DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-92-102>

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ПЛАНОВОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО У БОЛЬНОГО С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Л. Комаров

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, 15А

Информация об авторе

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414–72–77; e-mail: andrkomarov@mail.ru

Резюме

Представлен клинический разбор больного с фибрилляцией предсердий, подвергнутого плановому чрескожному коронарному вмешательству. Даны рекомендации по современным принципам диагностики, выбору оптимальной анти тромботической терапии при данной патологии.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляция предсердий, многокомпонентная анти тромботическая терапия

Для цитирования: Комаров А.Л. Клиническое наблюдение: плановое чрескожное коронарное вмешательство у больного с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 92-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-92-102>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

CLINICAL IMPRESSION: PLANNED PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION

Andrei L. Komarov

Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A 3rd Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552

Author credentials

Andrei Leonidovich Komarov – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Myasnikov Cardiology Institute, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: (495) 414–72–77; e-mail: andrkomarov@mail.ru

Abstract

The paper presents the clinical discussion of a patient with atrial fibrillation, who underwent a planned percutaneous coronary intervention. It also provides the recommendations for modern principles in diagnosis, the choice of optimal antithrombotic therapy in this pathology.

Keywords: percutaneous coronary intervention, atrial fibrillation, multicomponent antithrombotic therapy

For citing: Komarov A.L. Clinical impression: Planned percutaneous coronary intervention in a patient with atrial fibrillation. . *Atherothrombosis*. 2018; 2: 92-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-92-102>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

Назначение многокомпонентной анти-тромботической терапии (АТТ), включающей антиагрегантные и антитромбоцитарные препараты, является одной из наиболее сложных задач в практике кардиолога и терапевта. Актуальность проблемы определяется относительно высокой потребностью в одно-временном приеме данных лекарств. Так, около 15–20% больных, перенесших острый коронарный синдром и/или подвергнутых ЧКВ (и получающих в связи с этим стандартную антиагрегантную терапию), имеют сопутствующие показания для назначения антикоагулянтов (например, фибрилляцию предсердий – ФП) [1–3]. Известно также, что четверть больных, получающих постоянное лечение антикоагулянтами в связи с ФП, протезами клапанов сердца или венозными тромбоэмболическими осложнениями, имеют сопутствующую ИБС, наличие которой делает потенциально необходимым прием антитромбоцитарных лекарств [1–3].

Доказано, что аспирин и даже двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) не могут быть адекватной альтернативой антикоагулянтам у больных ФП с факторами риска развития артериальных тромбоэмболий. С другой стороны, в относительно «старых» исследованиях (ISAR, STARS) сочетание антагонистов витамина К (АВК) и аспирина (при отсутствии клопидогрела) недостаточно эффективно предотвращало случаи тромбоза стентов после ЧКВ. Все эти данные послужили причиной тому, что около 15 лет назад эксперты ведущих экспертных организаций стали рекомендовать «тройную» антитромботическую терапию (аспирином, клопидогрелом и АВК) для больных ФП, подвергаемых ЧКВ [4]. Основная проблема такого лечения заключалась в существенном увеличении крупных кровотечений, развитие которых оказывало очевидное негативное влияние на показатели смертности.

Все дальнейшие попытки обеспечить лучшую безопасность были связаны с уменьшением интенсивности антикоагуляции АВК за счет поддержания МНО в нижней границе целевого диапазона, назначением минимально эффективных доз аспирина, а также уменьшением продолжительности и даже отказом от тройной терапии. Одним из первых исследований в этой области стало WOEST-2013, продемонстрировавшее потенциальную возможность отказа от аспирина в составе многокомпонентной АТТ после ЧКВ [5]. Действительно, комбинация клопидогрела и АВК в сравнении с тройной АТТ ассоциировалась с меньшим риском кровотечений ($OR = 0,36$; 95% ДИ = 0,260,50), меньшим риском всех ишемических событий ($OR = 0,60$; 95% ДИ = 0,38–0,94) и достоверным снижением смертности ($OR = 0,39$; 95% ДИ = 0,16–0,93). Еще одно исследование – ISAR-TRIPLE [6], опубликованное два года спустя, показало, что сокращение периода тройной АТТ с 6 месяцев до 6 недель приводило к уменьшению всех случаев кровотечений, не сказываясь при этом на развитии ишемических событий.

