Кайдалова Н. А.¹, Королева Л. Ю.¹, Ковалева Г. В.²,
Пайкова Н. Н.², Носов В. П.¹, Волкова А. Т.¹, Корязина А. М.¹

¹ – ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² – ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

ВОПРОСЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОКС

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, тройная антитромботическая терапия, новые пероральные антикоагулянты, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан

Ссылка для цитирования: Кайдалова Н. А., Королева Л. Ю., Ковалева Г. В., Пайкова Н. Н., Носов В. П., Волкова А. Т., Корязина А. М. Вопросы антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС. Кардиология. 2018;58(51):22–30

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье проанализированы современные представления о распространенности и клинической значимости фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, описаны существующие подходы к назначению антитромботической терапии, отражены имеющиеся клинические исследования по применению варфарина и новых пероральных антикоагулянтов в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом.

Kaydalova N. A.¹, Koroleva L. Yu.¹, Kovaleva G. V.²,
Paykova N. N.², Nosov V. P.¹, Volkova A. T.¹, Koryazina A. M.¹

¹ - Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

² - Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Rodionova street 190, Nizhny Novgorod, 603126

ISSUES OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ACS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, triple antithrombotic therapy, new oral anticoagulants, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

For citation: Kaydalova N.A., Koroleva L.Yu., Kovaleva G.V., Paykova N.N., Nosov V.P., Volkova A.T., Koryazina A.M. Issues of antithrombotic therapy in ACS patients with atrial fibrillation. Kardiologiya. 2018;58(51):22–30

SUMMARY

The review analyzed current ideas on prevalence and clinical significance of atrial fibrillation following acute coronary syndrome; described modern approaches to administration of antithrombotic therapy; and addressed available clinical studies on the treatment with warfarin and new oral anticoagulants as a part of combination antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome.

Одной из наиболее часто обсуждаемых проблем в неотложной кардиологии является ведение пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших ОКС, поскольку такие больные нуждаются в назначении и антикоагулянтной, и двойной дезагрегантной терапии, что может сопровождаться повышенным риском развития геморрагических осложнений [1].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным ССЗ [2], в то время

как фибрилляция предсердий (ФП) – это самая частая сердечная аритмия [3]. Распространенность стенокардии в популяционных исследованиях увеличивается с возрастом от 5–7% у женщин 45–64 лет до 10–12% у женщин 65–84 лет и от 4–7% у мужчин в возрасте 45–64 лет до 12–14% у мужчин 65–84 лет¹. В 2013 г. смертность от ИБС возросла до 16,8% по сравнению с 12% в 1990 г. и стала наиболее частой причиной смертности в мире [4].

¹ – Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. February, 2012. - 117 p. Доступно на: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_ChartBook_508.pdf

Распространенность фибрилляции предсердий составляет 2% среди населения в целом и увеличивается с возрастом от 0,14% у лиц моложе 50 лет до 4% у пациентов в возрасте 60–70 лет и 14% у людей старше 80 лет [3]. По некоторым данным, у лиц старше 70 лет ФП встречается в 8–10% [5]. ИБС и ФП имеют сходные ФР – гипертонию, СД, апноэ во сне, ожирение и курение [6].

Наиболее грозным осложнением ФП является инсульт, источником которого, по многочисленным данным, в 75% случаев является тромбоз ушка левого предсердия [5]. По сравнению с пациентами с синусовым ритмом у людей того же возраста, имеющих ФП, инсульт развивается в 5 раз чаще и может приводить к стойкой инвалидации и даже смерти [5].

