

Лечебное дело

4.2020

Периодическое учебное издание РНИМУ

- 👁️ Антитромботическая терапия у пациентов с хроническими коронарными синдромами и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике

Антитромботическая терапия у пациентов с хроническими коронарными синдромами и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике

✉ О.А. Кисляк, А.Н. Атаканова, Е.С. Тарас, Т.Б. Касатова

Кафедра факультетской терапии Лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

В статье представлены современные рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца. Анализируются результаты рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов, а также результаты исследований, проведенных в реальной клинической практике. Подробно обсуждаются вопросы назначения антитромбоцитарных препаратов и прямых оральных антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий, разными вариантами хронических коронарных синдромов, а также после острых коронарных синдромов и чрескожных вмешательств.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, хронические коронарные синдромы, оральные антикоагулянты.

Несмотря на значительные успехи в лечении и профилактике **сердечно-сосудистых заболеваний** (ССЗ), смертность от них всё еще остается высокой. Так, по данным Европейского кардиологического общества (2019 г.), смертность от ССЗ у женщин составила 48% от общей смертности, а у мужчин – 40% [1]. Большая часть смертей от ССЗ приходится на **ишемическую болезнь сердца** (ИБС) – 20% у женщин и 19% у мужчин. Поэтому своевременная и адекватная терапия пациентов с ССЗ, в первую очередь с ИБС, включающая как интервенционные методы, так и медикаментозное лечение, остается актуальной задачей здравоохранения. В решении этой задачи важную роль должны сыграть действия врачей первичного звена, кардиологов и терапевтов амбулаторного звена, обеспечивающих наблюдение и лечение пациентов с хронической ИБС.

В 2019 г. на Европейском конгрессе кардиологов были представлены новые рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических форм ИБС. В этих рекомендациях впервые был использован термин **хронический коронарный синдром** (ХКС) и выделены различные варианты ХКС [2]. Согласно этим рекомендациям, выделяют следующие клинические варианты ХКС:

- пациенты с предполагаемой ИБС и стабильной стенокардией/одышкой;
- пациенты с предполагаемой ИБС и возникшей **сердечной недостаточностью** (СН)/дисфункцией левого желудочка;
- бессимптомные и симптомные пациенты со стабильным течением заболевания <1 года от **острого коронарного синдрома** (ОКС) или реваскуляризации;

- бессимптомные и симптомные пациенты со стабильным течением заболевания >1 года от постановки диагноза или реваскуляризации;
- пациенты с вазоспастической стенокардией или микрососудистым поражением;
- бессимптомные пациенты с ИБС, диагностированной при обследовании.

Лечение таких пациентов зависит как от варианта ХКС, так и от наличия коморбидной патологии или имеющихся осложнений. Среди указанных состояний важное место занимает **фибрилляция предсердий** (ФП), существенно влияющая на тактику ведения и выбор препаратов для медикаментозного лечения. Анализ регистра REACH, в который было включено более 60 000 пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза, показал, что у данной категории пациентов частота ФП составляет 10,7% [3]. Распространенность сочетания ХКС и ФП настолько велика, что, по оценкам, в Европе проживает 1–2 млн. пациентов с ФП, имеющих показания для пероральной антикоагулянтной терапии, которые также являются кандидатами на проведение коронарной реваскуляризации [4]. Клинически значимый сопутствующий ХКС присутствует у 26–36% пациентов с ФП.

Как известно, ФП является устойчивым нарушением ритма сердца с распространенностью 0,5% на 5-м десятилетии жизни и ее повышением до 5–15% в последующие 20 лет, что связано со значительной заболеваемостью и смертностью [5]. Естественное развитие ФП – это прогрессирование от пароксизмальной до персистирующей формы (когда эпизоды длятся более 7 дней или требуют проведения кардиоверсии) и далее до постоянной формы [6]. Фибрилляция предсердий связана со снижением качества жизни и переносимости физических нагрузок, 5-кратным увеличением риска кардиоэмболического инсульта и 2-кратным увеличением смертности.

Контактная информация: Кисляк Оксана Андреевна, kisliakoa@mail.ru

Таблица 1. Характеристика новых антикоагулянтов при применении для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП на основании непрямого сравнения с варфарином [12]

Характеристика	Дабигатран 150 мг	Дабигатран 110 мг	Ривароксабан	Апиксабан
Сопоставимая с варфарином эффективность в снижении риска инсульта/системной эмболии	+	+	+	+
Эффективность, превосходящая варфарин, в снижении риска инсульта/системной эмболии	+	–	–	+
Снижение частоты внутримозговых кровоизлияний	+	+	+	+
Снижение общей смертности	–	–	–	+
Снижение частоты больших кровотечений	–	+	–	+
Снижение частоты больших и малых кровотечений	+	+	–	+
Увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений	+	–	+	–
Прекращение приема препарата	+	+	+	–
Эффективность, превосходящая АСК, без увеличения риска кровотечений	–	–	–	+

Обозначения: АСК – ацетилсалициловая кислота.

