НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ДАБИГАТРАНА

М.Ю. ГИЛЯРОВ[1,2], д.м.н., профессор, **Е.В. КОНСТАНТИНОВА**[1,3], д.м.н.

[1] ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

После проведения чрескожного коронарного вмешательства пациентам в течение нескольких месяцев проводится двойная антиагрегантная терапия, в состав которой входит ацетилсалициловая кислота и блокатор $P2Y_{12}$-рецепторов. Наличие фибрилляции предсердий у этих пациентов в большинстве случаев обуславливает необходимость назначения в дополнение к антиагрегантной терапии еще и антикоагулянтного препарата, то есть проведение тройной антитромботической терапии. Перспективным направлением снижения риска развития кровотечений у таких пациентов является отказ от тройной терапии в пользу назначения антикоагулянта и только одного антиагреганта. Количество исследований, оценивающих эффективность и безопасность такой терапии, остается ограниченным, и рекомендации относительно использования антикоагулянтной терапии во многом основаны на исследованиях только «стабильных» больных с фибрилляцией предсердий и на результатах регистров — данных «реальной практики». Результаты исследования RE-DUAL PCI показали, что назначение дабигатрана в сочетании с блокатором $P2Y_{12}$-рецепторов пациентам с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства, в сравнении с традиционной тройной терапией, значительно безопаснее и не менее эффективно. Особенностью исследования стала оценка эффективности и безопасности двух доз дабигатрана, каждая из которых утверждена для профилактики инсульта, что предоставляет клиницистам дополнительные возможности лечения пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляция предсердий, тройная антитромботическая терапия, дабигатран, риск кровотечений

NEW PROSPECTS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATIO AND CORONARY ARTERY STENTS: DABIGATRAN POTENTIAL

M.Yu. GILYAROV[1,2], MD, Prof., **E.V. KONSTANTINOVA**[1,3], MD.

[1] Pirogov City Clinical Hospital No 1 of the Department of Health of Moscow

[2] Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

[3] Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow

After percutaneous coronary intervention, patients receive double antiplatelet therapy for several months, which includes acetylsalicylic acid and a $P2Y_{12}$ receptor inhibitor. In most cases, managing the patients with the atrial fibrillation requires adding an anticoagulant drug to the antiplatelet therapy — triple antithrombotic therapy. The rejection of triple therapy in favour of the administration of an anticoagulant and only one antiaggregant is a prospective line of reducing the risk of bleeding in these patients. The number of studies evaluating the effectiveness and safety of such therapy remains limited, and the guidelines for anticoagulant therapy are largely based on the studies of only "stable" patients with atrial fibrillation and on the results of registers, i.e. data of "real-life" clinical practice. The RE-DUAL PCI study showed that the administration of dabigatran in combination with the $P2Y_{12}$ receptor inhibitor in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention is much safer and no less effective than the classical triple therapy. A special feature of the study was the evaluation of the effectiveness and safety of two doses of dabigatran, each of which was approved for stroke prevention. This provides clinicians with additional options for treating patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention.

KEYWORDS: percutaneous coronary intervention, atrial fibrillation, triple antithrombotic therapy, dabigatran, risk of bleeding

ВВЕДЕНИЕ

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в настоящее время представляет собой эффективный и безопасный метод эндоваскулярного лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Успех ЧКВ для пациента связан не только с достигнутыми ангиографическими показателями во время процедуры, но и вспомогательной терапией во время и после вмешательства.

Согласно современным рекомендациям, пациентам после ЧКВ в течение нескольких месяцев должна проводиться двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), в состав которой традиционно входит ацетилсалициловая кислота (АСК), а в качестве второго компонента может быть выбран один из блокаторов P2Y12-рецепторов, например клопидогрел или тикагрелор [1]. Оптимальный выбор препарата должен быть соотнесен с имеющейся доказательной базой, накопленной по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и выбранной стратегией ведения каждого пациента.

Важным вопросом является переносимость отдельных лекарственных препаратов и оценка риска проводимого лечения в целом, в частности, риска кровотечений, который закономерно возрастает, когда есть необходимость назначения в дополнение к антиагрегантной терапии еще и антикоагулянтного препарата, то есть проведение «тройной» антитромботической терапии (ТАТ). Одним из таких случаев является наличие у пациента с ОКС фибрилляции предсердий (ФП) [2, 3].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца после экстрасистолии, встречаемость которого в общей популяции составляет 1—2%. Риск развития ФП неуклонно растет с возрастом, составляя 25% на протяжении жизни у людей после 40 лет. У пожилых людей ФП встречается с частотой 10—15% [2, 4].

