О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

КАК СНИЗИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: УРОКИ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В рамках сложившейся практики пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) получают после ЧКВ тройную антитромботическую терапию – аспирин, клопидогрел и пероральный антикоагулянт. В рамках поиска альтернативной стратегии антитромботической терапии, которая позволила бы снизить риск геморрагических осложнений, было проведено несколько клинических исследований, в т. ч. RE-DUAL PCI, в котором тестируемые режимы лечения были разработаны в соответствии с действующими рекомендациями и запросами реальной клинической практики. В рамках этого исследования сравнивалась стандартная тройная антитромботическая терапия – варфарин, ингибитор рецептора P2Y₁₂ 12 мес. и аспирин (≤100 мг) в течение 1–3 мес. и два режима двойной антитромботической терапии (ДАТ), включающей ингибитор рецептора P2Y₁₂ и дабигатран в одной из рекомендованных для профилактики инсульта доз – 110 мг 2 р/сут или 150 мг 2 р/сут (в течение 12 мес.). В сравнении со стандартной терапией в группе ДАТ с дабигатраном 110 мг частота больших кровотечений была значительно ниже, а частота больших ишемических событий – достоверно выше. В группе ДАТ с дабигатраном 150 мг частота больших кровотечений также была достоверно ниже, но была выявлена и недостоверная тенденция к снижению частоты ишемических осложнений. Таким образом, оба режима потенциально безопаснее стандартной терапии при сопоставимой эффективности, но при разных соотношениях риска ишемических и геморрагических осложнений у конкретного пациента врач может выбрать более предпочтительный. Также в статье обсуждены практические подходы к снижению риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих комбинированную антитромботическую терапию после ЧКВ.

Ключевые слова: дабигатран, фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, стентирование, кровотечение, тройная антитромботическая терапия, НОАК, RE-DUAL PCI.

O.O. Shakhmatova, E.P. Panchenko

Federal State Budget Organization «National Medical Research Centre of Cardiology» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HOW TO MINIMIZE THE BLEEDING RISK IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS: LESSONS DRAWN FROM RANDOMIZED TRIALS AND NEW CLINICAL GUIDELINES

In the current practice, patients with atrial fibrillation receive triple antithrombotic therapy after PCI, which includes aspirin, clopidogrel and oral anticoagulant. Several clinical trials were conducted to identify an alternative strategy for antithrombotic therapy that would minimize the risk of haemorrhagic complications, including RE-DUAL PCI trial, in which the treatment regimens under test have been developed in accordance with the current guideline recommendations and requirements of real clinical practice. This trial compared the standard triple antithrombotic therapy – warfarin, P2Y₁₂ receptor inhibitor for 12 months and aspirin (≤100 mg) for 1–3 months – and two regimens of dual antithrombotic therapy including a P2Y₁₂ receptor inhibitor and dabigatran at one of the doses recommended to prevent stroke – 110 mg twice daily or 150 mg twice daily (for 12 months). The rates of major bleeding events in the 110 mg DE-DAT treatment arm were significantly lower as compared with the standard therapy, and the frequency of major ischemic events was insignificantly higher. In the 150 mg DE-DAT treatment arm, the rates of major bleeding events were also significantly lower, and an insignificant tendency towards reduction of ischemic events was also revealed. Thus, both regimens are equally effective, but potentially safer compared with the standard therapy, so if a particular patient has different risk ratios of ischemic and haemorrhagic events, the physician may choose the more preferable. The article also discusses practical approaches to minimizing the risk of bleeding in patients with AF who receive combined antithrombotic therapy after PCI.

Keywords: dabigatran, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, stenting, bleeding, triple antithrombotic therapy, new oral anticoagulants, RE-DUAL PCI.

Порядка 5–8% пациентов, которым выполняются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), страдают фибрилляцией предсердий (ФП) [1–3]. Около 15% пациентов с ФП когда-либо переносили инфаркт миокарда (ИМ) [4–7]; 5–15% пациентов с ФП может потребоваться ЧКВ [7]. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) эффективнее варфарина в отношении профилактики тромбоза стента [8], но уступает варфарину в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений ФП [9]. Поэтому в рамках сложившейся практики пациенты с ФП получают после ЧКВ так называемую тройную антитромботическую терапию (ТАТ) – аспирин, клопидогрел и варфарин. Такая схема лечения ассоциируется с достаточно высоким риском больших кровотечений: в среднем порядка 2,2% за первый месяц, 4–12% – в течение года лечения [10].