Таким образом, очевидной тенденцией последних лет стало сокращение срока назначения трех антитромботических препаратов после эпизода ОКС/ЧКВ. В последних рекомендациях по лечению больных ФП 2016 г. оптимальная продолжительность тройной АТТ после плановых и экстренных процедур ЧКВ была установлена на срок соответственно 1 и 6 месяцев [7]. При этом допускалось как удлинение, так и укорочение сроков тройной АТТ исходя из риска коронарных событий и кровотечений. Среди всех пероральных антикоагулянтов, назначаемых больным ИБС, наилучшая доказательная база до недавнего времени имела для АВК. Она включала как упомянутые выше «инвазивные» исследования WOEST и ISAR-TRIPLE, так и относительно старые исследования, например WARIS II [8], продемонстрировавшие

эффективность АВК в эпоху консервативного лечения ОКС.

Для прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) подобных доказательств не было. Тем не менее начиная с 2014 г. применение этих лекарств в обсуждаемых клинических ситуациях было официально допущено европейскими экспертами [9]. При этом, учитывая отсутствие достаточной доказательной базы, оставались открытыми вопросы выбора доз, продолжительности лечения и, наконец, самих препаратов, которые могли бы быть наиболее оптимальными в составе АТТ.

Последние годы ознаменовались завершением ряда крупных рандомизированных исследований, а также обновлением рекомендаций, посвященных проблеме ЧКВ у больных, имеющих потребность в приеме ОАК. В настоящей статье мы сочли возможным продемонстрировать современные подходы к выбору

оптимальной антитромботической терапии на примере больного с ФП, подвергаемого ЧКВ.

Больной А. 76 лет с ИБС и перенесенным в прошлом ИМ передней локализации (2010 г.) был госпитализирован в связи со снижением толерантности к нагрузке из-за стабильной стенокардии на уровне III ФК. В анамнезе – постоянная форма ФП (с 2010 г.) с высоким баллом CHA2DS2VASc (8 баллов), обусловленным пожилым возрастом, наличием артериальной гипертензии, сопутствующей ИБС и периферическим атеросклерозом, сахарным диабетом II типа, сердечной недостаточностью 2 ФК (по NYHA, ФВ ≈ 45%), а также перенесенным ишемическим инсультом в области базальных ядер справа в 2014 г. (см. данные МРТ – рис. 1). Оценка по шкале HASBLED равнялась 3 баллам (пожилой возраст, перенесенный инсульт, а также прием аспирина).

РИСУНОК 1. Клиническая характеристика больного
FIGURE 1. Clinical characteristics of the patient

Фибрилляция предсердий

CHA2DS2VASc = 8 баллов

- Постоянная форма фибрилляции предсердий (нормо-, брадисистолия)
- Возраст 76 лет
- Гипертоническая болезнь 3-й ст., степень АГ 1, риск 4
- Сопутствующий атеросклероз (ИБС, сонные артерии, нижние конечности)
- ХСН 2 ФК (по NYHA), ФВ ≈ 45%
- Сахарный диабет II типа, компенсация
- СI Cr > 50 мл/мин
- НМК по ишемическому типу в области базальных ядер справа в 2014 г.

HASBLED = 3 балла

(пожилой возраст, перенесенный инсульт, прием аспирина)

ИБС

- ИМ в анамнезе (передняя локализация)
- Стенокардия напряжения III ФК, снижение переносимости нагрузок в течение последних месяцев

- Монотерапия ОАК достаточна
- На старте НОАК лучше АВК
- При консервативной тактике лечения антиагреганты не нужны

РИСУНОК 2А. Данные коронарографии
FIGURE 2A. Coronary angiography data

КАГ

Многососудистое поражение: стеноз передней нисходящей коронарной артерии – 95–99%, 1 диагональной артерии – 99%, артерии тупого края (крупная ветвь) – 90%, правой коронарной артерии – 50–70%

РИСУНОК 2Б. Результат ЧКВ
FIGURE 2B. Results of PCT

КАГ + ЧКВ ПНА (2 стента нового поколения)

