



Аспекты антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года: место дабигатрана

Е.С. Кропачева, ORCID: 0000-0002-3092-8593, e-mail: KateKrab@list.ru

Е.П. Панченко[✉], ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Резюме

Настоящий обзор посвящен некоторым аспектам антикоагулянтной терапии, изложенным в обновленных клинических рекомендациях по фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов, опубликованных в 2020 г. Обновленные рекомендации обозначили понимание фибрилляции предсердий как полиморбидного, непрерывно развивающегося синдрома, в связи с чем в основу стратегии лечения положена комплексная оценка пациента, включающая риск инсульта, наличие и тяжесть симптомов и оценку структурного заболевания сердца и сопутствующей патологии. Обзор содержит описание принципов предложенного интегрированного подхода, получившего аббревиатуру «АВС», как отражающего три основные направления стратегии лечения. По мнению экспертов, клиническая картина ФП (т. е. впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая или постоянная) не должна обуславливать показания к назначению антикоагулянтной терапии. Основой стратификации тромбозэмболического риска по-прежнему продолжает оставаться шкала CHA₂DS₂-VASc. Изложено место дабигатрана в первичной и вторичной профилактике инсульта и системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий. Освещены изменения позиции экспертов, касающиеся оценки риска кровотечения с целью помочь выявить немодифицируемые и устранить модифицируемые факторы риска кровотечения, а также выявить пациентов с ФП, потенциально подверженных высокому риску кровотечений, для более частого наблюдения и мониторинга их состояния. Отдельно освещены вопросы о месте прямых оральных антикоагулянтов при выборе тактики контроля ритма – обосновано использование дабигатрана у больных, подвергаемых кардиоверсии и при катетерных абляциях. Отдельно освещены практические вопросы о непрерывной стратегии антикоагулянтной терапии при проведении абляции. Рассмотрены изменения, касающиеся многокомпонентной терапии после проведения чрескожного коронарного вмешательства. Основной мерой повышения безопасности комбинированной антитромботической терапии является минимизация длительности тройной терапии. Обновленные рекомендации выступают за ограничение длительности тройной антитромботической терапии 1 мес., а также предусматривают раннее прекращение приема аспирина (≤ 1 нед.) и продолжение двойной антитромботической терапии в случае неосложненного стентирования и низкого риска тромбоза или когда риск кровотечения превышает риск тромботических событий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатран, инсульт, кровотечения, терапия

Для цитирования: Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Аспекты антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий в свете обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года: место дабигатрана. *Атеротромбоз*. 2020;(2):17-26. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-17-26.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the light of updated guidelines of the European society of cardiology 2020: the position of dabigatran

Ekaterina S. Kropacheva, ORCID: 0000-0002-3092-8593, e-mail: KateKrab@list.ru

Elizaveta P. Panchenko[✉], ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

This review focuses on some aspects of anticoagulant therapy in the updated clinical guidelines for atrial fibrillation of the European society of cardiology, published in 2020. Atrial fibrillation is a polymorbid continuously developing syndrome, and therefore the treatment strategy is based on a comprehensive assessment of the patient, including the risk of stroke, the presence and severity of symptoms, and

an assessment of structural heart disease and comorbidities. The review describes the principles of the proposed integrated approach, abbreviated "ABC pathway", as reflecting the three main directions of the treatment strategy. According to experts, the clinical picture of AF (i.e. first detected, paroxysmal, persistent, long-term persistent or permanent) should not determine the indications for the appointment of anticoagulant therapy. The CHA₂DS₂-VASc scale continues to be the basis for stratification of thromboembolic risk. The role of dabigatran in primary and secondary prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation is described. Changes in the position of experts regarding the assessment of bleeding risk are highlighted in order to help identify unmodified and eliminate modifiable risk factors for bleeding, as well as to identify AF patients who are potentially at high risk of bleeding for more frequent monitoring and monitoring of their condition. Questions about the use of direct oral anticoagulants in the choice of rhythm control tactics are highlighted separately. The use of dabigatran in patients undergoing cardioversion and catheter ablation is justified. Practical questions about the continuous strategy of anticoagulant therapy during ablation are highlighted separately. Changes related to multicomponent therapy after percutaneous coronary intervention are highlighted. The main measure to improve the safety of combined antithrombotic therapy is to minimize the duration of triple therapy. The updated recommendations support limiting the duration of triple antithrombotic therapy to 1 month, and also provide for early discontinuation of aspirin (≤ 1 week) and continuation of double antithrombotic therapy in cases of uncomplicated stenting and low risk of thrombosis, or when the risk of bleeding exceeds the risk of thrombotic events.