Встречаемость ИБС у пациентов с ФП составляет, по разным источникам, от 17 до 46,5% [6]. M.AlmendroDelia и соавт. [7] проанализировали истории болезни 39327 больных с ОКС, включенных в регистр ARIAM в 2001–2011 гг. ФП наблюдалась у 2851 (7,3%) из них. В 55% случаев ФП впервые возникла на фоне ОКС, а в 45% – имелаась ранее. Внутригоспитальная летальность в этих двух группах составила 14,0 и 11,6%, соответственно, а у больных без ФП – 5,2%. Многофакторный анализ показал, что впервые возникшая ФП была независимым предиктором смерти (отношение шансов 1,62; 95% доверительный интервал 1,09–2,89; $p < 0,001$). В другом крупном исследовании частоту и клиническое значение ФП анализировали у 59 032 больных с ОКС, включенных в регистр GRACE в 2000–2007 гг. [8]. У 4 494 (7,6%) больных ФП имелаась в анамнезе, а у 3112 (5,3%) – развилась во время госпитализации по поводу ОКС. В этих двух группах внутригоспитальная смертность составила 8,9 и 14,5% соответственно, а у пациентов без ФП – всего 1,2%. У больных с ФП был выше риск развития и других осложнений, в том числе СН. Сходные данные приводят и другие авторы. Например, R.Lopes и соавт. [9] наблюдали развитие ФП у 551 (6,0%) из 9242 больных с ОКС без подъема сегмента ST. По данным регрессионного анализа, ФП ассоциировалась со значительным увеличением риска смерти через 30 дней и 1 год. После выписки лечение аспирином и клопидогрелом было рекомендовано большинству больных с ФП (87 и 48% соответственно), в то время как частота назначения варфарина составила всего 19%. Авторы не приводят значения индекса CHA2DS2VASc у обследованных больных, хотя очевидно, что он был достаточно высоким (ОКС сам по себе соответствует 1 баллу по этой шкале; кроме того, у большинства больных, скорее всего, имелись другие ФР, учитываемые при расчете индекса, такие как пожилой возраст, женский пол, АГ и т. п.). Таким образом, это исследование показало, что врачи не склонны назначать

терапию тремя или даже двумя антитромботическими препаратами больным с ФП и ОКС и чаще отдают предпочтение антитромбоцитарным препаратам, а не антикоагулянтам, хотя такая тактика лечения не соответствует современным рекомендациям [1].

В 2013–2015 г. на территории Кировской области был выполнен анализ клинического статуса пациентов с фибрилляцией предсердий, предшествующего острому коронарному синдрому. Средний возраст пациентов составил $64,9 \pm 9,7$ лет (55,8% мужчин и 44,2% женщин). Среди ССЗ до госпитализации по поводу ОКС чаще всего встречались АГ (92,02 %), ХСН (81,6 %) и ИБС (78,53 %). Указание на ФП в диагнозе в медицинских документах пациентов до госпитализации по поводу ОКС встречалась в 64,42% случаев. Ретроспективный анализ предшествующих ОКС факторов сердечно-сосудистого риска, сочетанной сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии в реальной амбулаторной практике у пациентов с ФП в целом не имеет существенных отличий от данных регистров больных с аналогичной патологией из других регионов России, а также из стран Европы и Китая. Большинство пациентов, включенных в регистр, имеют выраженную полиморбидность [10].

Как ИБС, так и ФП повышают риски тромбоэмболических осложнений у пациентов [11]. Существенно снизить эти риски при ИБС позволяет назначение аспирина, поэтому именно он является стандартом в лечении этой группы больных. Результаты сравнения аспирина с клопидогрелом в качестве монотерапии показали, что последний не имеет преимуществ перед аспирином, однако совместное назначение клопидогрела и аспирина у пациентов с ОКС позволяет существенно улучшить прогноз данной группы больных в плане снижения риска повторных тромбоэмболических событий, в связи с чем именно двойная дезагрегантная терапия является стандартом лечения пациентов с ОКС [11, 12].

Ситуация осложняется при сопутствующей ФП, когда пациенты в дополнение к двум дезагрегантам должны получать еще и антикоагулянтный препарат, что ведет к повышенному риску кровотечений и может ухудшить прогноз больных [13]. До недавнего времени единственным пероральным антикоагулянтом являлся варфарин, однако его использование также сопряжено с дополнительными трудностями, связанными с контролем МНО. В последние годы на фармацевтический рынок вышли новые пероральные антикоагулянты – дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Их появление может стать новой возможностью безопасного и эффективного ведения пациентов с сочетанием ФП и ОКС. Однако пока еще не опубликованы результаты некоторых исследований применения этих препаратов [1].