Существует множество общепризнанных факторов, которые повышают риск развития ФП: гипертоническая болезнь, СН, патология клапанов сердца, ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, апноэ во сне, заболевания щитовидной железы и почечная недостаточность. Многие из этих факторов риска связаны и с ХКС. В свою очередь, наличие неклапанной ФП у больных ИБС повышает риск развития **инфаркта миокарда** (ИМ) на 54%, смерти – на 95% [7].

Предотвращение ишемических и тромбоэмболических событий у пациентов с ХКС и ФП является ключом к улучшению прогноза. Особая сложность заключается в балансировании между профилактикой инсульта и предотвращением тромбоза коронарных артерий или стентов с риском кровотечения, связанным с новыми комбинациями антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. В связи с этим большое значение приобретает выбор антикоагулянтной терапии.

Выбор антикоагулянтной терапии

Для правильного подбора антитромботической терапии в первую очередь необходимо оценить риск тромбоэмболических осложнений. Существует несколько факторов риска, связанных с развитием тромбоэмболии. Большими факторами риска являются перенесенная ранее тромбоэмболия и пожилой возраст старше 75 лет. Клинически значимыми (умеренными) факторами риска являются СН, особенно при фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, женский пол, возраст 65–74 года и ССЗ. В реальной клинической практике пациенты с ХКС и ФП относятся к группе очень высокого риска. Мужчины имеют как минимум ≥ 1 балла, женщины – ≥ 2 баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, а значит, нуждаются в антикоагулянтной терапии антагонистом витамина К или **прямым оральным антикоагулянтом** (ПОАК).

Также рекомендуется оценивать риск кровотечения с использованием шкалы HAS-BLED. Отдельные компоненты шкалы HAS-BLED можно изменять с помощью вмешательства в отличие от компонентов шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Если количество баллов по шкале HAS-BLED составляет ≥ 3 , показан более тщательный мониторинг антикоагуляции и необходимо учитывать факторы риска кровотечений. Важно отметить, что не следует избегать проведения антикоагуляции на основании высокого балла по шкале HAS-BLED, поскольку высокие баллы также связаны с повышенным риском тромбоза.

В настоящее время при неклапанной ФП предпочтение следует отдавать ПОАК (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [6]. В 4 рандомизированных клинических исследованиях (RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy), ROCKET AF (Rivaroxaban—Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) и ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)) апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан продемонстрировали сопоставимую с варфарином способность профилактировать инсульт и тромбоэмболические осложнения, но меньший риск развития кровотечений [8–11]. Прямых исследований по сравнению ПОАК между собой не проводилось, но все они сравнивались в клинических исследованиях со стандартной терапией для профилактики инсульта/системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП (варфарин) (табл. 1).

При непрямом сравнении результатов исследований с апиксабаном, дабигатраном и ривароксабаном сопоставимая с варфарином эффективность в снижении риска инсульта/системной эмболии была

установлена у всех препаратов, однако превосходили варфарин по этому признаку только дабигатран в дозе 150 мг и апиксабан. Снижение частоты внутричерепных кровоизлияний также наблюдалось при использовании всех препаратов, а снижение частоты больших кровотечений — только при лечении дабигатраном в дозе 110 мг и апиксабаном, снижение частоты больших и малых кровотечений — при лечении всеми ПОАК, кроме ривароксабана, увеличение частоты **желудочно-кишечных кровотечений** (ЖКК) отмечено для ривароксабана и дабигатрана в дозе 150 мг. Таким образом, апиксабан (Эликвис) продемонстрировал наиболее полный набор преимуществ по сравнению с варфарином [12].

Особо следует отметить, что апиксабан оказался единственным антикоагулянтом, продемонстрировавшим преимущество перед варфарином по всем трем основным клиническим показателям. По результатам сравнения апиксабана с варфарином, проведенного в исследовании ARISTOTLE, его применение сопровождалось снижением риска развития инсульта/системной эмболии на 21%, большого кровотечения — на 31%, смерти по любой причине — на 11% [13]. В том же исследовании было отмечено, что пациенты, принимавшие апиксабан, реже прекращали прием препарата, чем принимавшие варфарин (25,3% пациентов в группе апиксабана и 27,5% пациентов в группе варфарина; $p = 0,001$; медиана срока наблюдения составила 1,8 года).

В исследовании AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) у пациентов, отказавшихся от приема варфарина или имеющих противопоказания к нему, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день значительно и достоверно снизил риск развития инсульта и системной эмболии (на 55%), любого инсульта (на 54%) и ишемического инсульта (на 63%) по сравнению с **ацетилсалициловой кислотой** (АСК) при сопоставимой частоте возникновения больших кровотечений, включая внутричерепные и фатальные кровотечения [14]. Это исследование имело исключительно важное значение, так как дало окончательный ответ на вопрос о целесообразности использования АСК вместо оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта и тромбоемболии у пациентов с неклапанной ФП. Кроме того, полученные в нем данные оказали влияние на последующие исследования, в которых анализировалась эффективность и безопасность антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии у пациентов с ИБС и ФП.