Keywords: atrial fibrillation, dabigatran, stroke, bleedings, therapy

For citation: Kropacheva E.S., Panchenko E.P. Aspects of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the light of updated guidelines of the European society of cardiology 2020: the position of dabigatran. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):17-26. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-17-26.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов, опубликованные в 2020 г., обозначили понимание фибрилляции предсердий (ФП) как полиморбидного, непрерывно развивающегося синдрома, в связи с чем в основу стратегии лечения положена комплексная оценка пациента, включающая риск инсульта, наличие и тяжесть симптомов и оценку структурного заболевания сердца и сопутствующей патологии [1]. Для выработки оптимальной тактики ведения на всех этапах лечения и наблюдения рекомендован интегрированный подход, получивший аббревиатуру «ABC-pathway», как отражение трех основных направлений лечения: «А» – антикоагулянты с целью профилактики инсульта, «В» – улучшение симптомов и «С» – оценка и контроль кардиологических и сопутствующих заболеваний. Внедрение такого подхода по сравнению с традиционным лечением продемонстрировало свое преимущество в отношении предотвращения комбинации инсульта/крупного кровотечения/сердечно-сосудистой смерти и показало положительное влияние

на смертность от всех причин, а также ассоциировалось со снижением затрат на систему здравоохранения [2, 3].

БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Назначение антикоагулянтов с целью первичной и вторичной профилактики инсульта определяет прогноз жизни и здоровья пациента. Известные еще с прошлого века данные о том, что риск инсульта и системных эмболий сопоставим при различных формах ФП, не потеряли своей актуальности и нашли свое отражение и в обновленных рекомендациях. По мнению экспертов, клиническая картина ФП (т.е. впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая или постоянная) не должна обуславливать показания к назначению антикоагулянтной терапии (АКТ). Основой стратификации тромбоэмболического риска продолжает оставаться шкала CHA₂DS₂-VASc, рекомендованная впервые в 2010 г. и сохраняющая свою актуальность в определении показаний

для антикоагулянтной терапии. Мужчинам, имеющим ≥ 2 баллов, и женщинам, имеющим ≥ 3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, рекомендована АКТ с классом и уровнем доказанности IA. Пациентам, имеющим только один дополнительный фактор риска, следует рассмотреть назначение антикоагулянтов, а больным обоего пола без факторов риска никакая антитромботическая терапия (ни антикоагулянты, ни антиагреганты) не показана. Однако для больного с впервые выявленной ФП и низким риском инсульта эксперты впервые указывают на обязательность повторной оценки риска инсульта через 4–6 мес. [1]. Этот аспект практически чрезвычайно важен в связи с объективными ограничениями в обследовании, с которыми может столкнуться врач, впервые выявивший ФП, и отражает подход к возможности использования мультидисциплинарной команды специалистов для принятия сложного решения. Повторная консультация позволяет еще раз оценить риск инсульта и кровотечений на основании комплексного подхода и пересмотреть в случае необходимости подходы к лечению.

Настоящие рекомендации подчеркивают возможность использования только двух классов антитромботических препаратов для первичной и вторичной профилактики инсульта и системных эмболий у больных с ФП: прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) или антагонистов витамина К. Предпочтение необходимо отдавать ПОАК, что связано с лучшим профилем безопасности, фиксированной дозой, предсказуемостью их действия и минимальными межлекарственными взаимодействиями. Для больных, получающих антагонисты витамина К, но имеющих низкий показатель времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (<70%), рекомендован переход на терапию ПОАК. Данный постулат, ранее носивший характер возможного для рассмотрения, в обновленном документе

носит характер обязательной рекомендации. Исключение составляют пациенты с механическими клапанами сердца или митральным стенозом средней и тяжелой степени тяжести, для которых единственно возможным вариантом являются антагонисты витамина К.