Существует разница в механизме тромбообразования при остром коронарном синдроме и при фибрилляции предсердий. В первом случае тромбы образуются на атеросклеротически измененных коронарных артериях, состоят преимущественно из тромбоцитов и называются «белыми тромбами». Для предотвращения их образования необходимо использование дезагрегантов. При мерцательной аритмии источником тромбоза является левое предсердие и его ушко. Тромбы, формирующиеся в данном случае, состоят преимущественно из эритроцитов и называются «красными тромбами». Для профилактики этого вида тромбов требуется назначение антикоагулянтов [14].

Определение режимов и длительность антитромботической терапии зависят от формы ИБС, риска кровотечений, анатомии имплантированных стентов в коронарных артериях.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ сопряжена с определенными сложностями. Во-первых, таким больным в течение нескольких месяцев показана двойная антиагрегантная терапия АСК и клопидогрелом. По данным мета-анализов, назначение дезагрегантов значительно снижает риск повторных сосудистых событий [15]. При имплантации интракоронарных стентов, в особенности стентов с лекарственным покрытием, прием этих препаратов необходим для профилактики раннего и позднего тромбоза стента. Применение одной только АСК в сочетании с Варфарином не дает достаточного эффекта [16, 17].

В составе АТ в современных регламентирующих документах больным ИБС и ФП рекомендуется любой оральным антикоагулянт: антагонисты витамина К, прямой ингибитор тромбина – дабигатран, селективные ингибиторы Ха фактора свертывания – ривароксабан, апиксабан [18].

Теоретические аспекты назначения стандартной тройной антитромботической терапии пациентам с сочетанием мерцательной аритмии и ОКС (или после ЧКВ /стентирования) ясны, однако остается нерешенным вопрос о необходимых сроках такой терапии и наиболее оптимальном ее составе. По данным мета-анализа 10 исследований с участием 1349 пациентов, риск больших кровотечений возрастает с 2,2% в течение первого месяца тройной антитромботической терапии до 4–12% в течение года такого лечения, т. е. частота кровотечений тем выше, чем больше продолжительность антитромботической терапии [19]. Следовательно, продолжительность тройной антитромботической терапии после ОКС целесообразно сокращать насколько это возможно.

До недавнего времени единственным пероральным антикоагулянтом, который назначался таким больным, был варфарин [20]. Однако его применение связано с рядом проблем.

Во-первых, пациенты, которым назначается варфарин, демонстрируют низкую приверженность к его приему, а среди тех, кто принимает препарат, терапевтического диапазона МНО удается достичь менее чем в половине случаев [21]. Согласно данным, полученным группой ученых Клиники Мейо и опубликованным в журнале «Journal of the American Heart Association», терапевтическая антикоагуляция в течение 80% дней приема и более достигнута только у 40,2% пациентов [22]. Это означает, что более половины больных находятся в зоне либо повышенного риска тромбоэмболических осложнений, либо имеют высокий риск кровотечений. Сходные данные получены и в других исследованиях. Согласно результатам проспективного клинического наблюдения, проводившегося на базе кардиологического диспансерного отделения городской клинической больницы № 5 (ГКБ № 5) Нижнего Новгорода в группе варфарина процент нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составил только 43%, не достигая 60%, что говорило об отсутствии адекватной антикоагуляции [23]. Кроме того, пациенты, получающие варфарин, продемонстрировали низкую приверженность к лечению: через 9 месяцев варфарин продолжали принимать только 67,4% пациентов [23]. Такой результат лечения невозможно назвать удовлетворительным, поэтому поиски более эффективного и безопасного антикоагулянта являются важной проблемой.

В последние годы все большую актуальность приобретают новые пероральные антикоагулянты (НОАК) в составе антитромботической терапии у обсуждаемой группы пациентов. Основная масса имеющихся на сегодняшний день исследований по ведению больных с ФП указывают на то, что НОАК являются предпочтительной альтернативой антагонистам витамина К, естественно, с учетом имеющихся противопоказаний к их использованию [23]. К сожалению, еще не накоплен достаточный клинический опыт по применению НОАК у пациентов с сочетанием ФП и ОКС. Результаты регистрового исследования EHRA Survey 2014 [24] показали, что врачи назначают разные схемы тройной антитромботической терапии различной продолжительности по своему усмотрению. В 2014 г. сложилась парадоксальная ситуация, когда практикующие врачи в отсутствие клинических рекомендаций были предоставлены собственному опыту для подбора по составу и продолжительности оптимальных, на их взгляд, схем антитромботической терапии при ОКС и ФП. Все сказанное побудило Европейское кардиологическое общество инициировать выпуск объединенного консенсуса по ведению больных с ФП и ОКС, однако по своей сути представленный документ не является клиническими рекомендациями, а представляет собой зафиксированное на бумаге мнение ведущих экспертов [25].