Первым шагом на пути поиска альтернативной стратегии антитромботической терапии, которая позволила бы снизить риск геморрагических осложнений у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты и перенесших ЧКВ, стало исследование **WOEST** (2013 г.) (табл. 1) [11]. Оно было спланировано с целью сравнения безопасности двух режимов терапии – стандартного (варфарин + клопидогрел + аспирин в течение года после ЧКВ) и сокращенного, в рамках которого пациенты получали только варфарин и клопидогрел в течение 12 мес. Гипотеза авторов гласила, что варфарин вполне может заменить аспирин в плане профилактики коронарных осложнений. Прием варфарина снижает образование тромбина (важного активатора агрегации тромбоцитов). Соответственно, действие варфарина вполне сопоставимо по влиянию на активацию тромбоцитов с блокированием циклооксигеназы под действием аспирина. Данная гипотеза была подтверждена ранее на практике двумя

рандомизированными исследованиями, сравнивавшими варфарин и аспирин у постинфарктных пациентов. Было показано, что на фоне приема варфарина частота инсультов и повторных инфарктов была ниже, чем у принимающих аспирин пациентов при несколько большей частоте кровотечений [12, 13]. Две другие комбинации антитромботических препаратов – аспирин + клопидогрел и аспирин + варфарин представлялись менее целесообразными. Так, исследование ACTIVE-W показало, что аспирин и клопидогрел уступают варфарину в эффективности в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [9], а у пациентов с имплантированными стентами преждевременная отмена клопидогрела ассоциировалась с повышением частоты ИМ и тромбоза стента [8].

Через 1 год наблюдения частота первичной конечной точки – любого кровотечения оказалась значительно выше в группе тройной терапии (44,4%) по сравнению с группой двойной терапии (19,4%), $p < 0,0001$. Частота больших кровотечений по критериям TIMI и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO между группами не различалась, а вот по критериям BARC частота больших кровотечений (BARC 3) была достоверно ниже в группе двойной терапии – 6,5% против 12,7%, $p=0,011$. Также значительно различалась частота малых клинически значимых кровотечений: например, кровотечения BARC 2 были зарегистрированы у 8,2% пациентов группы двойной терапии и у 20,8% группы тройной терапии, ОШ 0,36 (0,23–0,59), $p < 0,0001$. Гемотрансфузия была проведена в группе двойной терапии в 2,5 раза реже, чем в группе тройной терапии. Частота вторичной комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда, тромбоз стента) в группе тройной терапии составила 17,6%, в группе двойной терапии – 11,1%;

после коррекции с учетом несбалансированности групп сравнения ОШ составило 0,56 (95% ДИ 0,35–0,91). Частота смерти от всех причин в группе двойной терапии была достоверно ниже (2,5% против 6,3%, $p=0,027$). Прочие ишемические события происходили в двух группах с сопоставимой частотой. Согласно результатам исследования WOEST, у пациентов с ФП после ЧКВ использование ДАТ варфарином и клопидогрелом в течение 1 года безопаснее стандартной тройной терапии при сопоставимой частоте ишемических осложнений.

Результаты тестирования другой комбинации препаратов – аспирина и варфарина лишь с непродолжительным (6 нед.) приемом клопидогрела оказались, на наш взгляд, менее удачными. В исследовании **ISAR-TRIPLE** (2015 г.) (табл. 1) пациентам с ФП, у которых проводилось плановое или экстренное ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, назначалась терапия варфарином, аспирином и клопидогрелом [14]. В 1-й группе клопидогрел назначался на 6 нед., во 2-й – на 6 мес. Через 9 мес. наблюдения частота комбинированной первичной конечной точки (смерть, инсульт, ИМ, тромбоз стента, большое кровотечение) достоверно между группами не различалась и составила 9,8% в 1-й группе и 8,8% – во 2-й (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,68–1,91; $p=0,63$). Частота больших кровотечений между группами не различалась. Также сопоставимой оказалась частота основных ишемических событий. Единственным исключением является ИМ, который был зарегистрирован у 6 пациентов (2%) 1-й группы и ни у одного пациента 2-й группы ($p=0,03$). Однако все эти события произошли в первые 6 нед. от момента включения в исследование и, по мнению исследователей, не зависели от проводимой терапии. Таким образом, исследование ISAR-TRIPLE не продемонстрировало преимуществ сокращения длительности приема тианопиридинов до 6 нед.

после ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

Антикоагулянты – не антагонисты витамина К (или «новые антикоагулянты», НОАК) характеризуются большей безопасностью в сравнении с варфарином: на фоне их приема у пациентов с ФП реже развиваются интракраниальные и фатальные кровотечения. Накопленные к настоящему времени данные говорят о том, что эти препараты могут быть использованы у пациентов с ИБС, в т.ч. в составе комбинированной терапии у пациентов с ФП после ЧКВ [15–18]. В двух описанных ниже исследованиях (PIONEER AF-PCI и RE-DUAL PCI) проводилось прямое сравнение стандартной антитромботической терапии с варфарином и комбинаций препаратов, включающих в себя НОАК. К моменту планирования этих исследований в клиническую практику уже были широко внедрены стенты с лекарственным покрытием 2 поколения. Эти устройства быстрее эпителизируются, поэтому их применение теоретически позволяет сократить длительность ДАТ. Поэтому если в одной из групп сравнения использовалась ДАТ, она могла иметь длительность 1, 1–3, 6 или 12 мес. по усмотрению врача. Кроме того, оба исследования (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI) тестировали логичную гипотезу о большей безопасности сниженной дозы НОАК, которая закономерно вызывала бы меньшую частоту кровотечений, а дополнительный прием антиагрегантов теоретически мог бы компенсировать недостающий эффект сниженной дозы антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта. Напомним, что в рекомендациях по ведению пациентов с ФП от 2016 г. эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) подчеркивают, что НОАК следует назначать в полной лечебной дозе без ее снижения, если для этого нет каких-либо дополнительных оснований, потому что только такие дозы препаратов доказали свою эффективность

