике в 2014 г. и принимавших ПОАК, сочетание с антиагрегантами на момент поступления получали 12% [8].

Монотерапия ПОАК, а не комбинированная терапия с антиагрегантами, рекомендована пациентам с ФП со стабильной ИБС, в отсутствие острых коронарных синдромов (ОКС) и/или коронарного вмешательства за предыдущие 12 мес [10]. Это положение эксперты Европейского общества кардиологов обосновывают тем, что применение АВК после ОКС более эффективно, чем прием АСК, а добавление последней к АВК не приводит к увеличению эффективности вторичной профилактики ИБС, но сопровождается значительным ростом частоты кровотечений [14].

В качестве иллюстрации позиции экспертов приводим результаты ряда исследований, оценивавших возможность использования ПОАК для вторичной профилактики ИБС. По данным мета-анализа трех наиболее значимых работ, выполненных у пациентов после ОКС и не имевших ФП, назначение АВК в дозах, обеспечивавших международное нормализованное отношение (МНО) от 2,0 до 3,0, сопровождалось недостоверным снижением на 16% частоты повторных ишемических коронарных осложнений, но ценой увеличения в 2 раза частоты больших кровотечений [15]. При ФП с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений риск геморрагических осложнений при использовании ПОАК признается приемлемым, и прием АВК мог бы обеспечить достаточный эффект вторичной профилактики ИБС [10, 14].

Необходимость назначения комбинации АВК и АСК у пациентов с хроническим течением ИБС вызывает большие сомнения. Обзор ряда наблюдательных исследований убедительно показывает, что у пациентов со стабильной ИБС (более 12 мес после ОКС), которым не проводится стентирование, добавление антитромботических средств к ПОАК ведет к увеличению риска

больших кровотечений без снижения риска развития инсультов, обусловленных ФП, или сердечно-сосудистых осложнений [11]. В частности, при наблюдении более 3 лет за 8700 пациентами со стабильной ИБС и ФП риск развития ИМ/сердечно-сосудистой смерти не различался в группах пациентов, получавших АВК в качестве монотерапии и в комбинации с АСК (отношение шансов – ОШ 1,12 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,94 до 1,34) или с клопидогрелом (ОШ 1,53 при 95% ДИ от 0,93 до 2,52), а риск кровотечений существенно возрастал (ОШ 1,50 при 95% ДИ от 1,23 до 1,82 и ОШ 1,84 при 95% ДИ от 1,11 до 3,06 соответственно) [16]. В регистре REACH у аналогичных больных не выявлено различий по частоте МАСЕ (Major Adverse Cardiovascular Events), но отмечена тенденция к увеличению риска кровотечений при комбинации АВК с АСК по сравнению с монотерапией ПОАК (ОШ 1,87 при 95% ДИ от 0,99 до 3,50; $p=0,051$) [13]. Правда, в обоих наблюдательных исследованиях группа пациентов, получающих комбинированную терапию, отличалась большей долей лиц, имевших в анамнезе реваскуляризацию или ИМ, т.е. несколько более высоким риском повторных ишемических осложнений.

Рекомендация назначения ППОАК в качестве монотерапии при ФП и стабильном течении ИБС [10, 14] основана на полученных данных при применении АВК и в отсутствие различий по частоте развития ИМ и других коронарных осложнений в группах АВК и ППОАК по результатам III фазы исследований ROCKET AF и ARISTOTLE [6, 7]. В оригинальной публикации исследования RE-LY [5] сообщалось о статистически значимом увеличении риска развития ИМ (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,00 до 1,91; $p=0,048$) в группе приема дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с применением варфарина. Однако в ходе выполнения дополнительного анализа частоты развития неблагоприятных исходов и осложнений были выявлены ранее не установленные случаи развития ИМ без клинических проявлений, что сопровождалось статистически незначимым количественным расхождением по частоте развития общего числа ИМ для дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с АВК (увеличение на 27%; ОР 1,27 при 95% ДИ от 0,94 до 1,71; $p=0,12$) [17]. Вполне вероятно, что преимущества ППОАК (в качестве монотерапии) над АВК сохраняются у пациентов с ИБС и ФП [14, 18]. При анализе данных Датского регистра [19] о наблюдении 31739 больных с ФП выявлено, что частота развития ИМ для пациентов, получавших АВК, составляла 1,6% в год (при 95% ДИ от 1,3 до 1,8%), аписабан – 1,2% (при 95% ДИ от 0,9 до 1,4%), дабигатран – 1,2% (при 95% ДИ от 1,0 до 1,5), и ривароксабан – 1,1% (при 95% ДИ от 0,8 до 1,3%). Частота