Исследование WOEST

Говоря об антитромботической терапии у пациентов с ФП и ОКС, нельзя не упомянуть о результатах открытого исследования WOEST, в котором изучалась двойная и тройная антитромботической терапии с использованием варфарина. В исследование вошли 573 пациента, часть из них получала варфарин с клопидогрелом, другая часть – варфарин с клопидогрелом и аспирином. Через 1 год у пациентов, получавших двойную антитромботическую терапию, геморрагические осложнения были выявлены у 19,4% пациентов, в то время как в группе тройной антитромботической терапии – у 44,4% пациентов [отношение шансов (ОШ) 0,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,50; $p < 0,0001$]. У получавших двойную антитромботическую терапию было зафиксировано меньшее количество крупных кровотечений, гемотрансфузии проводились существенно реже (3,9% против 9,5%; $p < 0,0001$). Кроме того, комбинированная конечная точка эффективности (смерть, ИМ, инсульт, системная эмболия, реваскуляризация, тромбоз стента) реже возникала в группе двойной терапии (11,1% против 17,6% в группе тройной терапии; $p = 0,025$) [26].

Несмотря на то, что было продемонстрировано снижение смертности на фоне двухкомпонентной антитромботической терапии, необходимо учесть, что исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки различий между группами по смертности, в связи с чем полученные результаты должны расцениваться с осторожностью. Помимо того, что в исследование WOEST было включено слишком ограниченное число больных, важно упомянуть, что фибрилляция предсердий была не у всех, а только у 70%. Также на результаты исследования могло повлиять то, что сопутствующая терапия ингибиторами протонной помпы проводилась редко – менее чем у трети пациентов. Все это в сочетании с рядом других ограничений WOEST не позволило считать это исследование ориентиром для создания рекомендаций по лечению пациентов с сочетанием ФП и ОКС [27]. Однако несмотря на небольшой объём исследования, оно заслуживает внимания, поскольку именно оно было первой попыткой получить статистические данные по вопросу ведения больных с ФП и ОКС.

Новые пероральные антикоагулянты

Появление на фармацевтическом рынке пероральных антикоагулянтов, не требующих контроля МНО, стало революцией в медицине. Для больных с ФП и ОКС это означает гораздо более удобный прием препарата, а значит, и большую приверженность к лечению. На сегодняшний день уже есть несколько завершенных исследований, в которых изучались новые антикоагулянты. На основании их результатов можно сделать некоторые выводы.

Кораксан

Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН¹

Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка¹

Улучшает прогноз при ХСН¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

[illegible]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин).

$\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{\rho} \right) = - \frac{1}{\rho^2} \frac{d\rho}{dt}$

Материал предназначен для специалистов.
АО «Сервье»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д.7.
Тел.: +7 495 9370700

Однако ряд исследований ещё продолжается, кроме того, несмотря на то, что новые препараты разрешены к применению у пациентов с ФП и ОКС, накоплено не так много данных об их использовании в реальной клинической практике.

PIONEER AF-PCI

Одним из завершённых исследований, посвящённых ривароксбану (Ксарелто, производитель Bayer/Janssen), стало завершившееся в 2016 году PIONEER AF-PCI.

Ривароксбан синтезировала компания Bayer в 1999 году, в 2008 году он появился на рынке. Препарат изучался у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании ROCKET AF и доказал свою безопасность и эффективность в плане предотвращения кардиоэмболических инсультов [28]. Использование препарата в комбинации с дезагрегантами у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС, было изучено в другом крупном исследовании, результаты которого были объявлены в 2016 году.

В исследовании PIONEER AF-PCI сравнивались классическая тройная антитромботическая терапия (варфарин+ингибитор рецепторов P2Y₁₂ и аспирин) и антитромботическая терапия ривароксбаном. В исследование вошли 2124 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым было проведено ЧКВ со стентированием.