Результаты рандомизированных исследований, являясь основой для создания рекомендаций по применению препаратов, тем не менее нуждаются в проверке в условиях реальной клинической практики. Не так давно завершилось крупнейшее популяционное ретроспективное исследование ARISTOPHANES по оценке эффективности и безопасности применения оральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП в реальной клинической практике

[15]. В общей сложности в исследование был включен 466 991 пациент с неклапанной ФП. Оценивали апиксабан ($n = 108 852$), дабигатран ($n = 37 724$), ривароксабан ($n = 153 002$) и варфарин ($n = 167 413$). Было установлено, что в целом ПОАК характеризуются более низкой частотой развития инсультов/системных эмболий и больших кровотечений в сравнении с варфарином. Между самими ПОАК существуют различия по эффективности и безопасности, в том числе в клинических подгруппах.

Ранее в США было проведено исследование в реальной клинической практике: было проанализировано 913 165 карт пациентов с диагнозом ФП, получавших апиксабан или варфарин, из которых было отобрано 76 940 сопоставимых карт, соответствующих критериям [16]. Наблюдение продолжалось с 1 января 2012 г. по 30 сентября 2015 г. Результаты этого анализа были впечатляющими: с высокой степенью достоверности лечение апиксабаном по сравнению с варфарином привело к снижению риска инсульта/эмболии, ишемического инсульта, большого кровотечения, ЖКК и внутричерепного кровоизлияния ($p < 0,0001$).

Безопасность апиксабана также была подтверждена в исследовании NAXOS (Evaluation of Apixaban in Stroke and Systemic Embolism Prevention) — проведенном во Франции ретроспективном анализе данных пациентов ($n = 321 501$) старше 18 лет с диагнозом неклапанной ФП, которым впервые были назначены оральные антикоагулянты в период с 2014 по 2016 г. Применение апиксабана оказалось связано с более низкой частотой больших кровотечений в сравнении с варфарином (**отношение рисков** (ОР) 0,49; 95% **доверительный интервал** (ДИ) 0,46–0,52), ривароксабаном (ОР 0,63; 95% ДИ 0,58–0,67) и дабигатраном (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,95) [17]. Согласно этому анализу, применение апиксабана было связано с более низким риском инсульта и системной эмболии в сравнении с варфарином (ОР 0,67; 95% ДИ 0,62–0,72) и было сопоставимо с таковым при применении ривароксабана (ОР 0,97; 95% ДИ 0,89–1,05) и дабигатрана (ОР 0,92; 95% ДИ 0,81–1,06).

Еще одно исследование в реальной клинической практике — ретроспективное когортное исследование, включавшее 448 944 пациентов с неклапанной ФП, получавших варфарин ($n = 183 318$), стандартные дозы дабигатрана (150 мг 2 раза в день; $n = 86 198$), ривароксабана (20 мг 1 раз в день; $n = 106 389$) или апиксабана (5 мг 2 раза в день; $n = 73 039$) в период с 2010 по 2015 г. Было отмечено преимущество апиксабана при оценке безопасности у пациентов старше 65 лет, начавших принимать один из указанных антикоагулянтов. Когорты были скорректированы для определения относительного риска наступления исходов (кардиоэмболический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, большое экстракраниальное кровотечение и смерть от всех причин) при применении отдельных ПОАК в сравнении с варфарином и между собой. Оказалось, что риск всех видов кровотечений, включая ЖКК, был