Вероятность сочетания ФП с ИБС выше среди пациентов пожилого возраста, с высокой частотой сердечных сокращений, с дисфункцией левого желудочка и/или клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности. ФП потенцирует ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, включая ишемический инсульт, и ухудшает прогноз [5, 6].

НЕОБХОДИМОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ФП, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ

При наличии ФП механизмы тромбообразования в ушке левого предсердия существенно отличаются от процесса формирования тромба в коронарных артериях с ИБС в целом и после коронарного стентирования в частности. В связи с этим пациентам с ФП, перенесшим ЧКВ, требуется одновременное предупреждение системных кардиоэмболических событий (прежде всего, ишемического инсульта), с одной стороны, и атеротромботических эпизодов, включая снижение риска тромбоза стента, — с другой. К сожалению, ДАТ недостаточно эффективна в отношении профилактики ишемических инсультов у пациентов с ФП, как было показано в исследовании ACTIVE-W [7]. Поэтому важнейшим вопросом является определение необходимости назначения в дополнение к ДАТ еще и антикоагулянта.

Показания к назначению пероральных антикоагулянтов больным с ФП определяются не ее формой (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), а риском инсульта и других кардиоэмболий, определяемым по шкале CHA_2DS_2-VASc [8].

Общая сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc определяет необходимость в постоянной антикоагулянтной терапии: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — умеренный риск (единственный балл за женский пол не учитывается); 2 балла и более — у пациента высокий риск инсульта и системных эмболий — необходим постоянный прием антикоагулянтов. Необходимо отметить, что, по данным T.F. Chao с соавт., у больных с ФП и атеросклеротическим заболеванием сосудов (например, ИБС) риск ишемического инсульта увеличивается примерно в 1,6 раза у мужчин и 2,1 раза у женщин при ежегодной частоте 1,96 и 2,25% соответственно, что может служить аргументом в пользу предпочтительности назначения антикоагулянта, даже если у пациента не имеется дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска [9].

При необходимости сочетания ДАТ и перорального антикоагулянта в качестве последнего до недавнего времени мог быть назначен исключительно варфарин. Однако Объединенный консенсус Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма, рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца (2015 г.) рекомендует в качестве возможного антикоагулянтного компонента ТАТ также препарат из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК): дабигатрана этексилат (далее – дабигатран), ривароксабан и апиксабан [10]. Преимуществами НОАК по сравнению с варфарином являются: гораздо меньшая степень взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, отсутствие потребности в постоянном мониторинге с использованием коагуляционных тестов, отсутствие необходимости в подборе дозы (хотя есть необходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек).

В соответствии с современными рекомендациями, НОАК следует использовать у больных с ФП для профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий при отсутствии митрального стеноза, механических протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин), заболеваний печени, сопровождающихся снижением образования факторов свертывания, инсульта в предшествующие 14 дней или большого очага ишемии головного мозга в предшествующие 6 мес.

КАК СНИЗИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ СОВМЕСТНОМ НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТА И АНТИАГРЕГАНТОВ?

ТАТ повышает риск возникновения кровотечений у пациента, при этом, по данным Morten Lamberts с соавт., он особенно высок в начале терапии (данные получены при комбинации ДАТ с варфарином) и остается повышенным относительно других вариантов антитромботической терапии все время ее проведения [11].

Назначение ДАТ в комбинации с антикоагулянтной терапией пациенту с ФП, перенесшему ЧКВ, практически является балансированием между целевым снижением рисков повторного атеротромботического события, включая возможность тромбоза стента, возникновением ишемического инсульта и риском развития кровотечения, при этом ТАТ в 2—4 раза опаснее ДАТ в отношении риска крупных и фатальных кровотечений [12]. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, каждое десятое кровотечение оказывается фатальным, при этом примерно половину из них составляют внутричерепные и половину — желудочно-кишечные.

