

АТМОСФЕРА

Atmosphäre

НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ



Антикоагулянты у пациентов
с фибрилляцией предсердий
и ишемической болезнью сердца

Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде, В.Д. Закиев

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НОВОСТИ • ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ

Антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца

Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде, В.Д. Закиев

Сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и ишемической болезни сердца (ИБС) имеет значительную распространенность как в России, так и в других странах мира. Механизм тромбообразования в коронарных сосудах при ИБС существенно отличается от процесса формирования тромба при ФП, в связи с чем для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП требуется прием антикоагулянтов, а при ИБС – прием антиагрегантов. Очевидно, что совместное использование антикоагулянтов и антиагрегантов повышает риск кровотечений, поэтому необходимо выбирать наиболее безопасные лекарственные средства. В статье представлены данные актуальных клинических исследований и рекомендаций, а также рассмотрена роль апиксабана в качестве компонента двойной или тройной антитромботической терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан.

Распространенность сочетания фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца

Как фибрилляция предсердий (ФП), так и ишемическая болезнь сердца (ИБС) увеличивают риск тромботических событий у пациентов. Еще в результате Фремингемского исследования было установлено, что ФП является независимым фактором риска развития инсульта [1]. При этом сочетание ФП и ИБС встречается часто. Например, по данным регистра CLARIFY, аритмия была исходно выявлена у 6,7% пациентов с ИБС, в регистре REACH – у 10,3% [2, 3]. В свою очередь, хроническая ИБС часто диагностируется у больных с ФП: в регистре GARFIELD-AF ИБС встречалась у 19,4% пациентов, в регистрах ORBIT-AF I и ORBIT-AF II – у 36,0 и 26,6% пациентов соответственно [4]. По данным российских амбулаторных и госпитальных регистров РЕКВАЗА, в которые суммарно было включено 3169 пациентов с ФП из 5 регионов России (Рязань, Ярославль,

Москва, Курск, Тула), 78,8% пациентов имели сочетание ФП и ИБС [5]. Распространенность ФП среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), госпитализированных в сосудистые центры Москвы, составила 13,6%, при этом у 4,1% пациентов аритмия была выявлена впервые [6]. В похожем исследовании в Ставропольском крае распространенность ФП среди пациентов с ОКС составила 8% [7]. Несмотря на то что тромбоз лежит в основе развития как ОКС, так и тромбоэмболических осложнений при ФП, механизм тромбообразования в коронарных сосудах при ИБС существенно отличается от процесса формирования тромба при ФП, в связи с чем для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП требуется прием антикоагулянтов, а при ИБС – антиагрегантов [8].

Антикоагулянтная терапия при ФП и стабильной ИБС

Согласно позиции европейских и российских экспертов, пациентам со стабильной ИБС и ФП в отсутствие ОКС и/или коронарного вмешательства за предыдущие 12 месяцев рекомендована монотерапия антикоагулянтом [9–11]. Эта рекомендация базируется на данных ряда наблюдательных исследований и метаанализов, в которых было продемонстрировано, что добавление дезагреганта к терапии антагонистом витамина К (АВК) приводило только к увеличению риска кровотечений без значимого влияния на тромботический риск [12–17]. Рекомендация по использованию апиксабана и ривароксабана основывается на полученных при применении АВК данных, а также на отсутствии различий по частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) и других коронарных осложнений в группах приема АВК и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в исследованиях фазы 3 [18–20]. Однако в исследовании RE-LY в группе приема дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки

Юлия Викторовна Котовская – докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр” ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Светлана Вадимовна Виллевальде – докт. мед. наук, профессор, нач. службы анализа и перспективного планирования управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Вадим Дмитриевич Закиев – мл. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр” ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Контактная информация: Закиев Вадим Дмитриевич, zakiev739@gmail.com