НАЗНАЧЕНИЕ ДАБИГАТРАНА БОЛЬНЫМ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Начало доказательной базы использования дабигатрана у больных ФП положило исследование RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), результаты которого были опубликованы в 2009 г. [4], дизайн которого предусматривал сравнение двух фиксированных доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день), назначаемых слепым методом, с варфарином, который назначали открыто. По данным исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг x 2 р/сут. продемонстрировал преимущество перед варфарином: частота ишемического инсульта/системных эмболий снижалась на 35%, ишемического инсульта – на 24%, а инвалидизирующего или фатального – на 34%. Эффективность дабигатрана 110 мг была сравнима с варфарином. Обе дозы дабигатрана (110 и 150 мг) достоверно снижали частоту геморрагического инсульта на 69 и 74% соответственно.

Терапия дабигатраном в дозе 150 мг достоверно снижала риск сердечно-сосудистой смерти.

Ежегодная частота больших кровотечений была сопоставима среди больных, получавших дозу дабигатрана 150 мг и варфарин, и составила 3,11 и 3,36% соответственно. Тем не менее следует отметить, что число жизнеугрожающих кровотечений и внутричерепных кровоизлияний было достоверно ниже среди больных, получавших обе дозы дабигатрана, по сравнению с больными, получавшими варфарин. Отдельная оценка показала, что дабигатран в дозе 150 мг x 2 р/сут. повышает относительный

риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Субанализ исследования RE-LY выявил влияние возраста на безопасность терапии дабигатраном в дозе 150 мг х 2 р/сут. При отдельной оценке больных моложе 75 лет было выявлено преимущество дабигатрана, в том время как при отдельной оценке больных старше 75 лет частота больших кровотечений была сопоставима с варфарином [5]. Анализ наблюдательного когортного исследования Medicare, включившего более 67000 больных, получавших дабигатран, показал подобные результаты – по сравнению с варфарином риск больших желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана был выше у женщин старше 75 лет и у мужчин старше 85 лет [6].

Таким образом, учитывая достоверное снижение ишемического инсульта на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг и сопоставимый профиль безопасности у пациентов до 75 лет, предпочтение при назначении данного препарата следует отдавать полной дозе препарата, как обеспечивающей максимальную защиту от тромбозмболических осложнений.

Продление наблюдения более чем на 2 года за больными ФП, получавшими дабигатран в рамках исследования RE-LY, было оценено в исследовании RELY-ABLE (The Long-term Multicentre Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) [7]. Данное исследование фактически воспроизвело результаты, полученные ранее: для обеих дозировок дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) частота ишемических, геморрагических и фатальных событий, которые произошли в течение дополнительного периода наблюдения, была вполне сопоставима с таковой в исследовании RE-LY. Ежегодная частота ишемического инсульта (включая инсульт неуточненного генеза) составляла 1,15 и 1,24% соответственно при приеме дозы 150 и 110 мг. Воспроизводима была частота геморрагического инсульта (0,13

и 0,14% в год), так же как и частота больших кровотечений (2,99 и 3,74%) в группах дабигатрана 150 и 110 мг соответственно. При этом частота больших желудочно-кишечных кровотечений в отличие от данных, полученных ранее, была сопоставима между двумя дозами и составила 1,54 и 1,56% в год.

Полученным данным о профиле эффективности и безопасности дабигатрана вторят результаты постмаркетинговых исследований [8, 9], а также анализ информации о более чем 134 тыс. больных по данным системы Medicare, опубликованный в 2014 г.¹

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ КАРДИОВЕРСИИ

Чрезвычайно важно, что интегрированный подход к ведению пациента с ФП рекомендован всем больным, независимо от ее формы и успеха антиаритмического лечения. И в этой связи отдельному освещению в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов подверглись вопросы проведения кардиоверсии и абляции устьев легочных вен.

Исторически для антикоагулянтной подготовки к восстановлению синусового ритма использовались антагонисты витамина К и гепаринотерапия в случае проведения экстренной кардиоверсии.