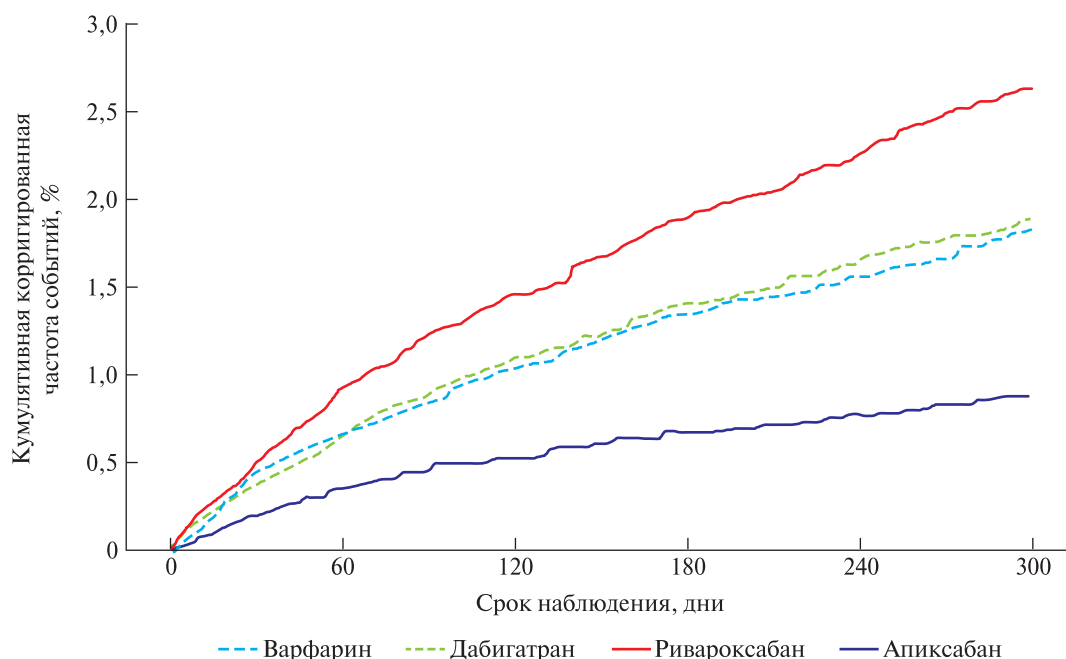


Рис. 1. Риск большого внечерепного кровотечения в когортном исследовании в реальной клинической практике [18].

ниже при применении апиксабана при сравнении как с варфарином, так и ПОАК между собой, а риск большого ЖКК, который снижался при применении апиксабана в сравнении с варфарином, при применении дабигатрана и ривароксабана был даже повышен (рис. 1) [18].

Антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия при различных вариантах ХКС в сочетании с ФП

Как отмечалось выше, трудность состоит в том, чтобы найти оптимальное сочетание антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии у пациентов с ХКС и ФП или сделать правильный выбор антитромботической стратегии, сочетающий эффективность и безопасность в условиях, когда риски у пациентов суммируются. Риск ишемических цереброваскулярных событий, связанных с тромбозом, не так эффективно предотвращается с помощью антиагрегантов и, следовательно, требует применения антикоагулянтов [6]. В свою очередь, риск тромбоза в коронарных артериях или риск тромбоза стента, даже если он низкий при использовании стентов нового поколения, требует использования антиагрегантных препаратов, причем во многих случаях это должна быть **двойная антиагрегантная терапия** (ДАТ) [19]. Вместе с тем тройная терапия (двойная терапия плюс антикоагулянт) сопряжена с высоким риском кровотечения. Кроме того, риск повторных ишемических событий различается у пациентов со стабильной ИБС, ОКС без подъема сегмента ST и ИМ с подъемом сегмента ST. Поэтому врач должен сбалансировать профилактику инсульта и предотвращение тромбоза коронарных артерий или стента с опасностью кровоте-

чения, связанной с антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапией.

При большинстве ХКС (без перенесенного ОКС и **чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)**) при наличии синусового ритма рекомендуется монотерапия антитромбоцитарным препаратом, таким как АСК 75–100 мг, клопидогрел 75 мг при непереносимости АСК, клопидогрел 75 мг при наличии заболевания периферических артерий, инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе [2]. Если у пациентов с ХКС, нуждающихся в монотерапии антитромбоцитарным препаратом, имеется ФП, выбор делается в пользу орального антикоагулянта. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2019) указано, что у таких пациентов предпочтительнее следует отдавать ПОАК, а не варфарину (уровень доказательности I, класс рекомендаций А). Длительная терапия оральными антикоагулянтами (ПОАК или варфарином) рекомендуется пациентам с ФП и ХКС, имеющим по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2 баллов для мужчин и ≥3 баллов для женщин (уровень доказательности I, класс рекомендаций А), пациентам с ФП и ХКС, имеющим по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥1 балла для мужчин и ≥2 баллов для женщин (уровень доказательности II, класс рекомендаций В).

Специальных исследований по изучению использования ПОАК у пациентов с ХКС без перенесенного ОКС/ЧКВ не проводилось. Однако субанализы ряда исследований позволяют косвенно судить об эффективности и безопасности разных вариантов антитромботической терапии у таких пациентов и имеющих различия отдельных ПОАК. Так, в исследовании ARISTOTLE, в котором участвовали как пациенты с перенесенным ИМ (14,2% от общей популяции), так и пациенты со стабильной ИБС без ИМ в анамнезе (36,5% от общей по-