Тройная антитромботическая терапия с варфарином назначалась пациентам на 1,6 или 12 месяцев. Варфарин принимался под строгим контролем МНО (МНО поддерживалось в диапазоне 2–3 большую часть времени). Больные, получающие ривароксбан, были разделены на группы: часть из них получала низкую дозу ривароксбана (15 мг 1 раз в сутки) в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ на срок 12 месяцев, второй части больных назначалась комбинация очень низкой дозы ривароксбана (2,5 мг 2 раза в сутки) и двух дезагрегантов в течение 1, 6 или 12 месяцев.

Результаты данного исследования были представлены Американской Ассоциацией сердца (АНА) в 2016 году и опубликованы на сайте 14 ноября 2016 года [8].

В ходе исследования были получены следующие данные. Поскольку наиболее важным вопросом является безопасность НОАК, в первую очередь оценивалась частота кровотечений на фоне применяемой терапии, особое внимание уделялось крупным кровотечениям по шкале TIMI и кровотечениям, потребовавшим обращения за медицинской помощью. Обе группы, получавшие ривароксбан в составе антитромботической терапии, показали меньшее количество кровотечений, также реже возникала необходимость в переливании компонентов крови. Между подгруппами ривароксбана не было значимых

различий в частоте кровотечений. Однако необходимо учитывать тот факт, что у данной группы больных использовались сниженные дозы антикоагулянтов, в то время как вторая группа получала классическую тройную антитромботическую терапию со стандартными целевыми значениями МНО для варфарина. С этой точки зрения совершенно логичным является меньшее количество кровотечений на меньшей дозе антикоагулянта. Кроме того, эксперты отмечают, что у исследования наблюдается широкий доверительный интервал. Это заставляет с сомнением отнестись к полученным выводам.

Что касается эффективности терапии с ривароксбаном в плане предотвращения инсульта, полученные результаты говорят о том, что он не менее эффективен, чем варфарин. Однако к интерпретации этих данных нужно подходить с осторожностью, поскольку этих событий было зафиксировано слишком мало. При этом общая смертность и частота повторных госпитализаций была ниже в обеих группах ривароксбана.

К сожалению, эффективность предотвращения инсульта не была достаточно изучена в исследовании. По мнению экспертов, доверительные интервалы допускают увеличение риска инсульта в три раза по сравнению со стандартной терапией на основе варфарина, что, конечно же, нельзя назвать удовлетворительным результатом.

Исследование PIONEER AF-PCI, бесспорно, позволило получить интересные данные и является большим шагом вперед в отношении тактики антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших ОКС, в первую очередь за счет того, что была доказана безопасность использования ривароксбана. Остается нерешенным вопрос эффективности таких сниженных доз антикоагуляции в плане предотвращения инсульта, ведь антитромботическая терапия назначается именно с этой целью, и, помимо снижения риска кровотечений, не менее важно получить достаточный эффект от лечения.

Необходимо отметить, что среди участников PIONEER AF-PCI были в основном пациенты с низким риском инсульта, что также, несомненно, отразилось на результатах. Тем не менее, говоря о том, что PIONEER AF-PCI не обладает достаточной статистической мощностью, нельзя не упомянуть, что «золотой стандарт» лечения пациентов с ФП после стентирования (варфарин, клопидогрел и аспирин) также никогда формально не исследовался в плане эффективности терапии.

Несмотря на указанные недостатки, эффективность предложенной терапии можно считать приемлемой, что, безусловно, является хорошим результатом для пациентов. С позиций медико-экономической целесообразности получен положительный эффект – риск повторных госпитализаций снижается при использовании изучаемой схемы лечения.

Авторы исследования приводят такие расчетные данные: чтобы предотвратить одно кровотечение, необходимо пролечить 11–12 человек с использованием схемы лечения, включающей ривароксабан в низкой дозе в качестве антикоагулянта, а для предотвращения одной госпитализации потребуется пролечить по данной схеме 10–15 человек. Это хорошая новость для пациентов с мерцательной аритмией, перенесших ЧКВ, с точки зрения безопасности [29].

Исследование REDUAL PCI

Первым НОАК, зарегистрированным в 2010 г., является дабигатрана этексилат. После окончания исследования RE-LY, на протяжении 5 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 200 тыс. пациентов почти из 100 стран мира [30].