развития ИМ не различалась между группами ППОАК, но была меньше, чем при приеме АВК: – 0,4% (при 95% ДИ от –0,7 до –0,1%) для аписабана, – 0,4% (при 95% ДИ от –0,7 до –0,03%) для дабигатрана и –0,5% (95% ДИ от –0,8 до –0,02%) для ривароксабана. Анализ в подгруппах показал, что выявленные закономерности сохраняются вне зависимости от наличия и степени риска развития хронической ИБС, а также сопутствующего приема АСК. Таким образом, по данным этого наблюдательного проекта, для медикаментозной профилактики ИБС у пациентов с ФП все ППОАК зарекомендовали себя лучше АВК.

Теоретически применение ПОАК для вторичной профилактики ИБС основано на том, что тромбин активно участвует в патогенезе ИМ, вызывая активацию фибрина и содействуя повышению агрегации тромбоцитов. АВК и ингибиторы Ха фактора ограничивают выработку тромбина, а ингибитор тромбина напрямую ингибирует его ферментную активность [20]. Однако исследования с аписабаном (APPRAISE [21] и APPRAISE-2 [22]) и дабигатраном (RE-DEEM [23]) после ОКС продемонстрировали отсутствие преимуществ ППОАК, но увеличение риска кровотечений, и только ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (ATLAS ACS 2-TIMI 51 [24]) уменьшал частоту развития тромбоэмболических осложнений и смертность от всех причин при добавлении к двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии. Кроме того, по данным крупного мета-анализа 28 рандомизированных клинических исследований, выполненных у 138 948 пациентов, принимавших ППОАК по разным показаниям (лечение и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, профилактика инсульта и системных эмболий при ФП, профилактика смерти и повторных ИМ при нестабильной стенокардии и ИМ в анамнезе), ривароксабан продемонстрировал самые высокие показатели по снижению риска развития ИМ/ОКС [25]. Так, риск развития ИМ/ОКС был достоверно ниже в группе ривароксабана (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,89; $p < 0,001$), аписабан продемонстрировал статистически незначимую более низкую вероятность развития ИМ/ОКС (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,82 до 1,07; $p = 0,333$), а дабигатран даже способствовал достоверному увеличению риска развития ИМ/ОКС (ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,04 до 1,63; $p = 0,021$) [25]. В меньшей степени изучена возможность использования ППОАК при ИБС стабильного течения. В доступной литературе данных о возможности применения дабигатрана и аписабана с этой целью мы не нашли.

Таким образом, положение о том, что для большинства больных с ФП и стабильной ИБС достаточно монотерапии ПОАК без добавления антитромбоцитарных средств, остается мнением экспертов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). К сожалению, в настоящее

время, как и 5 лет назад, существующая доказательная база недостаточна, чтобы сформулировать оптимальные клинические рекомендации по лечению пациентов этой категории [18]. Назрела необходимость дальнейшего изучения антитромботической терапии (АТТ) при сочетании ФП и хронической ИБС.

Необходимость усиления АТТ у пациентов с ИБС появляется не только при возникновении ОКС, но и при проведении плановых операций чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий. Для профилактики одного из наиболее грозных осложнений – тромбоза стента – на длительное время, 6 мес и более, пациентам, не имеющим дополнительных показаний к приему ПОАК, рекомендуется назначение комбинации двух препаратов антитромбоцитарного действия, АСК и блокатора рецепторов P_2Y_{12} , в плановой ситуации обычно клопидогрела [9, 26, 27].