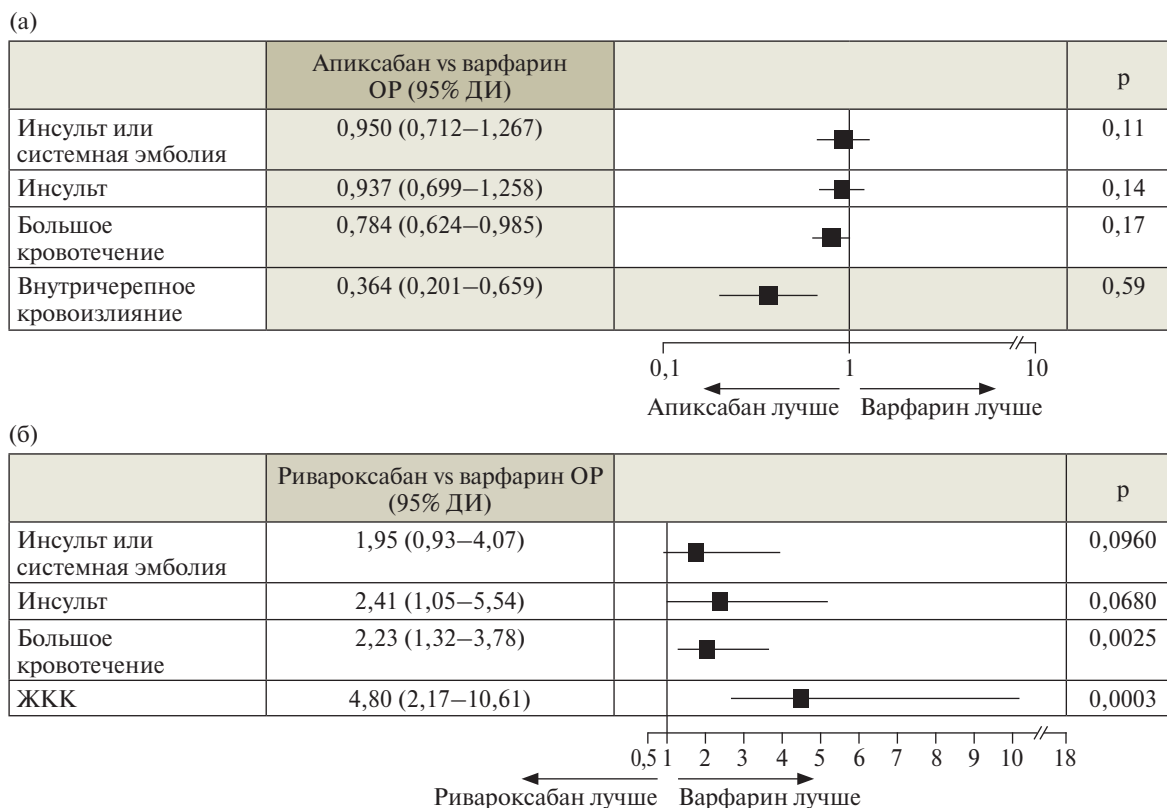


Рис. 2. Результаты субанализа эффективности и безопасности апиксабана и ривароксабана в исследованиях ARISTOTLE (6639 пациентов с неклапанной ФП и ИБС) (а) и ROCKET AF (665 пациентов с неклапанной ФП и многососудистыми поражениями; из них 90% с ИБС) (б).

пуляции), апиксабан убедительно продемонстрировал лучшую безопасность и сопоставимую эффективность у пациентов с неклапанной ФП и ИБС по сравнению с варфарином (6639 пациентов) (рис. 2) [7, 20]. В то же время по результатам субанализа исследования ROCKET AF, в которое вошло 665 пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением, 90% из которых имели ИБС (с ИМ в анамнезе – 17,3% от общей популяции и со стабильной ИБС без ИМ – 23,6% от общей популяции), ривароксабан продемонстрировал тенденцию к повышению риска инсульта/системной эмболии и большого кровотечения у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением (см. рис. 2) [7, 21].

Важную информацию об эффективности и безопасности ПОАК у пациентов со стабильной ИБС удалось получить в исследовании ARISTOPHANES [15]. Как уже отмечалось, в этом исследовании были выявлены различия в эффективности и безопасности между разными ПОАК, в том числе в клинических подгруппах. Так, апиксабан по эффективности и безопасности превзошел варфарин и другие ПОАК у пациентов с неклапанной ФП как при наличии ИБС, так и без нее (рис. 3).

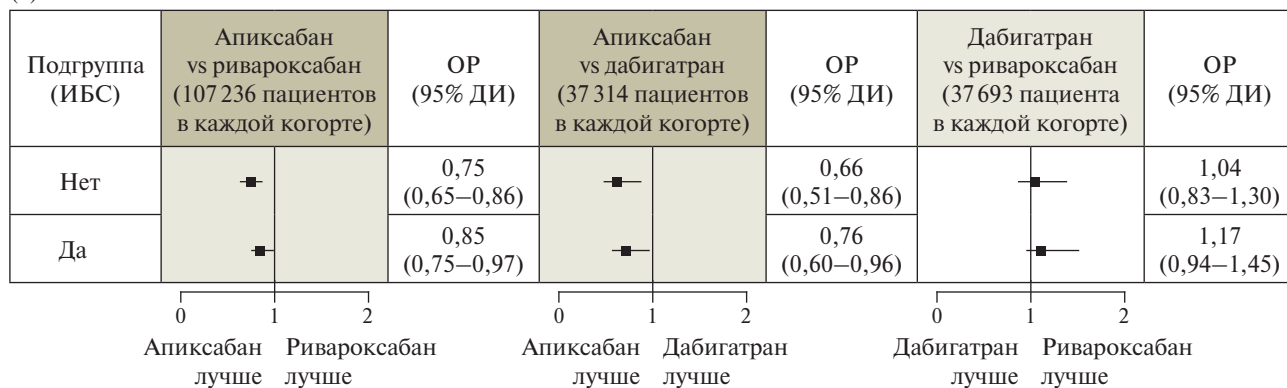
Особое место среди ХКС занимают варианты, при которых стабильное течение (бессимптомное или симптомное) наблюдается в срок <1 года от ОКС или реваскуляризации или >1 года от постановки