В сентябре 2017 г. на Конгрессе ESC были представлены результаты исследования RE-DUAL PCI, посвященного изучению антитромботической терапии препаратом Прадакса (дабигатрана этексилат) в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и установки стента. Контрольная группа пациентов получала стандартную тройную антитромботическую терапию с варфарином. В исследовании приняли участие 2725 взрослых пациентов, перенесших ЧКВ со стентированием (плановым или по поводу острого коронарного синдрома) в 414 центрах, расположенных в 41 стране. В исследовании, построенном по принципу «случай-контроль» [31], было продемонстрировано снижение больших и клинически значимых кровотечений на фоне двойной терапии с дабигатраном по сравнению с группой варфарина. Оценка первичной конечной точки безопасности показала снижение относительного риска на 48% для двойной терапии с применением препарата Прадакса в дозе 110 мг 2 раза в сутки и снижение на 28% для дозы 150 мг 2 раза в сутки в сравнении с тройной терапией с применением варфарина, при этом показатели тромбоэмболических событий в целом были сходными. Однако необходимо подчеркнуть, что в исследовании RE-DUAL PCI изучалась альтернативная стратегия лечения: двойная терапия с применением препарата Прадакса® и одного антиагреганта, без применения аспирина, в связи с чем снижение рисков кровотечений вполне ожидаемо. Главным вопросом в данном случае являлась эффективность новой схемы терапии в плане предотвращения тромбоэмболических осложнений, и на этот счет в исследовании были получены весьма оптимистичные результаты. Основная

вторичная конечная точка включала случаи смерти, ИМ, инсульта, системной эмболии и внеплановой реваскуляризации. Частота событий была сходной: 13,7% в двух группах двойной терапии с применением препарата Прадакса® вместе взятых, по сравнению с 13,4% в группе тройной терапии с варфарином [31]. Данные результаты позволяют сделать вывод о том, что двойная антитромботическая терапия с дабигатраном в дозе 110 мг или 150 мг является более безопасной и не менее эффективной, чем стандартная тройная антитромботическая терапия с варфарином.

В настоящее время продолжается исследование AUGUSTUS с апиксабаном и ENTRUST-AF-PCI с эдоксабаном

В исследовании AUGUSTUS будет изучено применение апиксабана у пациентов с ФП, перенесших ОКС, и получающих в течение 6 мес в рамках двойного перекрестного дизайна в добавлении к клопидогрелу апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут против АВК и аспирина против плацебо.

Для получения достоверных данных о клинических конечных точках эффективности все эти исследования не обладают достаточной статистической мощностью. Однако в случае, если между полученными в этих исследованиях данными не будет существенных различий, то, возможно, их результаты можно будет объединить для анализа и получения более достоверных результатов об эффективности и безопасности антитромботической терапии и ее оптимальном составе.

Однако уже сейчас можно сказать, что полученные на сегодняшний день результаты заставляют усомниться в необходимости использования полных доз антикоагулянтов и дезагрегантов у обсуждаемой группы больных в условиях рутинной клинической практики [32]. Поскольку большую долю кровотечений после ЧКВ составляют кровотечения из органов ЖКТ, для их профилактики рекомендуется применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы. При тройной антитромботической терапии предпочтение следует отдавать препаратам, метаболизм которых протекает без участия изофермента CYP2C19 (например, пантопразолу) [33]. Традиционно используемый омепразол влияет на активность CYP2C19, за счет которого происходит превращение клопидогрела в его активный метаболит, что, по некоторым данным, снижает антиагрегантный эффект клопидогрела [34]. При выборе в качестве гастропротекторов антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов также нужно помнить, что некоторые из них (в частности, циметидин) ингибируют CYP2C19, поэтому при приеме клопидогрела оптимальным будет применение ранитидина [35].

Преимущества новых антикоагулянтов по сравнению с антагонистами витамина К являются их высокая эффективность в профилактике инсульта при ФП, меньшая частота развития крупных кровотечений, удобство использования, незначительные лекарственные и пищевые взаимодействия, стандартная дозировка и предсказуемый эффект, быстрое наступление действия, короткий период полураспада и отсутствие необходимости лабораторного мониторинга [36].