ТАБЛИЦА 1. Альтернативные стратегии антитромботической терапии у пациентов с ФП после ЧКВ и их доказательная база [11, 14, 20, 22]

Название исследования. Режим антитромботической терапии	Дизайн	Кровотечения	Тромботические осложнения. Смертность
WOEST Варфарин + клопидогрел 75 мг/сут в течение 12 мес. против стандартной терапии варфарин + клопидогрел + аспирин (80–100 мг) 12 мес.	n = 573 Открытое рандомизированное исследование. ОКС у 27% пациентов. Варфарин назначался в связи с ФП (69%), механическим протезом клапана (10%) и прочими причинами (20%). МНО – в соответствии с показаниями к терапии варфарином. Наблюдение 12 мес.	Все кровотечения: 19,4% против 44,4%, ОШ 0,36 (0,95% ДИ 0,26–0,50); p < 0,0001 GUSTO тяжелые и умеренные кровотечения: 5,4% против 12,3%, ОШ 0,42 (0,23–0,76); p = 0,003 BARC 3 (большие) кровотечения: 6,5% против 12,7%; ОШ 0,49 (0,28–0,86); p = 0,011 TIMI большие кровотечения: частота достоверно между группами не различается	Смерть + ИМ + инсульт + тромбоз стента + повторная реваскуляризация целевого сосуда: ОШ 0,56 (95% ДИ 0,35–0,91). Смерть от всех причин: 2,5% против 6,3%, ОШ 0,39 (95% ДИ 0,16–0,93); p = 0,027
ISAR-TRIPLE Клопидогрел 75 мг/сут 6 нед. + варфарин + аспирин (75–200 мг) до года против клопидогрела 6 мес. + варфарин + аспирин до года	n = 614 Открытое рандомизированное исследование. У 1/3 пациентов ОКС. МНО – нижний предел целевого диапазона. Наблюдение 9 мес.	TIMI большие кровотечения: 5,3% против 4,0%, ОШ 1,35 (95% ДИ 0,64–2,84); p = 0,44	ССС + ИИ + ИМ + тромбоз стента: 4,0% против 4,3% ОШ 0,93 (95% ДИ 0,43–2,05); p = 0,87
PIONEER AF-PCI Ривароксабан 15 мг + ингибитор рецептора P2Y12 12 мес. или Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут 12 мес. + аспирин 75–100 мг 12 мес. + ингибитор рецептора P2Y12 1, 6 или 12 мес. против: Варфарин 12 мес. + аспирин 75–100 мг 12 мес. + клопидогрел 1, 6 или 12 мес.	n = 2124 Открытое рандомизированное исследование. ОКС у 52% пациентов. МНО 2,0–3,0. Наблюдение 360 дней. В качестве ингибитора рецептора P2Y12 можно было выбрать клопидогрел 75 мг/сут (не менее 85% всех пациентов), тикагрелор 90 мг 2 р/сут или празугрел 10 мг/сут. В 1-й и 2-й группах длительность терапии ингибиторами рецептора P2Y12 определял врач до рандомизации	TIMI клинически значимые кровотечения: в 1-й группе – 16,8%, во 2-й группе – 18,0%, в 3-й группе – 26,7% (различия между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами достоверны, p < 0,001) TIMI большие кровотечения: частота достоверно между группами не различается	ССС + ИМ + инсульт: в 1-й группе – 6,5%, во 2-й группе – 5,6%, в 3-й группе – 6,0% (различия между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами не достоверны, p = 0,75 и p = 0,76 соответственно). Отдельно ССС, ИМ, инсульт, тромбоз стента: различия между группами не достоверны
RE-DUAL PCI Дабигатран 110 мг 2 р/сут + ингибитор рецептора P2Y12 12 мес. или Дабигатран 150 мг 2 р/сут + ингибитор рецептора P2Y12 12 мес. против: Варфарин 12 мес. + ингибитор рецептора P2Y12 12 мес. + аспирин ≤ 100 мг 1 или 3 мес.	n = 2725 Открытое рандомизированное исследование. ОКС у 50,5% пациентов. МНО 2,0–3,0. Наблюдение 14 мес. В качестве ингибитора рецептора P2Y12 можно было выбрать клопидогрел 75 мг/сут или тикагрелор 90 мг 2 р/сут	ISTH большие и клинически значимые кровотечения: 15,4% в группе ДАТ даби 110 мг против 26,9% в группе ТАТ (p < 0,001). 20,2% в группе ДАТ даби 150 мг против 25,7% в соответствующей подгруппе ТАТ (p < 0,001). ISTH большие, TIMI большие, внутричерепные кровотечения: в обеих группах ДАТ с дабигатраном их частота достоверно ниже, чем в группе ТАТ с варфарином	ТЭО + ИМ + инсульт + смерть + внеплановая реваскуляризация: 13,7% в среднем у пациентов, получавших ДАТ, против 13,4% в группе ТАТ (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29; p = 0,005 для гипотезы, что лечение ДАТ с дабигатраном не хуже стандартной ТАТ). ТЭО + смерть, тромбоз стента, отдельно ИМ, инсульт, смерть, ТЭО: достоверно не различались между группами