Многососудистое поражение: стеноз передней нисходящей коронарной артерии – 95–99%, 1 диагональной артерии – 99%, артерии тупого края (крупная ветвь) – 90%, правой коронарной артерии – 50–70%

На момент госпитализации получал терапию бета-блокаторами, статинами, ингибиторами АПФ, дозы которых в целом соответствовали «целевым». Значимого нарушения функции почек не было, клиренс креатинина 55 мл/мин. Из антитромботических препаратов, начиная с момента инфаркта миокарда, принимал только аспирин. Несмотря на длительный анамнез ФП и перенесенный инсульт (наиболее вероятно, кардиоэмболической природы), антикоагулянты не назначались.

Существующие рекомендации однозначно указывают на достаточность монотерапии любым пероральным антикоагулянтом и отсутствие пользы от дополнительного приема антиагреганта при консервативном лечении больного с ФП и сопутствующей стабильной ИБС. При этом на старте терапии у больных с ФП, ранее не принимавших антикоагулянты, следует предпочесть любой препарат ПОАК вместо АВК. Назначая антитромботическое лечение, нам пришлось принимать во внимание потребность в реваскуляризации миокарда, обусловленной наличием тяжелой стенокардии на фоне многососудистого поражения коронарного русла (рис. 2А) (два стеноза передней

нисходящей коронарной артерии – 95–99%, артерии тупого края (крупная ветвь) – 90%, правой коронарной артерии – 50–70%, оценка по SYNTAX = 21 балл). Наиболее целесообразным представлялось выполнение коронарного шунтирования, принимая во внимание многососудистое поражение коронарного русла и сопутствующий сахарный диабет. Пациент, однако, не рассматривал для себя возможность операции, альтернативой которой, учитывая отсутствие поражения ствола левой коронарной артерии и относительно невысокий балл SYNTAX, могла служить ЧКВ. Принято решение о вмешательстве на передней нисходящей артерии, поражение которой в первую очередь определяло прогноз. Было имплантировано два стента нового поколения в проксимальную и среднюю треть артерии (рис. 2Б). Процедура выполнялась на фоне внутривенного введения гепарина и терапии аспирином в комбинации с клопидогрелом.

После ЧКВ следовало решить вопрос о дальнейшей антитромботической терапии. На момент представления настоящего клинического случая уже были опубликованы два исследования с ПОАК у больных ФП, подвергаемых

экстренным и плановым процедурам ЧКВ: PIONEER AF-PCI с ривароксабаном и RE-DUAL PCI с дабигатраном [10, 11]. Контролем во всех этих исследованиях служила комбинированная антитромботическая терапия, включающая в себя АВК, блокатором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (в подавляющем большинстве случаев использовали клопидогрел) и аспирин, продолжительность терапии которым в указанных исследованиях была различной. При выборе оптимального режима лечения мы совершенно естественно сочли необходимыми ориентироваться на результаты данных испытаний.

В исследовании PIONEER AF-PCI было два варианта лечения ривароксабаном: 15 мг в 1 раз сутки (у больных с ХБП дозу снижали до 10 мг/сут) и 2,5 мг 2 раза в сутки. В первом случае вместе с ривароксабаном назначали только клопидогрел, а во втором – клопидогрел и аспирин. Частота клинически значимых кровотечений оказалась на треть меньше в любой из групп ривароксабана в сравнении со «стандартным» лечением АВК, соответственно, 16,8 и 18,0% против 26,7%. Частота коронарных осложнений, в т. ч. сосудистой смерти, ОКС и тромбозов стента оказалась сопоставима во всех группах лечения. Не было существенных различий и по случаям инсульта, которых в целом было немного – < 1,5%. Мощностю исследования не позволила установить наиболее оптимальную с позиций эффективности группу лечения. Тем не менее в рамках рандомизированного исследования было впервые продемонстрировано, что при инвазивном лечении больных ИБС с сопутствующей ФП прямые пероральные антикоагулянты, и в частности ривароксабан, не уступают в АВК в отношении профилактики тромботических осложнений и при этом, вероятно, более безопасны.