Однако необходимо учитывать наличие некоторых недостатков: их высокая стоимость, а также отсутствие специфических антидотов для большинства препаратов. На сегодняшний день только для дабигатрана разработан специфический антидот, представляющий собой моноклональное антитело – идаруцизумаб (праксбайнд). Препарат был одобрен в Европейском Союзе и в США для взрослых пациентов. Таким образом, дабигатран стал первым и единственным антикоагулянтом с возможностью немедленной остановки действия, что выводит этот препарат на новый уровень безопасности и расширяет возможности терапии для пациентов, принимающих Прадаксу. Однако идаруцизумаб пока еще не зарегистрирован в Российской Федерации [37].

Также к недостаткам НОАК можно отнести ограниченный опыт применения этих препаратов. Кроме того, новые антикоагулянты имеют ряд противопоказаний: они не должны использоваться у больных с тяжелыми почечными и печеночными заболеваниями, у пациентов с механическими клапанами сердца, они противопоказаны лицам, не достигшим 18-летнего возраста, и престарелым пациентам.

Остается актуальной также проблема низкой приверженности пациентов к назначенному лечению, по различным оценкам приближающаяся к 50% [38]. Неудивительно, что проблеме приверженности придает-

ся такое большое значение, особенно в случае с НОАК, ведь эти препараты имеют короткий период полувыведения, а для поддержания терапевтической концентрации необходим их ежедневный прием. Существуют данные, свидетельствующие о том, что пациенты более привержены к приему препаратов с режимом дозирования один раз в сутки по сравнению с двукратным приемом [39, 40] as assessed by precise medication event monitoring systems (MEMS, что может давать потенциальное преимущество ривароксabanу в сравнении с дабигатраном или апиксабаном. Также можно отметить: несмотря на то, что мониторинг МНО сам по себе не может рассматриваться как инструмент, повышающий приверженность пациента, он может служить способом опосредованного контроля именно за приверженностью к лечению [38, 39]. Таким образом, проблема приверженности пациентов к назначенной терапии остается актуальной и требует обучения пациентов, консультаций и телефонных контактов с врачом [23, 38].

Заключение

Существуют два взаимодополняющих источника данных об эффективности и безопасности антитромботической терапии – это рандомизированные клинические исследования и реальная клиническая практика. В настоящее время продолжаются клинические исследования, посвященные этой теме. Также очень важно изучить этот вопрос в реальной клинической практике. Поскольку сочетание ФП и ОКС встречается достаточно часто, а ведение таких больных вызывает множество споров, дальнейшее обсуждение данной проблемы не должно прекращаться. Так или иначе, этот вопрос сейчас активно развивается. В скором времени мы получим новые данные, которые позволят усовершенствовать подход к назначению антитромботической терапии, сделать ее наиболее безопасной и эффективной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Моисеев С. В., Киякбаев Г. Г., Фомин В. В. Анти тромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(3):39–44. [Moiseev S.V., Kyakbaev G.G., Fomin V.V. Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation after acute coronary syndrome. Clinical pharmacology and therapy. 2014;23(3):39–44.]
2. 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/ehz296
3. 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. Europace. 2016;18(11):1609–78. DOI:10.1093/europace/euw295
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117–71. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
5. Шляхто Е. В. Кардиология. Национальное руководство. -М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 800 с.
6. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. Adv Med Sci. 2017;63(1):30–5. DOI:10.1016/j.advms.2017.06.005
7. Almendro-Delia M, Valle-Caballero MJ, Garcia-Rubira JC, Muñoz-Calero B, Garcia-Alcantara A, Reina-Toral A et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes: results from the ARIAM registry. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2014;3(2):141–8. DOI:10.1177/2048872613517370