диагноза или реваскуляризации. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2017) приводятся алгоритмы лечения, в которых пациентам с синусовым ритмом после ЧКВ со стабильной ИБС без ОКС рекомендуется назначать ДАТ (в большинстве случаев АСК + клопидогрел) в зависимости от риска кровотечений на 1, 3, 6 мес и более [15]. Пациентам с синусовым ритмом после ОКС и ЧКВ при низком риске кровотечений рекомендуется назначать ДАТ (АСК + тикагрелор, или прасутрел, или клопидогрел) на срок 12 мес и более. Пациентам с синусовым ритмом после ОКС и ЧКВ при высоком риске кровотечений рекомендуется назначать ДАТ (АСК + тикагрелор, или прасутрел, или клопидогрел) на срок 6 мес.

На сегодняшний день существует ряд исследований, в которых целенаправленно изучались группы пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ (табл. 2) [22–24].

Среди этих исследований выделяется исследование AUGUSTUS (Apixaban versus Warfarin in Patients with AF and ACS and/or PCI) [22]. Наиболее важными отличиями этого исследования являются наибольшее количество включенных пациентов, включение разных групп пациентов (ОКС + консервативное лечение, только ЧКВ, ОКС + ЧКВ) и изучение монотерапии ингибитором P2Y₁₂-рецептора (ИР2Y₁₂) и ДАТ в обеих группах антикоагулянтов: тройную антитромботическую терапию с ПОАК (апиксабан полная доза + ИР2Y₁₂ + АСК) сравни-

(а)



(б)

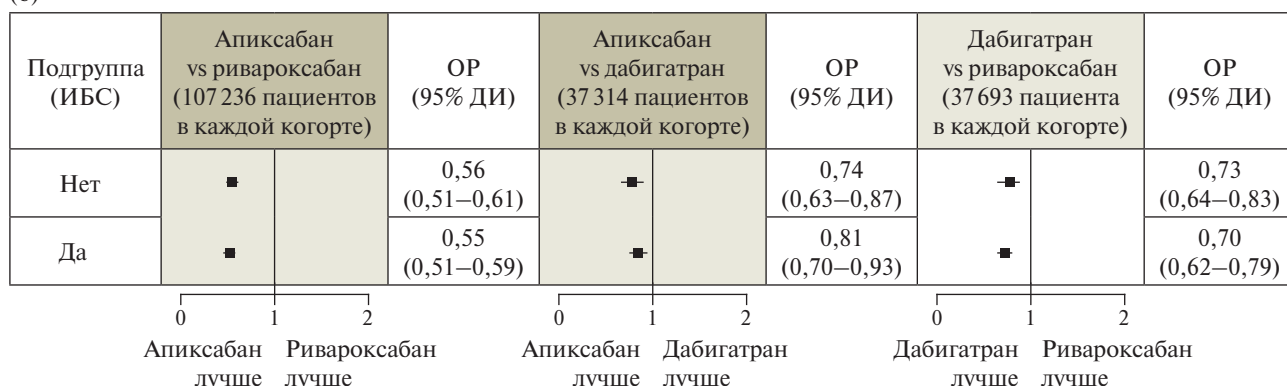


Рис. 3. Исследование ARISTOPHANES: основные результаты для разных ПОАК в зависимости от наличия ИБС: а – риск инсульта/системной эмболии; б – риск большого кровотечения [15].

вали с тройной стандартной терапией (варфарин + ИР2У₁₂ + АСК) и двойную антитромботическую терапию с ПОАК (апиксабан полная доза + ИР2У₁₂) сравнивали с двойной стандартной терапией (варфарин + ИР2У₁₂). Важно и то, что в исследовании AUGUSTUS использовался стандартный дозовый

режим апиксабана для неклапанной ФП – полная доза 5 мг 2 раза в сутки, в то время как в исследовании PIONEER AF-PCI доза ривароксабана была 2,5 мг 2 раза в сутки (доза не зарегистрирована для неклапанной ФП) или 15 мг 1 раз в сутки (доза зарегистрирована только для ФП при скорости клу-

Таблица 2. Исследования ПОАК у пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ [22–24]