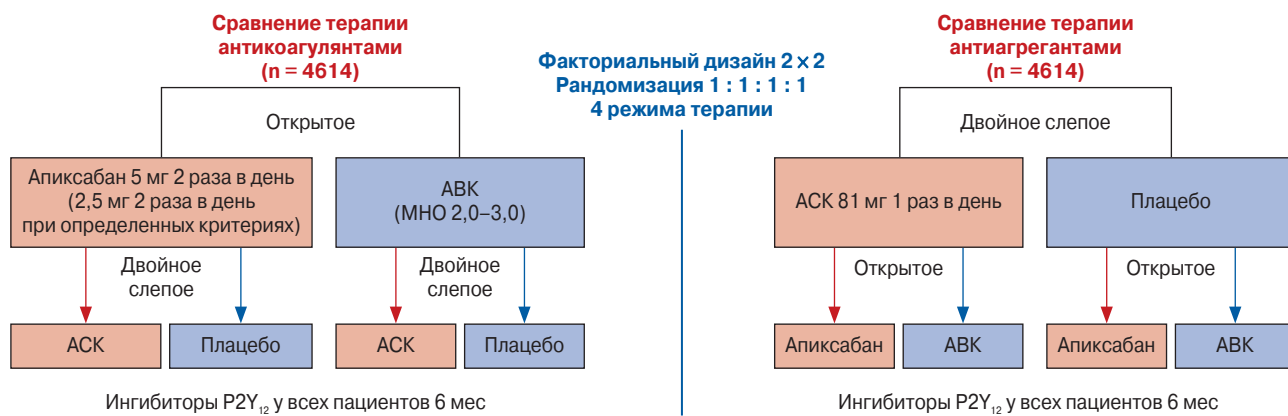


Рис. 1. Дизайн исследования AUGUSTUS.

риск развития ИМ был выше, чем в группе варфарина (относительный риск 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,91; $p = 0,048$) [21]. При вторичном анализе были выявлены ранее не установленные случаи развития ИМ без клинических проявлений, что привело к тому, что расхождение по частоте общего числа случаев ИМ для дабигатрана по сравнению с АВК оказалось статистически незначимым (для дабигатрана 110 мг: отношение рисков (ОР) 1,29; 95% ДИ 0,96–1,75; $p = 0,12$; для дабигатрана 150 мг: ОР 1,27; 95% ДИ 0,94–1,71; $p = 0,12$) [22].

По данным Датского регистра, все ПООК превосходили АВК в отношении снижения риска ИМ, при этом значимых различий между ПООК обнаружено не было [23]. В японском открытом рандомизированном клиническом исследовании AFIRE у пациентов с ФП и стабильной ИБС с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) или аортокоронарным шунтированием (АКШ) в анамнезе ривароксабан был не хуже комбинированной терапии ривароксабаном с антиагрегантом (ацетилсалициловая кислота (АСК) или ингибитор P2Y₁₂) и превосходил двойную терапию в отношении безопасности [24]. Согласно метаанализу исследований ПООК и АВК, включавших примерно 10 000 пациентов, монотерапия ОАК была связана с меньшей частотой больших кровотечений у пациентов со стабильной ИБС и ФП, при этом не наблюдалось повышения риска смерти от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и ИМ [25].

Антикоагулянтная терапия при ФП и ОКС и/или ЧКВ

При сопутствующей ФП пациенты после ОКС или ЧКВ при стабильной ИБС должны в дополнение к двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) получать еще и антикоагулянт, при этом очевидно, что совместное использование антикоагулянта и антиагрегантов повышает риск кровотечений [20, 26, 27]. С момента внедрения в практику ЧКВ использование тройной терапии, которая определялась как оральная антикоагулянт (ОАК) и ДААТ, в течение длительного времени являлось основным подходом для ле-

чения пациентов с ОКС и ФП. Например, в европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП 2010 г. при ОКС у пациентов с низким риском кровотечения (0–2 балла по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly – артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним, лабильное международное нормализованное отношение, пожилой возраст (65 лет), одновременный прием наркотиков или алкоголя)) рекомендовалось использование тройной терапии (АВК + клопидогрел + АСК) в течение 6 мес и двойной терапии в течение 12 мес; у пациентов с высоким риском кровотечений рекомендованная продолжительность тройной терапии составляла 1 мес, продолжительность двойной терапии оставалась 12 мес [28]. Однако накопление данных о повышении риска кровотечений при использовании тройной терапии привело к поиску альтернативных стратегий, в первую очередь стратегии двойной терапии. Исследование WOEST, опубликованное в 2013 г., первым показало, что использование двойной терапии (АВК + клопидогрел) ассоциировалось со снижением риска кровотечений без влияния на риск тромботических событий по сравнению с использованием тройной терапии (АВК + клопидогрел + АСК) [29]. В 2016 г. в исследовании PIONEER AF-PCI на примере различных режимов терапии ривароксабаном было продемонстрировано, что использование ПООК совместно с ингибитором P2Y₁₂ в течение 12 мес ассоциировалось со снижением риска кровотечений по сравнению с терапией АВК + ДААТ в течение 1, 6 или 12 мес без значимого влияния на риск тромботических событий [30, 31]. Похожие результаты были получены и для дабигатрана, однако отмечалось некоторое увеличение частоты ИМ у пациентов в группе двойной терапии с дабигатраном 110 мг по сравнению с группой тройной терапии ($p = 0,09$) [32]. Эдоксабан с клопидогрелом в исследовании типа non-inferiority (“не меньшая эффектив-