8. McManus DD, Huang W, Domakonda KV, Ward J, Saczynski J, Gore JM et al. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med.* 2012;125 (11):1076–84. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.05.024
9. Lopes RD, White JA, Atar D, Keltai M, Kleiman NS, White HD, et al. Incidence, treatment, and outcomes of atrial fibrillation complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2510–7. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.03.037
10. Тарловская Е. И., Дорофеева Ю. А., Мальчикова С. В. Ретроспективный анализ клинического статуса пациентов с фибрилляцией предсердий, предшествующего ОКС: данные локального регистра. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16 (4):235–45. [Tarlovskaya E. I., Dorofeeva J. A., Malcikova S. V. Retrospective analysis of the clinical status of patients with atrial fibrillation preceding acute coronary syndrome: Local register data. *Russian Heart Journal.* 2017;16(4):235–245]
11. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(19):2411–20. PMID:12435254
12. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607–21. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67660-X
13. Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., Попов С. В., Ревিশвили А. Ш., Шубик Ю. В. и др. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013;4 S3:1–100. [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. *Russ J Cardiol.* 2013;4(S3):1-100.]
14. Thompson PL, Verheugt FWA. Managing antithrombotic therapy in patients with both atrial fibrillation and coronary heart disease. *Clin Ther.* 2014;36(9):1176–81. DOI:10.1016/j.clinthera.2014.08.010
15. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71–86. PMID:11786451
16. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):818–25. DOI:10.1016/j.jacc.2007.11.035
17. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaitinen M-A et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J.* 2007;28(6):726–32. DOI:10.1093/eurheartj/ehl488
18. Козиолова Н. А., Суровцева М. В. Подходы к выбору антикоагулянтной терапии у больных с некапанной фибрилляцией предсердий и ИБС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15 (2):83–92. [Koziołova N. A., Surovtseva M. V. Approaches to anticoagulation therapy selection in patients with non-valvular atrial fibrillation and ischemic heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2016;15(2):83-92.]
19. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation.* 2010;121(18):2067–70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944
20. Boussier M-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 3:12–9. DOI:10.1159/000209261
21. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):244–52. DOI:10.18553/jmcp.2009.15.3.244

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД

ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

[illegible]

22. Pam Harrison. Low Adherence to All Oral Anticoagulants the Norm in Atrial Fib [Интернет]. 2016мар8 [цитируется по 29 январь 2018 г.].
23. Королева А.Ю., Носов В.П., Колесниченко И.В., Злобин М.В., Абедев Д.И. Возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: ривароксабан и варфарин. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):553–7. [Koroleva I.Y., Kolesnichenko I.V., Nosov V.P., Zlobin M.V., Abelevich D.I. The Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Rivaroxaban and Warfarin. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12 (5):553–557.] DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-553-557
24. Potpara TS, Lane DA, Lip GYH. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace*. 2015;17(4):S07–8. DOI:10.1093/europace/euv041
25. Барбараш О. А., Кашталап В. В. Подходы к рациональной анти тромботической терапии у пациентов с ОКС и неклапанной фибрилляцией предсердий (по материалам Европейского конгресса кардиологов, 2014). *Consilium Medicum*. 2015;17(5): 49–53. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Rational approaches to anti-thrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes and non-valvular atrial fibrillation (adapted from the European Congress of Cardiology 2014). *Consilium medicum*. 2015;17(5):49-53.]
26. 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*. 2013;381(9872):1107–15. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62177-1
27. Fox KAA. Dual or single antiplatelet therapy with anticoagulation? *Lancet*. 2013;381(9872):1080–1. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60054-9
28. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340–347.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2009.11.025
29. Jeffrey S. New Strategies for AF Patients Undergoing PCI Cut Bleeding [Интернет]. *medscape.com*. 2016 [цитируется по 29 январь 2018 г.].
30. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013;128(3):237–43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139
31. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–24. DOI:10.1056/NEJMoa1708454
32. Напалков Д. А., Соколова А. А., Родионов А. В. Фибрилляция предсердий и ИБС: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):191–5. [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):191-195.] DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195
33. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):S22–34. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.965186
34. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):65–74. DOI:10.1038/clpt.2010.219
35. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619–33. DOI:10.1161/CIR.0b013e318202f701
36. Фоякин А. В. К 5-летию клинического применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):4–9. [Fonyakin A.V. The fifth anniversary of clinical use of new oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):4-9.] DOI:10.14412/2074-2711-2015-2-4-9
37. Glund S, Stangier J, Schmöhl M, Smet MD, Gansser D, Lang B, et al. Abstract 17765: A Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Healthy Male Volunteers. *Circulation*. 2013;128(Suppl 22):A17765–A17765.
38. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD000011. DOI:10.1002/14651858.CD000011.pub3
39. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009;15(6):e22–33. PMID:19514806
40. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):669–80. DOI:10.1185/03007995.2012.677419

Материал поступил в редакцию 09/11/2017