На протяжении исследования RE-LY, послужившего доказательной базой применения дабигатрана у больных с ФП, было выполнено около 2000 кардиоверсий, не показавших различий в частоте обнаружения тромба в ушке левого предсердия и нормализационных тромбозмболий при приеме дабигатрана и варфарина.

¹ FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-study-medicare-patients-finds-risks-lower-stroke-and-death-higher>.

В дальнейшем данные метаанализа 2018 г., включившего данные 4 рандомизированных клинических исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), а также специально спланированных исследований X-VerT, ENSURE-AF, EMANATE trials, подтвердили возможность использования ПОАК при кардиоверсии [10], что нашло свое отражение в обновленных клинических рекомендациях. ПОАК рекомендованы у пациентов с ФП, перенесших кардиоверсию, с такой же эффективностью и безопасностью, как и варфарин.

Настоящие рекомендации подчеркивают важность приверженности к антикоагулянтной терапии как до, так и после кардиоверсии.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

Переход от пароксизмальной к персистирующей и постоянной формам ФП часто характеризуется прогрессирующим структурным ремоделированием предсердий и развитием т.н. предсердной кардиомиопатии, что ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, госпитализациями и смертью. Именно непрерывность прогрессирования предсердной кардиомиопатии заложило основу изменения позиции экспертов в отношении катетерной абляции как части стратегии контроля ритма.

Накопленный опыт позволяет говорить о катетерной абляции как о хорошо зарекомендовавшем себя методе лечения для профилактики рецидивов ФП в случае выполнения ее обученными специалистами в центрах с достаточным интервенционным опытом. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов свидетельствуют о том, что с самым высоким классом и уровнем доказанности катетерная абляция рекомендована больным с пароксизмальной и персистирующей формами ФП после неудачи хотя бы одного антиаритмического препарата, а также в случае

высокой вероятности развития кардиомиопатии на фоне тахисистолической формы ФП у больного со сниженной фракцией выброса левого желудочка. При этом катетерная абляция может быть рассмотрена и как вмешательство первой линии лечения при таком выборе пациента [1].

У пациентов, получающих терапию пероральными антикоагулянтами в целевых дозах, рекомендуется выполнение абляции без прерывания терапии. Если в предыдущем консенсусе [11] был указан различный уровень доказательности для различных антикоагулянтов, то в обновленных рекомендациях для всех препаратов данный постулат носит единый строгий характер (IA). При этом рекомендации подчеркивают предпочтение приема антикоагулянтов в течение 3 нед. до абляции. Альтернативой является исключение тромбоза в ушке левого предсердия с помощью чреспищеводной эхокардиографии, однако уровень доказательств для этой позиции слабее (IIa). В последнее время данная стратегия «непрерывной антикоагуляции» используется рутинно в большинстве клиник.

Данные об эффективности и безопасности использования ПОАК доступны с 2015 г. Крупнейшее рандомизированное исследование RE-CIRCUIT (Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different peri-procedural anticoagulation strategies) сравнивало перипроцедуральное назначение дабигатрана и варфарина у 635 пациентов, подвергнутых катетерной абляции, рандомизированных 1:1 [12]. Частота крупных кровотечений во время и в течение 8 нед. после абляции была ниже при применении дабигатрана, чем варфарина (1,6% против 6,9%, $p < 0,001$). Дабигатран ассоциировался с меньшим количеством перипроцедуральных тампонад и паховых гематом, чем варфарин. Две группы лечения имели одинаковую частоту малых кровотечений. Одно тромбозомболическое событие произошло в группе варфарина.

Проведенный метаанализ, включивший более 12000 больных, получавших ПОАК во время катетерной абляции, показал сопоставимую частоту тромбоэмболических и геморрагических осложнений у больных, получавших ПОАК и варфарин [13].

Настоящие рекомендации подчеркивают, что использование «терапии моста» (т.е. замена перорального антикоагулянта на гепарин с низким молекулярным весом в лечебной дозе) при проведении катетерной абляции не рекомендовано из-за повышения риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений [14, 15]. Во всех исследованиях, послуживших доказательной базой использования ПОАК, «терапия моста» не была предусмотрена, а сравнивалась непрерывная тактика ПОАК с непрерывной тактикой антагонистами витамина К.