Частоту кровотечений, возникающих из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (наиболее частый источник), можно уменьшить при совместном назначении ингибиторов протонного насоса. Ингибиторы протонного насоса следует обязательно назначать пациенту, получающему антитромботическую терапию в следующих случаях: при наличии «язвенного» анамнеза; при необходимости длительного применения больным нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов; при одновременном наличии у пациента 2 и более из следующих факторов: возраст 65 лет и более, наличие гастроэзофагеального рефлюкса, при установленном факте инфицирования Helicobacter pylory, при постоянном употреблении алкоголя, а также во всех случаях совместного назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [13].

Еще одним широко обсуждающимся направлением снижения риска развития кровотечений у пациентов, нуждающихся в назначении как ДАТ, так и постоянной антикоагулянтной терапии, является полный отказ от ТАТ в пользу использования только двух лекарственных средств —антикоагулянта и одного антиагреганта.

В 2013 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOEST и крупного многолетнего наблюдательного регистра, проведенного в США, продемонстрировавших возможность назначения антикоагулянта в комбинации с клопидогрелом без АСК пациентам с наличием показаний к проведению ТАТ [14, 15]. В обоих исследованиях пероральным антикоагулянтом являлся антагонист витамина К (АВК).

В целом в популяции пациентов с ФП прямой ингибитор тромбина — дабигатран продемонстрировал преимущества в сравнении с варфарином в отношении профиля безопасности и эффективности, включая подгруппы пациентов, получавших помимо антикоагулянтной также и антиагрегантную терапию [16, 17].

Все указанное послужило предпосылками организации и проведения рандомизированных клинических исследований с прицельным изучением возможности применения НОАК, в частности дабигатрана, в комбинации с антиагрегантами у пациентов с ФП после ЧКВ.

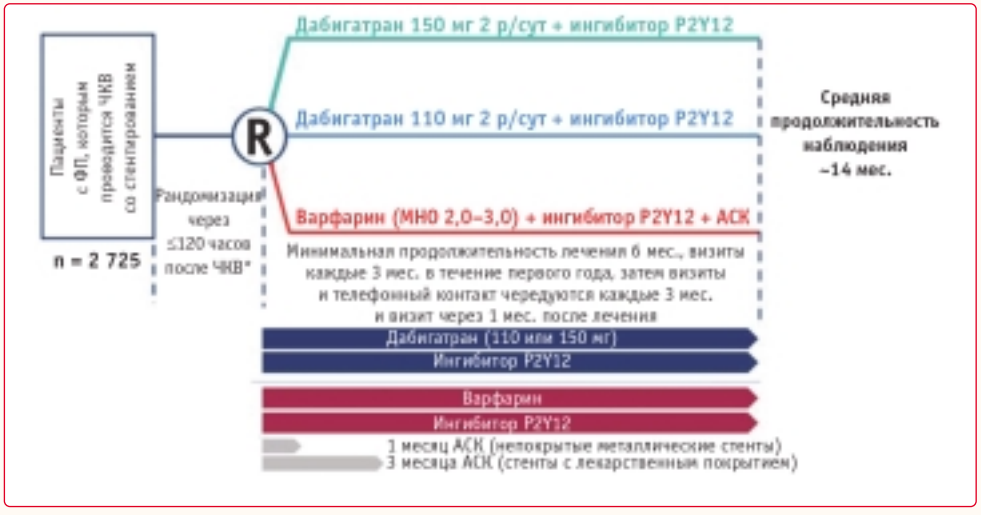
ИССЛЕДОВАНИЕ RE-DUAL PCI: АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ДАБИГАТРАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФП, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ

В августе 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования RE-DUAL PCI, в которое были включены 2 725 пациентов с ФП, после проведенного ЧКВ с имплантацией стента [18].

Традиционная стратегия применения ТАТ, в состав которой входили варфарин и ДАТ, сравнивалась с терапией дабигатраном 110 мг 2 р/сут или дабигатраном 150 мг 2 р/сут, каждая — в сочетании с одним из блокаторов P2Y12-рецепторов. В качестве блокатора P2Y12-рецепторов мог быть назначен клопидогрел или тикагрелор (*рис. 1*). Таким образом, исследование RE-DUAL PCI позволило сопоставить безопасность и эффективность двух режимов двойной терапии с применением дабигатрана без АСК и ТАТ с использованием варфарина.

Первичной конечной точкой было развитие большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями ISTH [19]. Эффективность проводимой терапии оценивалась по частоте развития комбинированной конечной точки, включавшей атеротромботическое и кардиоэмболическое

РИСУНОК 1. Дизайн исследования RE-DUAL PCI



событие (инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия), смерть или незапланированную реваскуляризацию миокарда. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 14 месяцев, но не менее 12.