Обсуждая результаты PIONEER, стоит учитывать и ряд важных ограничений. Так, в исследовании, по сути, сопоставлялись не только разные антикоагулянты, но и два варианта лечения,

а именно «двойная» терапия, включающая 15 мг ривароксабана, и «комбинированная» терапия, включающая АВК с целевым МНО от 2,0 до 3,0. Следует заметить, что продолжительность терапии аспирином составила 12 месяцев у 49% пациентов, 6 месяцев – у 35% пациентов, 1 месяц – у 16%. Таким образом, подавляющее большинство пациентов контрольной группы получали стандартную тройную терапию с АВК в течение 6 и более месяцев. Нельзя исключить, что последний фактор во многом и определял большую безопасность группы ривароксабана в сравнении с группой «традиционной» АТТ.

Опасения вызывает также применимость «сниженных» доз ривароксабана для профилактики кардиоэмболий у больных ФП. Напомним, что в исследовании ROCKET, послужившем основанием для регистрации ривароксабана по данному показанию, дозу лекарства снижали до 15 мг только при сопутствующем снижении клиренса креатинина 30–49 мл/мин. Логично представить, что при сохраненной функции почек концентрация лекарства в крови может оказаться ниже терапевтической и не обеспечить должного защитного эффекта. Как уже было отмечено, в исследовании PIONEER не обнаружено каких-либо негативных тенденций, связанных с инсультом, при использовании 15 мг ривароксабана. Возможно, это было обусловлено дизайном, не допускавшим включения больных высокого риска – с инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе. В группе 2,5 мг ривароксабана имела тенденция к увеличению случаев инсульта к 6 месяцам лечения, однако такой вариант «сосудистого» дозирования препарата использовался ранее только для профилактики обострений атеротромбоза (исследования ATLAS TIMI 51 [12] и COMPASS [13]) и вряд ли может быть экстраполирован на больных с ФП. Важно отметить, что доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки не имеет доказательной базы в отношении эффективности профилактики инсульта

ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕЕ!

ПРАДАКСА® —
ниже риск больших
кровотечений^{1,2*}

ПРАДАКСА® —
единственный НОАК,
имеющий свой
специфический
антагонист^{3-5**}

* у пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфаринном при выборе дозы в соответствии с инструкцией.
** Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него.