При этом с целью повышения безопасности вмешательства «непрерывная тактика» позволяет пропустить 1–2 дозы перорального антикоагулянта или выполнять абляцию на значение МНО $\sim 2,0$ при терапии варфарином (для чего также возможно пропустить 1–2 приема, ориентируясь на значение предыдущего МНО). Безопасность подобного подхода была продемонстрирована в исследовании ABRIDGE-J (Ablation perIoperative DabiGatran in use Envisioning in Japan), сравнившем тактику пропуска 1–2 доз дабигатрана до абляции у 220 больных с непрерывным приемом варфарина у 222 больных. Одно тромбоэмболическое осложнение произошло в группе варфарина, в группе дабигатрана – не отмечалось. У больных, получавших дабигатран, достоверно реже случались большие кровотечения 1,4% по сравнению с 5% в группе варфарина ($p = 0,03$) [16].

Накопленные данные позволили экспертам повысить класс и уровень рекомендаций до обязательного всем больным после катетерной абляции не менее 2 мес. Решение о продлении системной антикоагуляции после обязательных 2 мес. должно определяться риском инсульта

пациента, и в случае наличия у больного двух и более баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ему показана постоянная антикоагулянтная терапия, независимо от успеха удержания синусового ритма после вмешательства.

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Безопасность является краеугольным камнем терапии антикоагулянтами, ведь даже при современном уровне организации и использовании ПОАК частота крупных кровотечений в рутинной практике составляет 2–4% в год [17, 18]. В этом аспекте представляется важным наличие у дабигатрана специфического антагониста – идаруцизумаба. Кроме того, другим показанием для его применения являются экстренные хирургические вмешательства/неотложные процедуры, например тромболитическая терапия при ишемическом инсульте на фоне приема дабигатрана.

Важно оценивать риск кровотечения у всех больных перед назначением АКТ и регулярно в дальнейшем. Однако обновленные рекомендации содержат изменение мнения экспертов в отношении целей оценки риска кровотечений. С момента введения шкалы HAS-BLED были разумные опасения, что она может использоваться как формальный повод для отказа от антикоагулянтной терапии. При этом даже в условиях доступности только антагонистов витамина К было показано, что клиническая польза от назначения АКТ максимальная у больных с высоким риском инсульта и высоким риском кровотечений, что иллюстрирует связь риска инсульта и кровотечения [19]. И в настоящих рекомендациях подчеркнута, что целью оценки риска кровотечения является помочь выявить немодифицируемые и устранить модифицируемые факторы риска кровотечения, а также выявить пациентов ФП, потенциально подверженных высокому риску кровотечений, для более частого наблюдения и мониторингования их состояния. Важно, что подобная позиция,

ранее будучи рекомендованной к рассмотрению, в обновленном документе носит характер обязательной.

При этом для определения риска кровотечения можно использовать формализованные расчетные шкалы (например, HAS-BLED), но при этом настоящие рекомендации не считают данный постулат облигатным. Сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений, но не означает, что нужно отказаться от терапии антикоагулянтами. Подобные пациенты требуют выбора более безопасного антикоагулянта и пристального контроля за потенциальными источниками кровотечений.

ВЫБОР ДОЗЫ ПРЯМОГО ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА

Несмотря на давно известный факт о взаимосвязи риска инсульта и кровотечений, рутинно в клинической практике часто необоснованно назначаются сниженные дозы ПОАК [20]. Данными больших наблюдательных исследований подтверждено, что подобный подход повышает риск инсульта/системной эмболии, госпитализации и смерти, не имея преимуществ с точки зрения безопасности лечения [19–22]. В этой связи эксперты подчеркивают выбор полной дозы ПОАК в рутинных ситуациях, а назначение сниженной дозы ограничивать специальными показаниями.

Надо отметить, что протокол исследования RE-LY предусматривал заслепленную рандомизацию больных для приема двух доз дабигатрана. Именно доза 150 мг показала себя эффективнее варфарина в предотвращении риска ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти, поэтому за исключение специальных показаний всегда надо стремиться назначить полную дозу. Сниженную дозу 110 мг 2 раза в день разумно назначать больным ≥ 80 лет или при сопутствующей терапии верапамилом или у больных, имеющих повышенный риск кровотечений. Ранее величина клиренса креатинина

30–49 мл/мин сама по себе являлась основанием для выбора сниженной дозы дабигатрана. Но начиная с 2018 г. в документе Европейской ассоциации ритма сердца EHRA [23], а потом и в обновленных рекомендациях по фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов имеется указание на то, что при величине клиренса креатинина 30–49 мл/мин выбор дозы 110 или 150 мг дважды в сутки является равнозначным.