В результате наблюдения частота регистрации первичной конечной точки составила 15,4% в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с дабигатраном в дозе 110 мг дважды, что было существенно ниже в сравнении с группой ТАТ, где она наблюдалась в 26,9% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,42—0,63; $p < 0,001$). При применении дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сутки, по сравнению с терапией варфарином в комбинации с ДАТ, риск кровотечения также был ниже (20,2% по сравнению с 25,7%; ОР 0,72; 95% ДИ 0,58—0,88; $p < 0,001$) (*рис. 2*). Частота комбинированной конечной точки эффективности составила 13,7% у пациентов на терапии дабигатраном и 13,4% в группе ТАТ (ОР 1,04; 95% ДИ 0,84—1,29; p для не меньшей эффективности = 0,005). Частота развития серьезных побочных эффектов статистически значимо между группами больных не отличалась.

Основным выводом исследования стала констатация высокой безопасности (значительно превышающей безопасность традиционной ТАТ) назначения комбинированной терапии дабигатраном в сочетании с блокатором P2Y12-рецепторов пациентам с ФП после ЧКВ в сравнении с традиционной ТАТ при сопоставимой эффективности (*рис. 3*).

НА КАКИЕ ВОПРОСЫ ПОЛУЧЕНЫ ОТВЕТЫ В ИССЛЕДОВАНИИ RE-DUAL PCI?

В последние годы в связи с увеличением количества ЧКВ, в частности в нашей стране, вместе с пониманием необходимой антикоагулянтной терапии у больных с ФП вопрос сочетания антикоагулянтной терапии и ДАТ приобретает несомненную актуальность. В группе пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, крайне важно обеспечить надежную эффективность антитромботической терапии, обеспечивая при

РИСУНОК 2. **Первичная конечная точка «время до первого события»**

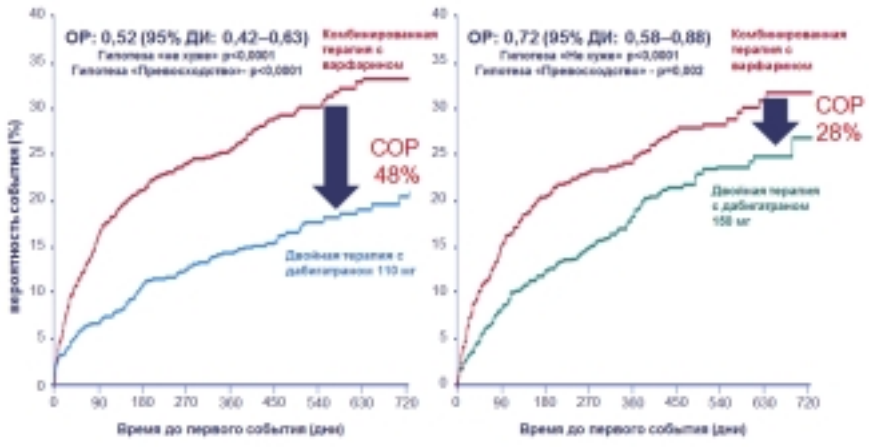


РИСУНОК 3. **Тромбоэмболические события в исследовании RE-DUAL PCI**

	Двойная терапия с дабигатраном 110 мг (n = 981) n (%)	Тройная терапия с варфарином (n = 981) n (%)	Двойная терапия с дабигатраном 110 мг в сравнении с тройной терапией с варфарином		Двойная терапия с дабигатраном 150 мг (n = 763) n (%)	Тройная терапия с варфарином (n = 764) n (%)	Двойная терапия с дабигатраном 150 мг в сравнении с тройной терапией с варфарином	
			ОР (95% ДИ)	Значение p			ОР (95% ДИ)	Значение p
Смерть от любых причин	55 (5,6)	48 (4,9)	1,12 (0,76–1,65)	0,56	30 (3,9)	35 (4,6)	0,83 (0,51–1,34)	0,44
Инсульт	17 (1,7)	13 (1,3)	1,30 (0,63–2,67)	0,48	9 (1,2)	8 (1,0)	1,09 (0,42–2,83)	0,85
Незапланированная реваскуляризация	76 (7,7)	69 (7,0)	1,09 (0,79–1,51)	0,61	51 (6,7)	52 (6,8)	0,96 (0,65–1,41)	0,83
ИМ	44 (4,5)	29 (3,0)	1,51 (0,94–2,41)	0,09	26 (3,4)	22 (2,9)	1,16 (0,66–2,04)	0,61
Тромбоз стента	15 (1,5)	8 (0,8)	1,86 (0,79–4,40)	0,15	7 (0,9)	7 (0,9)	0,99 (0,35–2,81)	0,98

Прадакса®
дабигатрана этексилат



ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!