Возможность профилактики тромбоэмболических осложнений ФП с помощью комбинации АСК и клопидогрела изучалась в исследовании ACTIVE. В части исследования ACTIVE A показано, что по сравнению с монотерапией АСК комбинация двух антиагрегантов в некоторой степени снижает частоту развития ишемических инсультов (ОШ 0,72 при 95% ДИ от 0,62 до 0,83; $p < 0,001$) с существенным увеличением частоты больших кровотечений (ОШ 1,57 при 95% ДИ от 1,29 до 1,52; $p < 0,001$) [28]. Однако часть исследования ACTIVE W, в которой сравнивались АВК и комбинация АСК с клопидогрелом, была прекращена досрочно в связи с явным преимуществом ПОАК. Частота развития комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, тромбоэмболию, ИМ и сердечно-сосудистую смерть, составила 5,6% в год в группе комбинации антиагрегантов и 3,9% в год в группе АВК (ОШ 1,44 при 95% ДИ от 1,18 до 1,76; $p = 0,0003$) при меньшей частоте кровотечений в группе ПОАК ($p < 0,03$) [29]. И в отличие от более ранних рекомендаций [30], в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2016 г. эксперты подчеркивают, что терапия двумя антиагрегантами не должна применяться для профилактики инсульта у пациентов с ФП вне зависимости от риска развития инсульта [10].

Таким образом, при стентировании коронарных артерий у пациентов с ФП необходимо добавление ПОАК к антиагрегантной терапии, включающей АСК и/или блокатор рецепторов P_2Y_{12} , которое позволяет уменьшить риск развития как тромбоэмболического инсульта, так и тромбоза стента в наиболее опасный период после ЧКВ, однако при этом повышает риск кровотечений [26, 27]. Мета-анализ 9 обсервационных сравнительных исследований, включавший данные о 9035 пациентах, убедительно показал преимущества трехкомпонентной антитромботической терапии (ТАТТ) после стентиро-

вания при ФП: у пациентов, дополнительно получавших варфарин, в сравнении с пациентами, принимавшими только АСК в комбинации с клопидогрелом, наблюдалось статистически незначимо больше на 8% кровотечений, но на 38% меньше клинически значимых сосудистых осложнений (МАСЕ и ишемический инсульт) [31].

Первым рандомизированным исследованием, в котором было показано, что альтернативой ТАТТ может быть двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) (варфарин и клопидогрел без АСК), было исследование WOEST [32]. В него были включены 573 больных, из них 70–75% были выполнены плановые операции стентирования коронарных артерий. В течение года в группе ДАТТ и ТАТТ частота развития любых кровотечений достигла 19,4 и 44,4% соответственно (ОШ 0,36 при 95% ДИ от 0,26 до 0,50; $p < 0,001$). Правда, снижение частоты кровотечений в группе ДАТТ отмечалось в основном за счет снижения частоты развития малых кровотечений, которые могли быть клинически незначимыми. Комбинированная конечная точка, включавшая общую смертность, развитие ИМ, инсульта, тромбоза стента и выполнение повторной реваскуляризации в области ранее выполненного вмешательства, зарегистрирована в группе ДАТТ у 11,3% и в группе ТАТТ у 17,7% пациентов ($p = 0,025$), причем общая смертность составляла 2,6 и 6,4% соответственно ($p = 0,027$). Следует отметить, что исследование не обладало достаточной для оценки различий между группами по смертности статистической значимостью, следовательно, выявленные различия должны трактоваться с осторожностью. Исследование WOEST имело ряд особенностей, которые могут ограничить применение его результатов. Так, только 69% пациентов получали ПАОК вследствие ФП; в 74% случаев операция проводилась с использованием феморального доступа, что могло способствовать повышению частоты кровотечений в местах пункции. Тем не менее исследование WOEST впервые показало, что применение ДАТТ по сравнению с ТАТТ у больных с ФП снижало частоту развития любых кровотечений, но при этом не сопровождалось повышением риска развития тромбозов.