Характеристики исследования	PIONEER AF-PCI	RE-DUAL PCI	AUGUSTUS
Количество пациентов, абс.	2124	2725	4614
Популяция, основные критерии включения/исключения	Неклапанная ФП и ЧКВ с установкой стента. Не включались пациенты с инсультом и ТИА в анамнезе; с клинически значимым ЖКК в течение 12 мес до рандомизации	Неклапанная ФП и ЧКВ с установкой стента. Не включались пациенты с биологическим или механическим клапаном; с КК <30 мл мин; с инсультом в анамнезе за 1 мес до скрининга	Неклапанная ФП и ОКС и/или ЧКВ. Не включались пациенты, перенесшие ВЧК; с КК <30 мл/мин
Дизайн исследования	Рандомизированное открытое в параллельных группах	Рандомизированное открытое в параллельных группах	Рандомизированное открытое в параллельных группах, с факториальным дизайном 2 × 2
Группа/режим лечения	Ривароксабан 15 мг 1 раз в день + ИР2У ₁₂ (1-я группа) Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день + ДАТ (2-я группа) Варфарин + ДАТ (3-я группа)	Варфарин + ДАТ Дабигатран 110 мг 2 раза в день + ИР2У ₁₂ Дабигатран 150 мг 2 раза в день + ИР2У ₁₂	Варфарин + ДАТ Апиксабан 5 мг 2 раза в день + ДАТ Варфарин + ИР2У ₁₂ + плацебо Апиксабан 5 мг 2 раза в день + ИР2У ₁₂ + плацебо
Обозначения: ВЧК – внутрисерпное кровоизлияние, ИР2У ₁₂ – ингибиторы P2Y ₁₂ -рецепторов, КК – клиренс креатинина, ТИА – транзиторная ишемическая атака.			

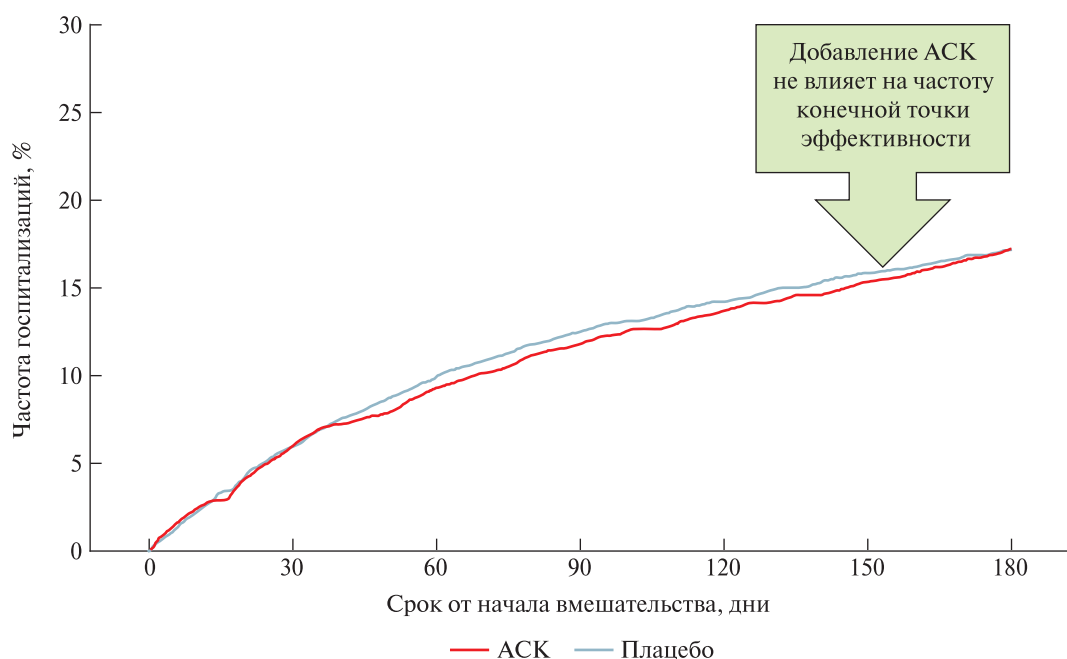


Рис. 4. Субанализ исследования AUGUSTUS: влияние АСК и плацебо на госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам (ОР 0,99; 05% ДИ 0,86–1,14; $p = 0,862$).

бочковой фильтрации <50 мл/мин). В отличие от исследования PIONEER AF-PCI в исследовании AUGUSTUS включались пациенты, перенесшие инсульт.