- **ПРАДАКСА® — широко изученный профиль безопасности[1-10]**
- **ПРАДАКСА® 150 мг х2 — единственный НОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий[9-13*]**

* — механизм фибрилляции предсердий.
НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)[11]. Регистрационный номер: ПСР-007065/09 (для дозировки 75 мг и 110 мг); ПЛ-000870 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 136,63 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов(ВТ) у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижения заданного сходства смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клиническое значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза, поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавно излеченного ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавняя внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные или приобретенные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрисосудистые или внутримозговые сосудистые нарушения, одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного катетера, проходимого, и при эстезиологических процедурах, связанных с катетеризацией, цистэктомия, гепатэктомия, или заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость, наличие протезированного клапана сердца, возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при извлечении капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации, выньте капсулу из блистера, сгладкая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочные действия.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций: для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями: Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, уретральное кровотечение, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или эхинового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышением риска кровотечения. **Условия хранения** в сухом месте, при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности** 5 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

RUPRA-111208_06.17

ООО «Бёрингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445000. Факс (495) 5445030. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщать информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Бёрингер Ингельхайм». Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: Ph_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

Литература: **1.** Graham D et al. Circulation 2015; 131: 157-164; **2.** Villines T et al. Thrombosis Haemostasis; 2015; 114: 1290-1299; **3.** Steiger J et al. Thrombosis Haemostasis; 2015; 114: 1277-1289; **4.** Larsen T et al. JACC 2013;61:2394-2313; **5.** Larsen T et al. The American Journal of medicine; 2014; 127: 329-336; **6.** Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc 2015; 7. Gorst-Rasmussen et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016; doi:10.1002/pds.4034; **8.** Graham DJ. et al. JAMA Intern Med. 2045;175(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2045.5054; **9.** Connolly SJ et al. N Engl J Med2009; 361:1139–1151; **10.** Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 363:1875–1876; **11.** Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–92; **12.** Patel MI et al. N Engl J Med 2011;365:883–91. **13.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® Per. №: ПЗиН(1-10) кат. – ПСР-007065/09; 150 мг – ПЛ-000870; **13.** Pradaxa, European SmPC. доступно по ссылке: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000826/WC500050108.pdf 08 авг уа (n.a 2017

Boehringer Ingelheim

этом высокую степень ее безопасности, так как возникновение кровотечений после стентирования коронарных артерий, как правило, ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом. Количество завершившихся клинических исследований, посвященных этой группе пациентов, пока крайне ограниченно, а многие вопросы требуют уточнения. Сколько антитромбоцитарных препаратов назначать пациентам: один или два? Какой антикоагулянт предпочтителен по параметрам эффективности и безопасности: варфарин или один из НОАК? Какую дозу антикоагулянта, полную или редуцированную, необходимо назначить? Наконец, как обеспечить таким пациентам высокую эффективность профилактики тромбозов, но защитить их от возможных рисков кровотечений.

В исследовании RE-DUAL PCI было убедительно показано, что в лечении пациентов, нуждающихся в одновременном назначении антикоагулянта и антиагрегантов, двойная терапия, включающая дабигатран и блокатор P2Y12-рецепторов, достоверно снижает риск кровотечений в сравнении с ТАТ с применением варфарина и обладает не меньшей эффективностью в отношении риска развития общего количества тромботических событий. Уникальность исследования RE-DUAL PCI в проведенной оценке эффективности и безопасности двух доз дабигатрана, каждая из которых утверждена для профилактики инсульта [3]. Абсолютное снижение риска при двойной терапии с дабигатраном составило 11,5 и 5,5% для больших и небольших клинически значимых кровотечений в соответствии с критериями ISTH при использовании доз 110 и 150 мг соответственно в сравнении с тройной терапией с применением варфарина.