в отношении профилактики инсульта у пациентов с ФП [19]. Обоим условиям удовлетворяет только один вариант лечения – дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут – низкодозовая схема, подтвердившая безопасность и эффективность в профилактике инсульта у пациентов с ФП по данным исследования RE-LY. И, наконец, вслед за исследованием WOEST оценивалась безопасность назначения двойной терапии (НОАК + антиагрегант) вместо тройной.

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования PIONEER AF-PCI [20] (табл. 1), выполненного с целью сравнения безопасности трех стратегий антитромботической терапии у пациентов с ФП после ЧКВ: 1) низкая доза ривароксабана 15 мг/сут и ингибитор P₂Y₁₂ в течение 12 мес. (схема, близкая к использованной в исследовании WOEST); 2) очень низкая доза ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут и ДАТ аспирин 75–100 мг и ингибитором P₂Y₁₂ в течение 1, 6 или 12 мес. (аналогичная комбинация оценивалась в исследовании ATLAS ACS 2 – TIMI 51); 3) стандартная схема лечения варфарин (МНО 2,0–3,0) + ДАТ в течение 1, 6 или 12 мес.

Через 12 мес. наблюдения частота клинически значимых кровотечений в 1-й группе (ривароксабан 15 мг + ингибитор P₂Y₁₂) составила 16,8%, во 2-й группе (ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут + ДАТ) – 18,0%, а в 3-й группе (варфарин + ДАТ) – 26,7% (различия между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,001$). Результаты оставались аналогичными при анализе в подгруппах, а также во всех стратах длительности лечения ингибиторами P₂Y₁₂. Частота неблагоприятных тромботических исходов между группами не различалась. Частота тромбоза стента была низкой и не зависела от типа антитромботической терапии. Однако следует обратить внимание на то, что объем наблюдений был недостаточным для того, чтобы достоверно судить о показателях эффективности, исследование было спланировано для оценки безопасности

разных режимов антитромботической терапии. Таким образом, оба модифицированных режима антитромботической терапии, включающих сниженную дозу ривароксабана, оказались безопаснее стандартного лечения без явного увеличения частоты тромботических осложнений. Ограничением данного исследования является использование доз ривароксабана, которые формально не были оценены в рамках рандомизированных исследований в отношении профилактики инсульта. Тем не менее в вышедших в августе 2017 г. рекомендациях ЕОК по ДАТ [21] было указано, что в случае необходимости приема ривароксабана в комбинации с антиагрегантами препарат может быть назначен в дозе 15 мг (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В). Еще одним нововведением в этих рекомендациях стало изменение класса рекомендаций на IIa для тезиса, согласно которому у пациента с ФП в случае преобладания риска кровотечения над риском ишемических осложнений сразу после ЧКВ может быть назначена двойная терапия – антикоагулянт и один антиагрегант. Ранее, когда этот тезис опирался только на результаты исследования WOEST, класс рекомендаций не превышал IIb.

Наконец, в августе 2017 г. были опубликованы результаты исследования **RE-DUAL PCI**, в котором тестируемые режимы лечения были разработаны таким образом, чтобы максимально соответствовать действующим рекомендациям и запросам реальной клинической практики [22].

В рамках этого исследования у пациентов с ФП после ЧКВ сравнивалась стандартная ТАТ – варфарин, ингибитор рецептора P₂Y₁₂ 12 мес. и аспирин (≤ 100 мг) в течение 1–3 мес. и два режима ДАТ, включающей ингибитор рецептора P₂Y₁₂ и дабигатран в одной из рекомендованных для профилактики инсульта доз – 110 мг 2 р/сут или 150 мг 2 р/сут (в течение 12 мес.). Выбранные дозы

дабигатрана ранее продемонстрировали свою эффективность и безопасность у пациентов с ФП в рамках исследования RE-LY (в т.ч. в составе комбинированной терапии с антиагрегантами при сопутствующей ИБС).

Особенностью исследования RE-DUAL PCI являлось то обстоятельство, что в качестве ингибитора рецепторов P2Y₁₂ мог использоваться как клопидогрел 75 мг/сут, так и тикагрелор 90 мг 2 р/сут (по выбору врача). Формально тикагрелор не рекомендован к использованию в комбинации с пероральными антикоагулянтами в связи с высоким риском кровотечений. Однако этот препарат эффективен при ОКС, и достаточно часто назначается off-label в составе комбинированной терапии, поэтому с точки зрения потребностей практической медицины важно было оценить безопасность подобной терапии.