Безопасность применения ППОАК при проведении ЧКВ впервые оценивалась в исследовании PIONEER AF-PCI [33]. Сравнялось назначение ривароксабана в малых и очень малых дозах в сочетании с антиагрегантами со стандартной ТАТТ (в комбинации с варфарином) при длительности наблюдения 12 мес. В исследовании были включены 2124 пациента с неклапанной ФП, которым было выполнено ЧКВ со стентированием. В 1-й группе (по аналогии с исследованием WOEST) была назначена комбинация низкой дозы ривароксабана (15 мг/сут с нормальной функцией почек и 10 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин)

и ингибитора рецепторов P_2Y_{12} . Во 2-й группе (стратегия ранее изучалась в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51) использовались очень низкие дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с ДАТТ (АСК и ингибитор рецепторов P_2Y_{12}). Эти две схемы сравнивались со стандартной ТАТТ с варфарином при целевом МНО 2,0–3,0 (3-я группа). В большинстве случаев продолжительность лечения составила 12 мес, и у 94% больных в качестве ингибитора рецепторов P_2Y_{12} был выбран клопидогрел.

Исследование PIONEER AF-PCI показало, что риск клинически значимого кровотечения был на 41% ниже в группе пациентов, применявших ривароксабан 15 мг и клопидогрел, по сравнению со стандартной ТАТТ с варфарином (16,8% по сравнению с 26,7%; ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,47 до 0,76; $p < 0,001$). При приеме ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ДАТТ по сравнению с ТАТТ также наблюдалось снижение частоты клинически значимых кровотечений на 37% (18% по сравнению с 26,7%; ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,50 до 0,80; $p < 0,001$). Отмечена сходная частота развития сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, ИМ, инсульта) во всех группах (в 1-й группе – 6,5%, во 2-й группе – 5,6%, в 3-й группе – 6%; $p > 0,05$).

Анализ в подгруппах исследования PIONEER AF-PCI [34] показал, что оба режима лечения ривароксабаном приводят к статистически значимому снижению частоты комбинированной конечной точки, включавшей смерть от всех причин и повторные госпитализации из-за нежелательных явлений, по сравнению со стандартной ТАТТ с 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 в сочетании с ДАТТ ($p = 0,002$) в сравнении с 41,9% в группе АВК.

Ввиду актуальности проблемы поиска оптимальных схем АТТ у пациентов с ИБС и ФП при выполнении ЧКВ исследование PIONEER AF-PCI представляет собой большой шаг вперед. В исследовании PIONEER AF-PCI использовались сниженные дозы ривароксабана, которые ранее не были формально изучены и разрешены к применению при ФП, за исключением японской популяции, где в программе J-ROCKET AF применялась доза ривароксабана 15 мг у пациентов с нормальной функцией почек и 10 мг при клиренсе креатинина 49–30 мл/мин [35]. Частота вторичных конечных точек эффективности, наблюдавшихся во всех группах исследования PIONEER AF-PCI, была крайне низкой. Ишемические инсульты зарегистрированы у 8 (1,3% в год) пациентов в группе ривароксабана 15 мг в сочетании с клопидогрелом, у 10 (1,5%) в группе ривароксабана 2,5 мг в сочетании с 2 антиагрегантами и у 7 (1,2%) в группе ТАТТ с АВК, ИМ – у 19 (3%), у 17 (2,7%) и у 21 (3,5%), тромбозы

стендов – у 5 (0,8%), у 6 (0,9%) и у 4 (0,7%) соответственно [33]. Таким образом, для выявления возможных минимальных различий по частоте развития ишемических осложнений между предложенными схемами АТТ потребовалось бы включение в исследование нереально большого числа пациентов.

Итогом экспертной оценки результатов исследования PIONEER AF-PCI стала рекомендация применения в течение года после стентирования ДАТТ, включающей 15 мг ривароксабана (10 мг при средней степени нарушения функции почек при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) и клопидогрела 75 мг/сут, с классом IIb, но уровнем доказательности В [27]. Эта же тактика АТТ разрешена и регуляторными органами. В Российской Федерации она включена в официальную инструкцию препарата ксарелто, утвержденную Министерством здравоохранения 17.08.2018 (регистрационный номер ЛП-001457).