Необходимо привлечь внимание к группе пациентов, получавших в исследовании RE-DUAL PCI терапию варфарином и антиагрегантами. В этой группе аспирин назначался на срок от 1 до 3 месяцев (в зависимости от типа установленного стента), в связи с чем группа ТАТ в больший период времени наблюдения представляла собой терапию варфарином и одним из блокаторов P2Y12-рецепторов. Также необходимо отметить, что важнейший параметр эффективности и безопасности терапии антагонистом витамина К – время нахождения МНО в целевом диапазоне (TTR — time in therapeutic range) — у пациентов в исследовании, получавших ТАТ, составил 64%. Как известно, TTR — основной критерий качества лечения АВК — подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. В реальной клинической практике значения TTR, как правило, значительно ниже значений, достигнутых в исследовании RE-DUAL PCI. Таким образом, в группе больных, получавших варфарин в обсуждающемся РКИ, обеспечивалась достаточная эффективность и безопасность терапии пациентов, получавших ТАТ.

С точки зрения не только эффективности, но прежде всего безопасности необходимо выделить группу пациентов, получавших полную дозу дабигатрана 150 мг 2 р/сут, у которых риск развития кровотечений оказался ниже, в сравнении с группой ТАТ. При этом эффективность применения дабигатрана в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором не уступала ТАТ в плане предотвращения тромбоэмболических событий, летальных исходов или незапланированной реваскуляризации коронарных артерий (необходимости повторного проведения ЧКВ или выполнения аортокоронарного шунтирования). Описанные режимы двойной терапии с дабигатраном с использованием доз, зарегистрированных во всем мире для профилактики инсульта, предоставляют клиницистам две дополнительные возможности лечения пациентов с ФП после ЧКВ.

Необходимо отметить, что количество исследований, оценивающих эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных с ФП, подвергнувшихся ЧКВ, все еще остается ограниченным, и рекомендации относительно использования антикоагулянтной терапии во многом основаны на исследованиях только «стабильных» больных с ФП и на результатах регистров — данных «реальной практики». В исследовании REDUAL PCI стентирование у 50% включенных пациентов было проведено по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и в 50% случаев выполнялось плановое стентирование. Очевидно, что пациенты с ОКС и ФП имеют наиболее высокие риски повторных атеротромботических и тромбоэмболических событий. В этой группе пациентов крайне важно обеспечить надежную эффективность антитромботической терапии, обеспечивая при этом высокую степень ее безопасности, так как возникновение кровотечений ассоциировано, как правило, с очень неблагоприятным прогнозом. Отдельно следует подчеркнуть, что впервые в сочетании с антикоагулянтом было разрешено применение тикагрелора (12% пациентов). Результаты в этой подгруппе не отличались от основной когорты пациентов.

КАК РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ RE-DUAL PCI ПОМОГУТ ВРАЧУ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

Пациенты с ФП, перенесшие стентирование коронарных артерий, — одна из самых трудных групп пациентов для лечения в реальной клинической практике. Наличие высокого риска инсульта, с одной стороны, и риска коронарного события, с другой стороны, диктует необходимость назначать одновременно антикоагулянт и антитромбоцитарные препараты, что, в свою очередь, повышает для пациентов риск развития кровотечений.

Согласно последнему Европейскому консенсусу (2016 г.) риски тромботических событий, в частности, по шкале CHA2DS2-VASc несколько модифицированы: наличие 6 и более баллов расценивается как очень высокий риск, 4—5 баллов — высокий риск, 2—3 — умеренный риск, 1 балл у мужчин или 2 балла у женщин — промежуточный, 0 у мужчин или 1 у женщин — низкий. Риск атеротромботических событий также подразделен на 5 градаций: 8 дней со дня имплантации покрытого стента (DES) и 30 дней со дня имплантации голометаллического стента (BMS) — очень высокий риск, 8—30 дней после имплантации DES и 1—12 месяцев BMS — высокий риск, 1—12 месяцев DES — умеренный риск, стабильные формы ИБС — низкий и промежуточный риск [20].