У пациентов с недавним кровотечением внимание должно быть направлено на верификацию и устранение потенциального источника кровотечения, а также модификацию предрасполагающих факторов (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек). В сложных случаях решение должно приниматься мультидисциплинарной командой. Тем не менее во главу угла поставлен вопрос о возобновлении антикоагулянтной терапии, особенно это актуально у больных с высоким тромботическим риском, что связано с повышенным риском инсульта и смерти у таких больных по сравнению с пациентами, у которых АКТ была возобновлена [24].

По мнению экспертов ЕОК, в случае возобновления АКТ после желудочно-кишечного кровотечения следует рассмотреть возможность применения таких препаратов, как апиксабан или дабигатран 110 мг дважды в сутки, которые не связаны с повышением риска желудочно-кишечного кровотечения.

МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНОГО ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Изменения рекомендаций коснулись и аспектов многокомпонентной антитромботической терапии, где соотношение профилей эффективности и безопасности лечения стоит наиболее остро.

Учитывая лучший профиль безопасности, при назначении сочетания антикоагулянта с одним/двумя антиагрегантами, эксперты рекомендуют назначение ПОАК, а не варфарина.

Основной мерой повышения безопасности комбинированной антитромботической терапии является минимизация длительности тройной терапии (сочетания перорального антикоагулянта с двумя антиагрегантами). Настоящие рекомендации, так же как и другие рекомендательные документы последнего времени [1, 25, 26], выступают за ограничение длительности тройной антитромботической терапии до 1 мес. даже для больных, перенесших острый коронарный синдром. Более того, рекомендовано раннее прекращение приема аспирина (≤ 1 нед.) и продолжение двойной антитромботической терапии в случае неосложненного стентирования и низкого риска тромбоза или когда риск кровотечения превышает риск тромботических событий (как для больных с хронической ИБС, так и в случае проведения вмешательства у больного с острым коронарным синдромом).

Доказательной базой назначения дабигатрана у больных ФП после чрескожных коронарных вмешательств (в половине случаев в связи с острым коронарным синдромом) послужило исследование RE-DUAL PCI [27], предусматривавшее сравнение дабигатрана в составе двойной терапии с варфарином в составе тройной антитромботической терапии. В качестве блокатора P2Y₁₂-рецепторов в подавляющем большинстве случаев назначался клопидогрел. Сроки многокомпонентной терапии были регламентированы типом стента: после установки голометаллических стентов аспирин был отменен через 1 мес., после установки стентов с лекарственным покрытием – через 3 мес. Учитывая в первую очередь оценку безопасности, конечной точкой были большие и клинически значимые кровотечения по классификации

ISTH. Критерии снижения дозы до 110 мг были общепринятыми, но имели национальные особенности: в Японии дозу снижали у больных ≥ 70 лет, а в США, где доза дабигатрана 110 мг не зарегистрирована, пожилые пациенты получали стандартную дозу. Прием дабигатрана в составе двойной терапии сопровождался достоверно более низким риском кровотечений по сравнению с варфарином в составе тройной терапии. Исключением явились пожилые пациенты США (≥ 80 лет), получающие дабигатран в дозе 150 мг: у этой группы больных выигрыша по сравнению с тройной терапией не было.

Данное исследование не обладало достаточной мощностью для достоверной оценки ишемических событий. Дабигатран в составе двойной терапии (для этой цели были объединены пациенты, получающие обе дозы препарата) не уступал тройной терапии с варфарином в отношении суммарной конечной точки эффективности, включающей инфаркт миокарда, тромбоз эмболии, смерть и незапланированную реваскуляризацию. При отдельной оценке группы больных, получавших дабигатран в дозе 110 мг/сут, обращала на себя внимание тенденция к большей частоте тромбоз эмболии или смерти и инфаркта миокарда, однако разница не была статистически значимой.