Исследование международное многоцентровое открытое рандомизированное. В него включались пациенты с неклапанной ФП 18 лет и старше, которым не более 120 ч назад было выполнено успешное ЧКВ с имплантацией голометаллического стента или стента с лекарственным покрытием. Показанием к проведению ЧКВ мог быть как ОКС, так и стабильная ИБС. Основными критериями исключения являлись следующие параметры: 1) вторичный характер ФП с обратимой причиной (у таких пациентов отсутствуют показания к длительной терапии ОАК); 2) наличие механического или биологического протеза клапана сердца; 3) тяжелое нарушение почечной функции (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); 4) кардиогенный шок в течение данной госпитализации; 5) тромболизис в течение предшествующих 24 ч, который, по мнению исследователя, может повысить риск кровотечения; 6) инсульт или большое кровотечение менее 30 сут назад.

Во время ЧКВ пациенты получали стандартную терапию. Исследуемые препараты

назначались не ранее чем через 6 ч после удаления интродьюсера. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1:1 в одну из следующих групп терапии: 1) ДАТ в течение 12 мес., включая дабигатран 110 мг 2 р/сут и ингибитор рецептора P2Y₁₂; 2) ДАТ в течение 12 мес., включая дабигатран 150 мг 2 р/сут и ингибитор рецептора P2Y₁₂; 3) ТАТ, включая варфарин и ингибитор рецептора P2Y₁₂ в течение 12 мес., а также аспирин в дозе ≤100 мг в течение 1 мес. в случае имплантации голометаллического стента и 3 мес. в случае имплантации стента с лекарственным покрытием.

Рандомизация осуществлялась методом блоков с учетом стратификации по двум параметрам – возраста (пациенты младше 80 лет и пожилые пациенты ≥80 лет, в Японии – младше 70 лет и пожилые пациенты ≥70 лет) и региона проживания (США, Япония, другие страны). Все пациенты в США, а также пожилые пациенты из других регионов рандомизировались в группы ДАТ с дабигатраном в дозе 110 мг или 150 мг, либо ТАТ в соотношении 1:1:1. Пожилые пациенты из всех регионов, кроме США, рандомизировались в группы ДАТ с дабигатраном 110 мг или ТАТ в соотношении 1:1. Таким образом, пациенты из этих регионов не получали дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут в соответствии с инструкцией к препарату, действующей на соответствующих территориях.

В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация больших и малых клинически значимых кровотечений по классификации ISTH. Основная вторичная конечная точка – комбинированная конечная точка, характеризующая эффективность антитромботической терапии (ИМ, инсульт, тромбоэмболические осложнения, смерть и внеплановая реваскуляризация). Также учитывались индивидуальная частота каждого компонента конечной точки по эффективности, частота

РИСУНОК 1. Частота первичной конечной точки (больших и малых клинически значимых кровотечений по ISTH) в исследовании RE-DUAL PCI

тромбоза стента, а также комбинация тромбоэмболических осложнений и смерти.

Статистическая мощность и дизайн исследования были разработаны таким образом, чтобы оценить гипотезу о том, что двойная терапия с дабигатраном (в обеих дозировках) не хуже стандартной ТАТ с варфарином в отношении частоты развития первичной конечной точки. Критерием того, что такое лечение действительно «не хуже», является значение верхнего предела 95% доверительного интервала отношения шансов, не превышающее 1,38. Этот же критерий того, что исследуемая терапия «не хуже» стандартной, был выбран для других неблагоприятных событий. Конечные точки учитывались в виде времени до наступления первого события. Группы между собой сравнивались

с помощью регрессионной модели пропорционального риска Кокса. Группа ДАТ с дабигатраном 110 мг сравнивалась с группой ТАТ с варфарином с учетом стратификации по возрасту (пожилые/непожилые пациенты). Группа ДАТ с дабигатраном 150 мг сравнивалась с группой ТАТ в рамках модели Кокса без стратификации по возрасту, но в группу сравнения ТАТ с варфарином включали только таких пациентов, которые могли бы получать дабигатран 150 мг (все пациенты в США, пациенты младше 70 лет в Японии, младше 80 лет в прочих регионах).

Всего в исследование было включено 2725 пациентов. Средний возраст больных был 70,8 года (16,8% – пожилые пациенты). ОКС являлся показанием к ЧКВ у 50,5% пациентов. Только покрытые лекарственным препаратом

стенты были имплантированы у 82,6% пациентов. Тикагрелор получали 12% больных, остальным был назначен клопидогрел. У получающих варфарин пациентов среднее время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне составило 64%. Группы ДАТ (и соответствующие им группы ТАТ) были сравнимы между собой по основным клинико-демографическим характеристикам.