В исследование AUGUSTUS включались пациенты с показаниями к проведению постоянной антикоагулянтной терапии, обусловленными ФП, которые перенесли ОКС и/или ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группы приема апиксабана (стандартная доза для пациентов с ФП – 5 мг 2 раза в день) или варфарина, а также получали АСК 81 мг/сут или плацебо. Всего в исследование было включено 4614 пациентов. Длительность наблюдения составила 6 мес. В 92,6% случаев в качестве ИР2У₁₂ назначался клопидогрел (на усмотрение врача). Первичная конечная точка исследования – частота больших и небольших клинически значимых кровотечений – была зарегистрирована у 10,5% пациентов, получавших апиксабан, и у 14,7% пациентов, принимавших варфарин (отношение шансов 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$). Независимо от использованного антикоагулянта (апиксабан или варфарин) добавление АСК к ИР2У₁₂ для антиагрегантной терапии приводило к увеличению риска большого и клинически значимого кровотечения на протяжении 6 мес лечения почти в 2 раза (16,1 и 9,0% соответственно; ОР 1,89; 95% ДИ 1,59–2,24; $p < 0,001$).

Частота ишемических событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, подтвержденный тромбоз стента, экстренная повторная реваскуляризация) оказалась сопоставимой в группах апиксабана и варфарина. Но частота инсультов у пациентов, получавших апиксабан, была в 2 раза ниже, чем у принимавших варфарин. Исключитель-

но важным результатом исследования AUGUSTUS, существенно повлиявшим на формирование современных рекомендаций по антитромботической терапии у пациентов с ИБС и ФП, следует считать установление того факта, что добавление АСК к терапии ИР2У₁₂, т.е. проведение ДАТ, не влияло на частоту конечной точки эффективности при назначении оральное антикоагулянта (рис. 4).

Таким образом, в исследовании AUGUSTUS у пациентов с ФП и показаниями к ДАТ (ОКС и/или ЧКВ) применение апиксабана (в сочетании с двойной терапией или монотерапией ИР2У₁₂) сопровождалось достоверно меньшим количеством кровотечений, смертей и госпитализаций в сравнении с варфарином (в сочетании с двойной терапией или монотерапией ИР2У₁₂), а монотерапия ИР2У₁₂ в сочетании с антикоагулянтом сопровождалась достоверно более низкой частотой кровотечений по сравнению с ДАТ в комбинации с антикоагулянтом при сходном количестве смертей, госпитализаций и ишемических событий. Значение этого исследования трудно переоценить, тем более что в настоящее время пациенты со стабильным течением заболевания, перенесшие ОКС и/или ЧКВ, относятся к группе с ХКС и наблюдаются в амбулаторных условиях.

Несмотря на то что на сегодняшний день требуется проведение дополнительных рандомизированных исследований в когорте пациентов с ХКС и ФП, а подбор терапии остается сложной задачей и требует от практикующего врача постоянного обновления знаний, в настоящий момент очевидно, что пациентам с неклапанной ФП после ОКС и/или ЧКВ с сочетанным риском ишемического инсульта/системной эмболии, коронарных ишемических

событий и риском кровотечений, обусловленным антитромботической терапией, рекомендовано следующее [6, 25–27].

- Должен быть назначен короткий курс (<1 нед) тройной терапии (АСК + ИР2У₁₂ + оральные антикоагулянты (предпочтителен ПОАК)).
- В первые 12 мес после ЧКВ при ОКС следует проводить двойную антитромботическую терапию (ИР2У₁₂ (предпочтителен клопидогрел) + оральные антикоагулянты).
- Пациентам с ХКС без ОКС после ЧКВ двойную антитромботическую терапию (ИР2У₁₂ (предпочтителен клопидогрел) + оральные антикоагулянты) следует проводить в течение 6 мес.
- После этих сроков следует проводить монотерапию оральными антикоагулянтами (предпочтителен ПОАК) в течение длительного времени.
- При высоком риске кровотечений в составе двойной и тройной антитромботической терапии только ПОАК апиксабан может использоваться в полной дозе.
- При стабильном течении ИБС без ЧКВ следует проводить монотерапию оральными антикоагулянтами (предпочтителен ПОАК) в течение длительного времени.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Antithrombotic Therapy in Patients with Chronic Coronary Syndromes and Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice

O.A. Kislyak, A.N. Atakanova, E.S. Taras, and T.B. Kasatova

The article presents current guidelines for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease. The authors analyze the results of randomized clinical trials on the efficacy and safety of direct oral anticoagulants, as well as the results of studies carried out in real clinical practice. The article discusses the issues of prescribing antiplatelet drugs and direct oral anticoagulants to patients with atrial fibrillation, various types of chronic coronary syndromes, as well as after acute coronary syndromes and percutaneous interventions.

Key words: atrial fibrillation, ischemic heart disease, chronic coronary syndromes, oral anticoagulants.

ЭЛИКВИС®

апиксабан

Единственный ПОАК, который привел к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



↓ **21%**

ИНСУЛЬТ/
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ **31%**

БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ **11%**

ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутримозговые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех случаев, когда пациент переводится на терапию апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после максимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, II квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS^{3,4}. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10⁵.

1. Granger C.B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chcm.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

ОАК – оральные антикоагулянты; НФП – неклапанная фибрилляция предсердий; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ПОАК – прямой оральные антикоагулянты; АВК – антагонисты витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021