Позднее опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового исследования RE-DUAL PCI, в которое были включены 2725 пациентов с неклапанной ФП, прошедших ЧКВ со стентированием (в 50% случаев – плановое вмешательство) [36]. Традиционная тактика применения ТАТТ (варфарин и антиагреганты) сравнивалась с ДАТТ без АСК – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки или дабигатран 150 мг 2 раза в сутки с ингибитором рецепторов P₂Y₁₂ (клопидогрел или тикагрелор). Средняя продолжительность наблюдения составила 14 мес, но не менее 12 мес.

Исследование RE-DUAL PCI показало, что частота регистрации первичной конечной точки (развитие большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями ISTH) в группе пациентов, получавших ДАТТ с применением обеих доз дабигатрана, была существенно ниже, чем в группе ТАТТ. Так, частота первичной конечной точки составила 15,4% в группе ДАТТ с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с 26,9% в группе ТАТТ с варфарином (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,42 до 0,63; p<0,001). При использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с ТАТТ риск кровотечения также был достоверно ниже (20,2% по сравнению с 25,7%; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88; p<0,001). Частота комбинированной конечной точки эффективности (ИМ, инсульт или системная эмболия; смерть или незапланированная реваскуляризация миокарда) составила 13,7% у пациентов, получавших дабигатран, и 13,4% в группе ТАТТ с варфарином (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,84 до 1,29; для наименьшей эффективности p=0,005). Статистически значимых различий по частоте развития ишемических осложнений выявлено не было. Особенность исследования RE-DUAL PCI заключается в проведенной оценке

безопасности двух доз дабигатрана, каждая из которых утверждена для профилактики тромбоэмболических осложнений неклапанной ФП. Таким образом, согласно данным RE-DUAL PCI, применение ДАТТ дабигатраном в дозах 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки и одним ингибитором рецепторов P₂Y₁₂ позволило снизить риск кровотечений в сравнении с комбинированной терапией с варфарином, при этом наблюдалась сопоставимая эффективность обеих доз дабигатрана в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений.

ДАТТ с обеими дозами дабигатрана может быть использована после стентирования коронарных артерий (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) [28]. Однако в исследовании было отмечено недостоверное повышение уровня отдельных конечных точек, в частности ИМ, в группе ДАТТ с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в день по сравнению с ТАТТ (4,5% по сравнению с 3%; ОР 1,51 при 95% ДИ от 0,94 до 2,41; p=0,09) [36]. Эксперты Европейского кардиологического общества обращают на это внимание и считают предпочтительнее в рамках ДАТТ применение дозы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки [27].

Исследование AUGUSTUS, оценивающее возможность применения апиксабана при проведении стентирования коронарных артерий, на момент написания статьи еще не было завершено. Результаты этой программы вызывают особый интерес, поскольку исследование проводится с использованием факторного протокола 2×2, т. е. будет оцениваться безопасность терапии апиксабаном в сравнении с АВК, а также АСК против плацебо у пациентов с ФП, перенесших ОКС и/или ЧКВ [37].

Мета-анализ рандомизированных клинических исследований, сравнивающих ДАТТ и ТАТТ, включавший результаты двух исследований с варфарином (WOEST и ISAR-TRIPLE) и двух исследований с ППОАК (PIONEER AF-PCI и RE-DUAL PCI) [38], обобщил данные 5317 пациентов с ФП после ЧКВ. ДАТТ снижала частоту кровотечений на 47% (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,36 до 0,85). При этом между группами не было различий по частоте тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,48 до 1,29) и отдельных исходов: общей и сердечно-сосудистой смерти, ИМ, тромбозов стента и инсультов. Авторами выдвигается предположение, что ДАТТ будет предпочтительнее, чем ТАТТ, у большинства пациентов, получающих ПОАК, которым проводится ЧКВ со стентированием. Данные клинической практики также демонстрируют, что применение ППОАК с двумя антиагрегантами ассоциировано со значительным снижением риска кровотечений по сравнению с ТАТТ, включающей АВК, при одинаковой частоте развития ишемических осложнений [39].