Средняя продолжительность наблюдения – 14 мес. Частота первичной конечной точки в группе ДАТ с дабигатраном 110 мг составила 15,4%, в группе ТАТ – 26,9% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,42–0,63; $p < 0,001$ и для критериев того, что исследуемая терапия не хуже, и для критериев превосходства). В группе ДАТ с дабигатраном 150 мг частота больших и малых клинически значимых кровотечений составила 20,2%, в соответствующей группе сравнения ТАТ – 25,7% (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,58–0,88; $p < 0,001$ для критериев того, что исследуемая терапия «не хуже» стандартной) (рис. 1). Результаты в рамках анализа «по намерению лечить» соответствовали результату, полученному у пациентов, которые действительно принимали препараты. В основных подгруппах также была выявлена аналогичная картина. Исключение составили пожилые пациенты: прием ДАТ с дабигатраном 150 мг ассоциировался с большей частотой больших и клинически значимых кровотечений, чем стандартное лечение тремя препаратами, включая варфарин ($p=0,009$).

Также в обеих группах ДАТ достоверно ниже оказалась частота всех кровотечений, больших кровотечений по критериям ISTH и TIMI. Частота внутричерепных кровоизлияний в целом была довольно низкой, но тем не менее в группе ДАТ их число было ниже (табл. 2).

Частота вторичной конечной точки, характеризующей эффективность лечения (комбинация тромбоэмболических осложнений,

инсульта, ИМ, смерти и внеплановой реваскуляризации), у пациентов, получавших дабигатран (в среднем по двум группам) составила 13,7%, а у пациентов группы ТАТ – 13,4% (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29; $p=0,005$ для гипотезы, что лечение ДАТ с дабигатраном не хуже стандартной ТАТ). В группе ДАТ с дабигатраном 110 мг частота этой конечной точки составила 15,2% против 13,4% в группе ТАТ (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,90–1,43, $p=0,30$). В группе ДАТ с дабигатраном 150 мг частота этих осложнений составила 11,8% против 12,8% в соответствующей подгруппе пациентов, получавших ТАТ (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,67–1,19; $p=0,44$). Результаты анализа «по намерению лечить» совпали с таковыми при учете пациентов, которые действительно находились на лечении. Сходные результаты были получены во всех основных подгруппах (включая пациентов с ОКС и лиц, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием). Частота прочих вторичных конечных точек, характеризующих эффективность изученных режимов антитромботической терапии, также между группами достоверно не различалась (табл. 3).

Таким образом, исследование RE-DUAL PCI продемонстрировало, что у пациентов с ФП, которым было выполнено ЧКВ, ДАТ, включающая в себя дабигатран в полной лечебной дозе и ингибитор рецептора P2Y₁₂, безопаснее стандартной тройной терапии при сопоставимой эффективности. В группе ДАТ с дабигатраном 110 мг частота больших кровотечений была значительно ниже (4,2% в абсолютных значениях), а частота больших ишемических событий – достоверно выше (1,8% в абсолютных значениях). В группе ДАТ с дабигатраном 150 мг частота больших кровотечений также была достоверно ниже (на 2,8% в абсолютных значениях), а вот частота больших ишемических событий также была ниже, но недостоверно

ТАБЛИЦА 2. Частота геморрагических осложнений антитромботической терапии в исследовании RE-DUAL PCI

КРОВОТЕЧЕНИЕ	ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ДАБИГАТРАНОМ 110 МГ (N = 981)	ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ВАРФАРИНОМ (N = 981)	ОШ (95% ДИ)	ЗНАЧЕНИЕ Р*
ISTH большие и малые клинически значимые кровотечения	15,4%	26,9%	0,52 (0,42–0,63)	<0,001 (<0,001 для гипотезы «исследуемое лечение не хуже стандартного»)
ISTH большие кровотечения	5,0%	9,2%	0,52 (0,37–0,74)	<0,001
Все кровотечения	27,1%	42,9%	0,54 (0,46–0,63)	<0,001
Внутричерепные кровоизлияния	0,3%	1,0%	0,30 (0,08–1,07)	0,06
TIMI большие кровотечения	1,4%	3,8%	0,37 (0,20–0,68)	0,002
КРОВОТЕЧЕНИЕ	ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ДАБИГАТРАНОМ 150 МГ (N = 763)	ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ВАРФАРИНОМ (N = 764)	ОШ (95% ДИ)	ЗНАЧЕНИЕ Р*
ISTH большие и малые клинически значимые кровотечения	20,2%	25,7%	0,72 (0,58–0,88)	0,002 (<0,001 для гипотезы «исследуемое лечение не хуже стандартного»)
ISTH большие кровотечения	5,6%	8,4%	0,64 (0,43–0,94)	0,02
Все кровотечения	33,3%	41,4%	0,72 (0,61–0,84)	<0,001
Внутричерепные кровоизлияния	0,1%	1,0%	0,12 (0,02–0,98)	0,047
TIMI большие кровотечения	2,1%	3,9%	0,51 (0,28–0,93)	0,009

р* – значение р для гипотезы превосходства одного метода лечения над другим.