Настоящие рекомендации выступают за преимущество назначения полной дозы ПОАК. В отношении больных, подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам, назначение сниженной дозы (дабигатран 110 мг дважды в сутки) разумно рассмотреть у больных, имеющих повышенный риск кровотечений (наличие по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненным достоинством обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов является предложенный мульти-

дисциплинарный интегрированный подход к ведению больных фибрилляцией предсердий, направленный на повышение эффективности и безопасности лечения, что особенно важно при назначении антикоагулянтной терапии, остающейся главным аспектом, определяющим

судьбу больного, независимо от стратегии контроля за аритмией.

Поступила / Received 03.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2020

Принята в печать / Accepted 18.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(11):627–628. doi: 10.1038/nrcardio.2017.153.
- Yoon M., Yang P.S., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S. et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1695–1703. doi: 10.1055/s-0039-1693516.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Eikenboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363–2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
- Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Zhang R., Southworth M.R., Levenson M. et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157–164. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
- Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D., Eikelboom J., Oldgren J., Reilly P.A. et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELYABLE) Study. *Circulation.* 2013;128(3):237–243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139.
- Carmo J., Moscoso Costa F., Ferreira J., Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):754–763. doi: 10.1160/TH16-03-0203.
- Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M., Teutsch C., Diener H.C., Dubner S.J. et al. GLORIA-AF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J.* 2018;198:55–63. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.018.
- Brunetti N.D., Tarantino N., De Gennaro L., Correale M., Santoro F., Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(4):550–556. doi: 10.1007/s11239-018-1622-5.
- Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275–e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P., Verma A., Schilling R., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1627–1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005.
- Liu X.H., Gao X.F., Chen C.F., Chen B., Xu Y.Z. Thromboembolism and bleeding risk in atrial fibrillation ablation with uninterrupted anticoagulation between new oral anticoagulants and vitamin K antagonists: insights from an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):201–210. doi: 10.1007/s11239-019-01989-5.
- Siegal D., Yudin J., Kaatz S., Douketis J.D., Lim W., Spyropoulos A.C. Periprocedural Heparin Bridging in Patients Receiving Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis of Bleeding and Thromboembolic Rates.

- Circulation*. 2012;126(13):1630–1639. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221.
15. Brinkmeier-Theofanopoulou M., Panagiotis T., Wehrkamp-Richter S., Radzewitz A., Merkel M., Schymik G. et al. Periprocedural anticoagulation during left atrial ablation: interrupted and uninterrupted vitamin K-antagonists or uninterrupted novel anticoagulants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):71. doi: 10.1186/s12872-018-0804-6.
 16. Nogami A., Harada T., Sekiguchi Y., Otani R., Yoshida Y., Yoshida K et al. Safety and Efficacy of Minimally Interrupted Dabigatran vs Uninterrupted Warfarin Therapy in Adults Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e191994. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1994.
 17. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S., Ebertz F., Gelbrich V., Thieme C. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955–962. doi: 10.1182/blood-2014-03-563577.
 18. Testa S., Ageno W., Antonucci E., Morandini R., Beyer-Westendorf J., Paciaroni M. al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1051–1058. doi: 10.1007/s11739-018-1877-z.
 19. Olesen J.B., Lip G., Lindhardsen J., Lane D.A., Ahlehoff O., Hansen M.L. et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a “real world” nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739–749. doi: 10.1160/TH11-05-0364.
 20. Steinberg B.A., Shrader P., Thomas L., Ansell J., Fonarow G.C., Gersh B.J. et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2597–2604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
 21. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., Gersh B.J., Noseworthy P.A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779–2790. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
 22. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012;125(19):2298–2307. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
 23. Steffel J., Verhamme P., Potpara T., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 24. Staerk L., Lip G.Y., Olesen J.B., Fosbøl E.L., Pallisgaard J.L., Bonde A.N. et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015;351:h5876. doi: 10.1136/bmj.h5876.
 25. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 26. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
 27. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

Информация об авторах:

Екатерина Станиславовна Крочачева, к.м.н., отдел клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: KateKrab@list.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. of Sci. (Med.), Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology; Russia, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: KateKrab@list.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology; Russia, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lizapanchenko@mail.ru