Таким образом, АТТ при ФП и ИБС стабильного течения может быть ограничена назначением одного ПОАК без АСК. С этой целью все шире применяются ППОАК. Наиболее изученным препаратом этого класса при ИБС является ривароксабан. В случае планового проведения ЧКВ со стентированием коронарной артерии большинству пациентов в течение месяца рекомендуется ТАТТ с последующей ДАТТ до года после операции. Альтернативой

может быть применение только ДАТТ: дабигатран, предпочтительнее в дозе 150 мг 2 раза в сутки, и клопидогрел или ривароксабан 15 мг/сут у пациентов с нормальной функцией почек и 10 мг/сут при клиренсе креатинина 49–30 мл/мин, также в сочетании с клопидогрелом.

Публикация подготовлена при поддержке компании Байер. PP-XAR-RU-0058-1

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Martin RIR, Bates MGD. Management of atrial fibrillation and concomitant coronary artery disease. *Continuing Cardiology Education*. 2017;3(2):47–55. DOI: 10.1002/cce2.55
- Fauchier L, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif J-C et al. Use of Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation. *International CLARIFY Registry*. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0125164. DOI: 10.1371/journal.pone.0125164
- Ruff CT, Bhatt DL, Steg PG, Gersh BJ, Alberts MJ, Hoffman EB et al. Long-term cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and atherothrombosis in the REACH Registry. *International Journal of Cardiology*. 2014;170(3):413–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.030
- Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *American Heart Journal*. 2017;194:132–40. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.08.011
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu., Minulina A. V. The appropriateness of antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. *Medical Council*. 2016;13:85–8. [Russian: Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю., Минулина А. В. Адекватность анти тромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2016;13:85–8]
- Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv296
- 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. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- So CH, Eckman MH. Combined aspirin and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017;43(1):7–17. DOI: 10.1007/s11239-016-1425-5
- Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L et al. Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy With Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128(7):721–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927
- Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, Van Belle E, Goto S, Cannon CP et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events: VKA and APT in patients with stable CAD and AF. *Clinical Cardiology*. 2017;40(10):932–9. DOI: 10.1002/clc.22750
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4 Suppl S):62S–69S. PMID: 12644343
- Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP et al. Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2014;129(15):1577–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125(5):669–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970
- Sulimov V.A., Golitsin S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A. Sh., Shubik Yu. V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4(S3):1–100. [Russian: Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., Попов С. В., Ревишвили А. Ш., Шубик Ю. В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААСХ. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(прил. 3):1–100]
- Lee CJ-Y, Gerds TA, Carlson N, Bonde AN, Gislason GH, Lamberts M et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):17–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.036
- Turgeon RD, Ackman ML, Babadagli HE, Basaraba JE, Chen JW, Omar M et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(2):103–12. DOI: 10.1177/1074248418795889
- APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) Trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832139

22. Hess CN, James S, Lopes RD, Wojdyla DM, Neely ML, Liaw D et al. Apixaban Plus Mono Versus Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(7):777–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.027
23. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr113
24. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
25. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
26. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, 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: 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). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
27. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
28. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(20):2066–78. DOI: 10.1056/NEJMoa0901301
29. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9526):1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
30. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2010;12(10):1360–420. DOI: 10.1093/europace/euq350
31. Li J-X, Li Y, Yan S-J, Han B-H, Song Z-Y, Song W et al. Optimal antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: A systemic review and meta-analysis. *Biomedical Reports*. 2018;8(2):138–47. DOI: 10.3892/br.2017.1036
32. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, 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 (London, England)*. 2013;381(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
33. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
34. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation*. 2017;135(4):323–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783
35. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(9):2104–11. PMID: 22664783
36. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
37. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *American Heart Journal*. 2018;200:17–23. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.03.001
38. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2018;39(19):1726–1735a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy162
39. Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Staerk L, Nissen Bonde A, Berger JS, Pallisgaard JL et al. Combining Oral Anticoagulants With Platelet Inhibitors in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(15):1790–800. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.054

Поступила 21.01.19 (Received 21.01.19)