(на 1,0% в абсолютных значениях). Таким образом, оба режима потенциально безопаснее стандартной терапии при сопоставимой эффективности, но при разных соотношениях риска ишемических и геморрагических осложнений у конкретного пациента врач может выбрать более предпочтительный. По-видимому, достаточно убедительные результаты исследования RE-DUAL PCI внесут дополнительные изменения в существующую клиническую практику.

Что должен делать врач для снижения риска кровотечений у пациента с ФП, которому выполнено ЧКВ (на основе рекомендаций ЕОК по ДАТ, вышедших в августе 2017 г. [21])

Врач должен принимать решение о проведении эндоваскулярного вмешательства, а также выбирать антитромботическую терапию, соотнося риск последующих ишемических и геморрагических осложнений. Следует приложить максимум усилий

ТАБЛИЦА 3. Частота ишемических осложнений антитромботической терапии и смерти в зависимости от проводимого лечения в исследовании RE-DUAL PCI

ОСЛОЖНЕНИЕ	ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ДАБИГАТРАНОМ 110 МГ (N = 981)	ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ВАРФАРИНОМ (N = 981)	ОШ (95% ДИ)	ЗНАЧЕНИЕ P
Комбинированная конечная точка ТЭО, смерть, внеплановая реваскуляризация	15,2%	13,4%	1,13 (0,90–1,43)	0,30
ТЭО и смерть	11,0%	8,5%	1,30 (0,98–1,73)	0,07
Смерть	5,6%	4,9%	1,12 (0,76–1,65)	0,56
ИМ	4,5%	3,0%	1,51 (0,94–2,41)	0,09
Инсульт	1,7%	1,3%	1,30 (0,63–2,67)	0,48
Подтвержденный тромбоз стента	1,5%	0,8%	1,86 (0,79–4,40)	0,15
ОСЛОЖНЕНИЕ	ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ДАБИГАТРАНОМ 150 МГ (N = 763)	ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ВАРФАРИНОМ (N = 764)	ОШ (95% ДИ)	ЗНАЧЕНИЕ P
Комбинированная конечная точка ТЭО, смерть, внеплановая реваскуляризация	11,8%	12,8%	0,89 (0,67–1,19)	0,44
ТЭО и смерть	7,9%	7,9%	0,97 (0,68–1,39)	0,88
Смерть	3,9%	4,6%	0,83 (0,51–1,34)	0,44
ИМ	3,4%	2,9%	1,16 (0,66–2,04)	0,61
Инсульт	1,2%	1,0%	1,09 (0,42–2,3)	0,85
Подтвержденный тромбоз стента	0,9%	0,9%	0,99 (0,35–2,81)	0,98

*p** – значение *p* для гипотезы превосходства одного метода лечения над другим.

для выявления модифицируемых факторов риска кровотечений и воздействия на них.

- Четко определиться с показаниями к ЧКВ еще до процедуры (например, пациенту со стабильной стенокардией невысокого функционального класса и/или хорошим эффектом антиангинальных препаратов, но значимым риском кровотечений лучше воздержаться от проведения планового ЧКВ,

за которым должна последовать комбинированная антитромботическая терапия). В таблице 4 перечислены примеры состояний, при которых назначение ТАТ связано с высоким риском осложнений.

- Оценить риск ишемических осложнений. Существенным он будет у пациентов с ОКС, а также у больных с особенностями поражения коронарных артерий и эндоваскулярного

ТАБЛИЦА 4. Признаки и состояния, при которых проведение ТАТ сопряжено с высоким риском [21]

Низкая ожидаемая продолжительность жизни
Активное онкологическое заболевание
Предполагаемая низкая приверженность терапии
Сниженный интеллектуальный уровень
Терминальная почечная недостаточность
Пожилой возраст
Значимое кровотечение/геморрагический инсульт в анамнезе
Хроническое злоупотребление алкоголем
Анемия
Клинически значимое кровотечение на фоне ДАТ

вмешательства, которые могут повысить риск ИМ (табл. 5).

- Оценить риск кровотечений. Для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП в настоящее время рекомендовано две шкалы – HAS-BLED и ABC (учитывает возраст, некоторые биомаркеры – высокочувствительный тропонин, фактор роста дифференцировки 15 и гемоглобин, а также анамнез кровотечений) [23]. Шкала ABC обладает большей предсказательной ценностью по сравнению со шкалой HAS-BLED, однако последняя хороша тем, что акцентирует внимание врача на модифицируемых факторах риска кровотечений. Высокий расчетный риск кровотечений не должен являться основанием для неназначения антикоагулянтов. А вот длительность и интенсивность сопутствующей антиагрегантной терапии после ЧКВ во многом определяются риском кровотечений.
- На основании соотношения риска ишемических и геморрагических осложнений определить длительность и состав комбинированной антитромботической терапии