Сокращенная информация по применению перорального препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®, МНН: дабигатрана этексилат, Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит действующее вещество: 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мемтата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТБГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТБЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТБГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТБЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов и результаты клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или надвигающегося ИЧК; наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение слизистой или синегомогического кровотечения; недавняя операция на головном или спинном мозге или ортотомическая операция, недавнее внутречерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на широко распространенные язвы желудка, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одномоментное наложение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринус и др.), пероральных антиагрегантов (варфарин, ривароксабан, ациклоксимид и др.), за исключением случаев перехода лечения с них на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одномоментное наложение катетероидов для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса в донорском, нарушении функции печени и 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 (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для обеспечения проглатывания препарата в желудок. Не следует всасывать капсулы, особые указания при инъекции капсулы из блистера: оторвать один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии perforation; вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливать капсулы через фольгу. **Побочные действия. Побочные эффекты:** выявленные при применении препарата с целью профилактики ИТБ после ортопедических операций: для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий: для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТБГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТБЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТБГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТБЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Частота (≥1/100, <1/1000) — анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, ректальное кровотечение, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания.** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состоянии, характеризующемся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечения 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 применяется не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинного или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АПТВ. В исследовании HE-LV у пациентов с фибрилляцией предсердий повышение уровня АПТВ 2-3 раза выше нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещать капсулы в таблетицы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по применению перорального препарата Праксбайнд®. Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** на 1 флакон: действующее вещество: идаруцизумаб 2,5000 г. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянты. **Код АТХ:** V03AB07. **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД® — это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно при: экстремном хирургическом вмешательстве неотложной помощи; жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **С осторожностью:** наследственная гиперчувствительность фруктозе (содержит сорбитол); тромбоцитопения; беременность и период грудного вскармливания; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Данные о применении препарата ПРАКСБАЙНД® у беременных женщин отсутствуют. Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие, которые разрешили бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют. Применение при беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5-10 мин каждая или в виде болуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД® в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбопластиновое время (РТВ) и экариновое время свертывания (ЭВТ). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (25 °С), если хранится в его оригинальной упаковке, защищающей от света, и не более 4 часов, если подвергается воздействию света. При комнатной температуре вне флакона идаруцизумаб теряет свои физические и химические свойства в течение 1 часа. ПРАКСБАЙНД® — препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возобновление антикоагулянтной терапии. Применение препарата ПРАДАКСА после возобновления терапии ПРАКСБАЙНД® при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антикоагулянтные препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антикоагулянтной терапии повышает риск тромбозов/образования вследствие имеющихся или новых заболеваний или патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на антикоагулянтный эффект идаруцизумаба. **Побочные действия.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД® была изучена у 224 здоровых добровольцев, а также у 125 пациентов в проводимых исследованиях II фазы, у которых во время приема препарата ПРАДАКСА развивалось неконтролируемое кровотечение или потребовалось экстренное хирургическое вмешательство или инвазивная процедура. Побочные реакции не выявлены. **Особые указания.** Гиперчувствительность. Риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД® пациентам с известной гиперчувствительностью (например, анафилактической реакцией) к идаруцизумабу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, должен быть тщательно взвешен в сравнении с возможной пользой от такого срочного лечения. При развитии анафилактической реакции или других тяжелых аллергических реакций введение препарата должно быть незамедлительно прекращено и следует назначить соответствующую терапию. **Наследственная непереносимость фруктозы.** Рекомендованная доза препарата содержит 5 г сорбитола в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы парентерального введения сорбитола следует избегать применения препарата ПРАКСБАЙНД® пациентам с метаболическим синдромом, повышением уровня мочевой кислоты, острой почечной недостаточностью с выключением эскортированной и синтетической функции почек и смирно, таким образом, риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД® пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы должен быть тщательно взвешен с учетом возможной пользы от такого срочного лечения. **Тромбоцитопения.** Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, предполагающее и развитие тромбоэмболических событий. Повышение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбоэмболии необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения. **Почечная недостаточность.** Почечная недостаточность не влияет на антикоагулянтный эффект идаруцизумаба, однако, клинически в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к усилению действия идаруцизумаба. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света. Не замораживать! Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

у пациентов с фибрилляцией предсердий и не зарегистрирована по данному показанию.

Результаты PIONEER послужили основанием для разрешения к использованию у больных ФП, подвергаемых ЧКВ, дозы ривароксабана 15 мг [1, 3]. Однако класс доказанности невысок – IIb, что обусловлено обсуждавшимися выше ограничениями исследования. С формальной точки зрения представляемый нами пациент не подходил под критерии PIONEER, учитывая очень высокий риск кардиоэмболии (больных с CHA₂DS₂-VASc > 7 в исследовании было не более 3%), а также перенесенный ишемический инсульт, служивший в этом исследовании критерием исключения. Таким образом, применительно к ривароксабану наиболее оптимальной для больного с высоким риском инсульта и сохраненной функцией почек остается доза 20 мг, эффективность и безопасность которой в составе многокомпонентной АТТ специально не изучалась.

Создается впечатление, что в обсуждаемом нами клиническом примере было больше оснований для назначения дабигатрана. Действительно, исследование REDUAL-PCI [11], выполненное с данным препаратом у больных ФП, подвергаемых экстренным и плановым ЧКВ, было больше приближено к реальной клинической практике. Так, не вызвала вопросов возможность использования доз препарата 110 и 150 мг у включенных больных, среди которых около 10% перенесли в прошлом инсульт, а средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc превышал 3,5. Также была довольно жестко регламентирована продолжительность тройной АТТ в группе контроля, составлявшая 1 месяц после имплантации голометаллического стента и 3 месяца – после имплантации стента с лекарственным покрытием. По истечении указанных сроков пациенты контрольной группы продолжали получать антитромботическую терапию в «двойном режиме», то есть в виде комбинации варфарина и ингибитора P2Y₁₂.