Для оценки риска кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты, ранее предлагалось использовать шкалу HAS-BLED [21], однако в последних рекомендациях предлагается использовать более широкий список факторов риска развития кровотечений, которые предлагается подразделять на немодифицируемые, частично модифицируемые и модифицируемые [22]. При этом данная таблица является, по сути, компиляцией всех наиболее известных шкал по оценке риска кровотечений: HAS-BLED, ABC, ATRIA, $HEMORR_2HAGES$ и ORBIT. Большинство факторов риска в соответствующих шкалах имеют вес в 1 балл, кроме кровотечения в анамнезе по шкале $HEMORR_2HAGES$, оцениваемого в 2 балла. Высокий риск кровотечения имеется у пациентов с тремя и более факторами риска. Однако высокий риск кровотечения не является причиной для отказа от назначения антикоагулянтов, а лишь служит сигналом для более тщательного мониторинга за пациентом и коррекции тех факторов, которые можно устранить или чье действие можно ослабить [22].

Все указанное однозначно свидетельствует о значительном множестве вариаций и межиндивидуальных различий среди пациентов с ФП после ЧКВ, каждый из которых будет иметь свой особенный риск кровотечений, риск тромбоэмболического и атеротромботического события.

Частота развития кровотечений исследования RE-DUAL PCI была значительно ниже в обеих группах двойной терапии (дабигатраном 110 и 150 мг 2 р/сут) и одним антитромбоцитарным препаратом, чем в группе ТАТ. Частота развития основных тромбоэмболических событий на терапии с дабигатраном 110 и 150 мг была сопоставима с аналогичными показателями в группе ТАТ. Эти данные предоставляют врачу возможность выбора эффективной антитромботической терапии для достижения оптимального баланса в каждом конкретном случае с целью снижения риска кровотечения и эффективной профилактики тромбоэмболических и атеротромботических событий. В частности, благодаря исследованию RE-DUAL PCI у врача появилась возможность назначения пациенту с ФП и высоким риском ишемического инсульта дозы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки даже после проведенного ЧКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ЧКВ выполняется более чем у 2 млн пациентов в год, при этом в нашей стране отмечается неуклонный рост количества выполнения данного вмешательства пациентам с различными формами ИБС.

Среди этих пациентов значительная часть имеет ФП, что обусловливает необходимость одновременного назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Эта необходимость значительно повышает риск развития кровотечений, в связи с чем в консенсусных документах и даже в рекомендациях экспертами высказывается мнение о необходимости замены ТАТ на двойную терапию с применением антикоагулянта и одного антитромбоцитарного препарата (класс рекомендаций IIb) [1, 4, 23]. Можно сказать, что результаты исследования RE-DUAL PCI в целом подтвердили концепцию, заложенную в исследовании WOEST, о возможном эффективном и безопасном применении двойной терапии антикоагулянтом и одним антиагрегантом вместо традиционной ТАТ, но с большей доказательной базой, что найдет отражение при обновлении существующих рекомендаций.

У практического врача, который занимается ведением пациентов с ФП после стентирования коронарных артерий, появилась доказанная возможность назначить оптимальную терапию, позволяющую снизить риск кровотечений в сравнении с золотым стандартом – ТАТ, сохранив при этом высокую эффективность в предотвращении тромбоэмболических событий.

ИСТОЧНИКИ

1. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: anupdate of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncar-

diac surgery. *Circulation,* 2016, 134(10): e123-e155.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ, 2012. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf.
3. Steg PG, Bhatt DL. Viewpoint: a proposal for a simple algorithm for managingoral anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary stents. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6: 93-7.
4. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 3155-79.
5. Gonz3lez-Pacheco H, M3rquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*, 2015, 66: 148-154.
6. Braga CG, Ramos V, Martins J, et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. *Rev Port Cardiol,* 2015, 34(6): 403-10.
7. Conolly S. J. 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,* 2006, 367: 1903-1912.
8. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest,* 2010, 137: 263–272.
9. Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *JACC*, 2015, 65: 635–642.
10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace,* 2015, 17(10): 1467-1507.
11. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation,* 2012, 126(10): 1185–93.
12. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation,* 2010, 121: 2067-70.
13. Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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 European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
14. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. 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.
15. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC,* 2013, 62: 981-9.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-51.
17. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation,* 2013, 127: 634-40.
18. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual antitrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med,* 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
19. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2005, 3: 692-4.
20. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of CardiologyWorking Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 2016, 0: 1–11.
21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest,* 2010, 138: 1093–100.
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2893-2962.
23. January CT, Wann LS, Alpert JS, 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 practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation,* 2014, 130: 2071-104.