ТАБЛИЦА 5. Факторы риска ишемических осложнений, связанные с особенностями атеросклеротического поражения коронарных артерий и выполненного ЧКВ [21]

В анамнезе – тромбоз стента на фоне адекватной антитромботической терапии
Стентирование единственной проходимой коронарной артерии
Диффузное многососудистое поражение коронарного русла (особенно при сопутствующем сахарном диабете)
Хроническая болезнь почек (со снижением клиренса креатинина < 60 мл/мин)
Имплантация трех и более стентов
Вмешательство на трех и более стенозах
Бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов
Общая протяженность всех имплантированных стентов > 60 мм
Вмешательство на артерии с хронической окклюзией
Клинически значимое кровотечение на фоне ДАТ

(рис. 2). Пациент с ФП после ЧКВ должен получать ТАТ в течение 1 мес. независимо от типа стента. Более длительную ТАТ (до 6 мес.) следует назначать пациентам с высоким риском ишемических осложнений, обусловленным ОКС либо другими анатомическими факторами риска/особенностями ЧКВ (табл. 5), превышающим риск значимых кровотечений. Если риск геморрагических осложнений превышает риск ишемических событий, при выписке пациенту может быть назначена двойная терапия: АКГ и клопидогрел 75 мг/сут.

- Независимо от того, 1 или 2 антиагреганта будут назначены после выписки пациента, само эндоваскулярное вмешательство должно проводиться на фоне приема аспирина и клопидогрела.
- В составе комбинированной антитромботической терапии даже у пациентов с первичной

РИСУНОК 3. Алгоритм назначения антитромботической терапии у пациентов с ФП, которым выполнено ЧКВ [21]

¹ Независимо от выбранной стратегии перипроцедуральное назначение аспирина и клопидогрела является обязательным.

² Высокий риск ишемических осложнений определяется наличием ОКС либо особенностей анатомии КА/техники ЧКВ, которые могут повышать риск ИМ.

³ Риск кровотечения может быть оценен с помощью шкал HAS-BLED или ABC.

ЧКВ при ОКС следует назначать клопидогрел, а не тикагрелор и прасугрел.

- Предпочитать НОАК варфарину.
- Использовать ОАК в минимально допустимых дозах там, где это возможно. Варфарин следует назначать так, чтобы МНО было ближе к нижнему пределу целевого диапазона (2,0–2,5), время пребывания МНО в целевом диапазоне должно быть не менее 65–70%. Дабигатран нужно назначать в дозе 110 мг 2 р/сут. Кроме того, возможно, целесообразно (класс рекомендаций IIb) назначать ривароксабан в сниженной дозе 15 мг. Снижение дозы апиксабана

без дополнительных оснований на данном этапе не рекомендовано.

- Полностью перевести пациента на монотерапию АКГ можно через 12 мес. после ЧКВ. У некоторых лиц с особенно высоким риском ишемических осложнений (табл. 4) либо при наличии механического протеза клапана сердца по окончании этого периода времени может быть продолжена комбинированная терапия АКГ и одним из антиагрегантов.
- С целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений на весь период комбинированной антитромботической терапии назначить ингибиторы протонной помпы.

• Нет необходимости предпочитать голометаллические стенты у пациентов, которым предстоит ТАТ. Стенты с лекарственным покрытием второго поколения признаны устройствами выбора у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чуть более 20 лет назад впервые было опубликовано рандомизированное исследование, продемонстрировавшее преимущество ДАТ перед лечением антикоагулянтами у пациентов после ЧКВ [24]. Все последующее время пациент с имплантированным стентом в обязательном порядке получал два антиагреганта даже в том случае, если дополнительно ему приходилось принимать антикоагулянты по иным показаниям. Исследования

нескольких последних лет привели к тому, что основная парадигма лечения таких пациентов изменилась: интенсивность антитромботической терапии после ЧКВ не является константой для всех больных, а зависит от соотношения риска ишемических осложнений (в первую очередь инфаркта миокарда) и кровотечений. Накапливающиеся в настоящее время данные, по-видимому, дадут возможность в ближайшем будущем еще больше персонализировать лечение, основываясь на индивидуальном профиле риска конкретного пациента.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis*, 2007, 18: 193–199.
2. Wang TY, Robinson LA, Ou FS et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J*, 2008, 155: 361–368.
3. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1557–66.
4. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA 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: 818–825.
5. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1433–1441.
6. 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: 1185–1193.
7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541–2619.
8. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2501–2555.

9. Connolly S, Pogue J, Hart R 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.
10. 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: 2067–2070.
11. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, 381: 1107–1115.
12. Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, Deckers JW, Grobbee DE, for the Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 109–113.
13. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969–974.
14. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1619–1629.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139–1151.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al., for the ROCKET-AF Study Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–891.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
18. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al., for the ENGAGE-AF-TIMI 48 Study Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2093–2104.
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2016, 37: 2893–2962.
20. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2423–2434.
21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2017, 0: 1–48. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
22. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
23. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) – bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*, 2016, 387: 2302–2311.
24. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1084–1089.