Двойная АТТ с использованием любой из доз дабигатрана – 110 и 150 мг в комбинации с блокаторм P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов оказалась более безопасна, чем тройная терапия, включающая АВК: снижение риска крупных и клинически значимых кровотечений составила, соответственно, 48% (ОР = 0,52, 95% ДИ 0,42–0,63) и 28% (ОР = 0,72, 0,58–0,88). Исключение составляла лишь подгруппа старше 80 лет, в которой число кровотечений при приеме 150 мг дабигатрана оказалось выше, чем при АВК. Справедливо при этом напомнить, что данный режим дозирования препарата допускался только в Северной Америке. В Европе для лиц такого возраста предпочтительной считается доза препарата 110 мг.

Суммарная частота событий, характеризующих конечную точку эффективности (смерть, ИМ, тромбоэмболии, случаи незапланированной реваскуляризации миокарда), была одинаковой в группе двойной терапии дабигатраном (любая доза) в сравнении с комбинированной терапией АВК: 13,7% против 13,4% (ОР = 1,04; 95% ДИ = 0,84–1,29). При этом при анализе отдельных компонентов конечной точки обращает внимание статистически незначимая тенденция к большей частоте инфаркта миокарда в группе двойной терапии с дабигатраном 110 мг 2 раза в сутки в сравнении с АВК (ОР = 1,51, 95% ДИ = 0,94–2,41) и отсутствие таковой в группе двойной терапии с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки, что, по всей видимости, отражает более высокую эффективность дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки в отношении предотвращения коронарных событий.

Таким образом, имеющиеся опции двух доз дабигатрана (110 и 150 мг) сохранились для назначения и в составе многокомпонентной АТТ. Очевидно, выбор их определяется соотношением риска тромбозов и кровотечений у конкретного больного. По мнению европейских экспертов [1], в качестве наиболее предпочтительной может быть рассмотрена доза 150 мг/

сут, однако у больных с высоким геморрагическим риском оправданно ее снижение до 110 мг. Очевидно, что высказанные соображения касаются прежде всего комбинации дабигатрана с одним антиагрегантом. При совместном назначении с аспирин и клопидогрелом следует, вероятно, придерживаться «старых» рекомендаций, предписывающих использование наименьшей дозы дабигатрана с доказанной эффективностью для профилактики инсульта, а именно 110 мг.

Резюмируя все изложенное выше, считаем нужным отметить, что ПОАК, по крайней мере ривароксабан и дабигатран (исследование с апиксабаном будет завершено в 2019 г.), являются приемлемой и даже более предпочтительной альтернативой АВК у больных ФП, подвергаемых процедурам ЧКВ [1, 2]. При выборе доз ПОАК в составе многокомпонентной анти тромботической терапии следует ориентироваться на наименьшие дозы с доказанной эффективностью в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. При этом для ривароксабана, принимая во внимание результаты PIONEER, может быть рассмотрено снижение дозы до 15 мг/сут. Для дабигатрана, при сочетании с одним антиагрегантом (RE-DUAL PCI), может быть целесообразно отдавать предпочтение более высокой дозе из двух возможных – 150 мг 2 раза в сутки.

Подобный подход выбора препарата и его дозы предлагается и в практическом руководстве EHRA по НОАК, обновленная версия которого вышла в марте 2018-го [14]. Согласно данному документу, на сегодняшний день дабигатран 150 мг 2 раза в сутки в составе двойной терапии представляется предпочтительным выбором в сравнении с тройной терапией для большинства пациентов. Двойная терапия дабигатраном 110 мг 2 раза в сутки или ривароксабаном 15 мг 1 раз в сутки представляется как возможная альтернатива для пациентов с высоким риском кровотечений. При этом отмечается, что неизвестно,

достаточно ли дозы ривароксабана 15 мг 1 раз в сутки для профилактики инсульта, по крайней мере в сравнении с антагонистом витамина К в подобранной дозе или в сравнении с дозой ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки у пациентов с нормальным клиренсом креатинина.

Как уже было отмечено, в исследованиях последних лет попытались отказаться от назначения двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ у больных с ФП, полагая, что комбинации антиагреганта и антикоагулянта будет вполне достаточно для профилактики тромбоза стента и других коронарных осложнений. Тем не менее в последних рекомендациях европейских экспертов сохраняются указания на тройную анти тромботическую терапию в течение 1–6 месяцев после ЧКВ [1, 14]. При этом допускается как удлинение, так и укорочение ДАТТ исходя из риска тромбозов и кровотечений (рис. 3). Возможной альтернативой при высоком риске кровотечений может являться начальная комбинация антикоагулянта с единственным антиагрегантом. Эксперты в Северной Америке [2] вообще считают такую тактику наиболее подходящей для большинства больных, оставляя место для тройной АТТ лишь при перипроцедуральной поддержке ЧКВ.

Применительно к обсуждаемому пациенту, характеризовавшемуся высоким риском кардиоэмболий (перенесенный инсульт, CHA2DS2-VASc = 7 баллов) и кровотечений (HASBLED 3 балла), наибольшие основания были именно для назначения относительно безопасной комбинации одного антиагреганта с «высокой» дозой дабигатрана 150 мг, оптимальной как в отношении профиля безопасности, так и с позиций профилактики инсульта, а также коронарных осложнений после ЧКВ. Учитывая имплантацию стентов низкой тромбогенности, отсутствие ОКС и других критериев высокого риска, не было жестких оснований для продолжения тройной АТТ по завершении ЧКВ. Тем не менее, принимая во внимание

РИСУНОК 3. Факторы, определяющие высокий ишемический риск и нежелательность многокомпонентной терапии**FIGURE 3. Factors determining high ischemic risk and undesirability of multicomponent therapy****НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ
ВЫСОКИЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ РИСК
(ЕКО 2017–18 [1, 3])**

- Тип стента (покрытый старого поколения и биоабсорбируемый > голометаллический >= покрытый нового поколения)
- Хроническая болезнь почек, $Cl_{Cr} < 60$ мл/мин
- Диффузное многососудистое поражение, особенно при СД
- Перенесенный инфаркт и атеросклероз артерий нижних конечностей
- Тромбоз стента в анамнезе на фоне адекватного лечения
- Стентирование единственной проходимой артерии
- «Комплексная» ЧКВ (≥ 3 стентов, ≥ 3 сегментов, бифуркация с двумя стентами, общая длина стентов > 60 мм, лечение хронической окклюзии)

**НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНОСТЬ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ
ТЕРАПИИ (ЕКО 2017–18 [1, 3])**

- Активный рак
- Низкий ментальный статус и плохая приверженность к лечению
- Пожилой возраст
- Тяжелая почечная недостаточность
- Алкоголь
- Анемия
- Анамнез крупного кровотечения
- Плохая переносимость ДАТТ (кровотечения)
- Высокий риск: HASBLED, ABC

вмешательство на передней нисходящей артерии, включая ее проксимальный сегмент, а также сопутствующий сахарный диабет, наиболее оптимальным представлялось краткосрочное продолжение терапии двумя антиагрегантами: в течение недели либо до окончания индексной госпитализации.

В контексте обсуждения выбора режима анти тромботической терапии для пациентов, подобных нашему, на сегодняшний день следует учитывать еще один фактор. В сентябре 2018 г. в РФ был зарегистрирован специфический антагонист к дабигатрану – препарат идаруцизумаб. Он представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который связывается с дабигатраном с аффинностью в 300 раз выше, чем у дабигатрана с тромбином. В результате идаруцизумаб связывает как свободный, так и связанный с тромбином дабигатран и быстро нейтрализует его активность [15].

В ключевом клиническом исследовании III фазы RE-VERSE AD [16] было

продемонстрировано, что введение идаруцизумаба обеспечивает быструю нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентов, которым показано экстренное хирургическое вмешательство/процедура (301 пациент), и у пациентов с серьезными кровотечениями (202 пациента). Медиана времени до начала экстренной операции/процедуры составила 1,6 ч после введения идаруцизумаба, медиана времени до остановки кровотечения – 2,5 ч.

Препарат идаруцизумаб зарегистрирован в РФ [15] для применения у пациентов, получающих дабигатрана этексилат, в тех случаях, когда требуется срочная нейтрализация антикоагулянтного эффекта последнего, а именно:

- при экстренном хирургическом вмешательстве или неотложной процедуре,
- при жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении.

Регистрация идаруцизумаба в РФ имеет важное значение в контексте обсуждения группы

пациентов с ФП, получающих комбинированную антитромботическую терапию после стентирования коронарных артерий, поскольку в данной группе пациентов имеет место повышенный риск возникновения клинических ситуаций, в которых пациенту может потребоваться экстренное устранение антикоагулянтного эффекта. Конкретно в данной группе пациентов повышен риск кровотечений за счет комбинирования нескольких антитромботических препаратов, а также присутствует вероятность клинических ситуаций, в которых пациенту может потребоваться выполнение экстренного шунтирования коронарных артерий [17].

Завершая настоящий разбор, отметим, что больной был успешно выписан

из стационара. Каких-либо проблем на фоне комбинации клопидогрела с дабигатраном больной не испытывал, за исключением минимальных кровотечений (подкожных экхимозов, кровоточивости из десен, при бритье и т.п.), которые совершенно очевидно не требовали модификации лечения [3]. Сохранялась стенокардия напряжения, обусловленная неполной коронарной реваскуляризацией, которая, однако, не приводила к существенному ограничению активности больного. По завершении года от момента ЧКВ клопидогрел был отменен и продолжена монотерапия дабигатраном, достаточная для профилактики атеротромботических и кардиоэмболических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *European Heart Journal*. 2018; 00: 1–96.
- Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L. et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2018; 138: 527–536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
- 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2017; 0: 1–48.
- Rubboli A., Halperin J.L., Airaksinen K.E. et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med*. 2008; 40 (6): 428–36. doi: 10.1080/07853890802089786.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. 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 Mar 30; 381 (9872): 1107–15. doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 62177-1.
- Fiedler K.A., 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 Apr 28; 65 (16): 1619–1629. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.050.
- ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Hurlen M., Smith P., Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J*. 2000; 34 (2): 168–71.
- 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). *European Heart Journal*. 2014; 35: 3155–3179 doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
- Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P., Birmingham M., Ianus J., Burton P., van Eickels M., Korjian S., Daaboul Y., Lip G.Y., Cohen M., Husted S., Peterson E.D., Fox K.A. Prevention of bleeding in patients with atrial

- fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2423–2434.
11. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y. H., Ellis S.G., Kimura T., Maeng M., Merkely B., Zeymer U., Gropper S., Nordaby M., Kleine E., Harper R., Manassie J., Januzzi J.L., Ten Berg J.M., Steg P.G., Hohnloser S.H.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
 12. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C., Burton P., Cohen M., Cook-Bruns N., Fox K.A., Goto S., Murphy S.A., Plotnikov A.N., Schneider D., Sun X., Verheugt F.W., Gibson C.M.; ATLAS ACS 2 – TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5; 366 (1): 9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
 13. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Anand S.S., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L.S., Branch K.R. H., Probstfield J., Bhatt D.L., Zhu J., Liang Y., Maggioni A.P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Kakkor A.K., Fox K.A. A., Parkhomenko A.N., Ertl G., Störk S., Keltai M., Ryden L., Pogossova N., Dans A.L., Lanus F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Verhamme P.B., Vinereanu D., Kim J.H., Tonkin A.M., Lewis B.S., Felix C., Yusuf K., Steg P.G., Metsarinne K.P., Cook-Bruns N., Misselwitz F., Chen E., Leong D., Yusuf S.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5; 377 (14): 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
 14. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2018; 00: 1–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®, ЛП-005017. [Patient Information Leaflet for Praxbind®, LP-005017] (In Russ).
 16. Pollack C.V., Jr., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *The New England journal of medicine.* 2017; 377: 431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
 17. Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. с соавт. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые пероральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии.* 2018; 92: 59–72. [Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N., et al. Features of emergency and primary health care for patients receiving direct oral anticoagulants. Interdisciplinary expert consensus document. *Vestnik Aritmologii.* 2018; 92: 59–72.] (In Russ).

Поступила/Received 20.11.2018

РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 15 октября 2018 года

МОСКВА • 10-11 декабря 2018

www.event.cardioweb.ru

www.gipertonik.ru

rsh@gipertonik.ru

Реклама