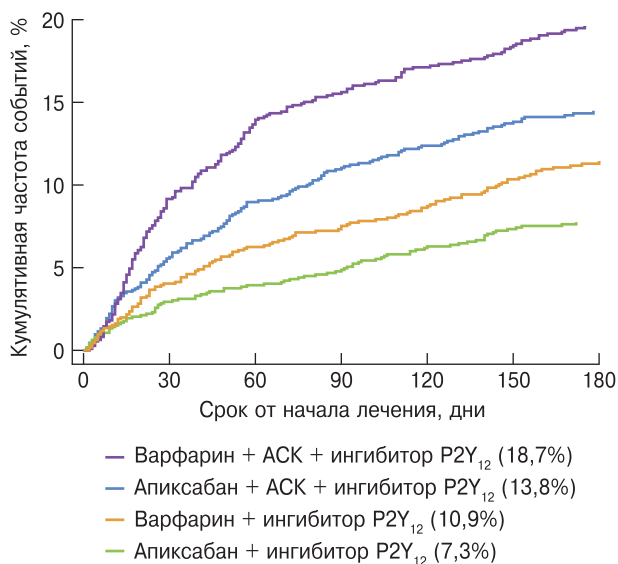


Рис. 2. Частота первичной конечной точки в подгруппах двойной или тройной терапии с аписабаном или АВК в исследовании AUGUSTUS. Аписабан + плацебо vs АВК + АСК: абсолютное снижение риска 11,4% (количество лиц, которых необходимо было пролечить с целью предотвращения 1 события, – 9).

ность”) был не хуже тройной терапии с АВК [33]. В крупном рандомизированном исследовании AUGUSTUS изучались аписабан против АВК и тройная терапия против двойной терапии. В этом исследовании 4614 пациентов с ФП и ОКС или ЧКВ по факториальному дизайну 2 × 2 были рандомизированы в группу аписабана или АВК, а затем в группу ингибитора P2Y₁₂ с АСК или в группу ингибитора P2Y₁₂ с плацебо (рис. 1). Первичной конечной точкой было большое или клинически значимое небольшое кровотечение, которое возникло у 10,5% пациентов, получавших аписабан, у 14,7% пациентов, получавших АВК (ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81), и у 16,1% пациентов, получавших АСК, по сравнению с 9,0% пациентов, получавших плацебо (ОР 1,89; 95% ДИ 1,59–2,24). На рис. 2 представлена частота первичной конечной точки в подгруппах двойной или тройной терапии с аписабаном или АВК. Кроме того, не было отмечено значимой разницы в отношении смертности или ишемических событий (p = 0,28). В этом исследовании было продемонстрировано, что двойная терапия ингибитором P2Y₁₂ и аписабаном привела к меньшему количеству кровотечений при отсутствии существенных различий в частоте ишемических событий по сравнению со схемами, которые включали АВК, АСК или оба препарата, при этом наблюдалась меньшая частота инсультов (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,97) и госпитализаций (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93) [34]. Надо отметить, что во всех исследованиях основным ингибитором P2Y₁₂ был клопидогрел, доля остальных средств из этой группы была незначительной.

В метаанализе исследований WOEST, RE-DUAL PCI, PIONEER и AUGUSTUS (n = 10026) сравнивали безопас-

ность (частота кровотечений) и эффективность различных комбинаций тройной и двойной терапии. В сравнении с группой АВК + ДААТ у пациентов, принимавших ПОАК + ингибитор P2Y₁₂, отмечалась более низкая частота больших кровотечений. В группе ПОАК + ДААТ имела также тенденция к более низкой частоте больших кровотечений по сравнению с группой АВК + ДААТ, но различия не были статистически значимыми. Не выявлено статистически значимых различий в частоте ишемических событий или риске тромбоза стента между исследуемыми когортами [35].

Обзор клинических рекомендаций

Данные представленных выше исследований легли в основу действующих клинических рекомендаций. В российских клинических рекомендациях по лечению ФП и трепетания предсердий от 2020 г. использование тройной терапии (ОАК + клопидогрел + АСК) рекомендуется в течение как минимум 1 мес, максимально до 6 мес, затем в течение до 12 мес прием двойной терапии (ОАК + клопидогрел) [9]. Через 12 мес пациентам рекомендован переход на монотерапию ОАК. Однако если риск кровотечений намного превосходит тромботический риск, то рекомендуется сократить длительность использования тройной терапии до 1 мес; при очень высоком риске кровотечений возможно использовать только двойную терапию в течение 12 мес.

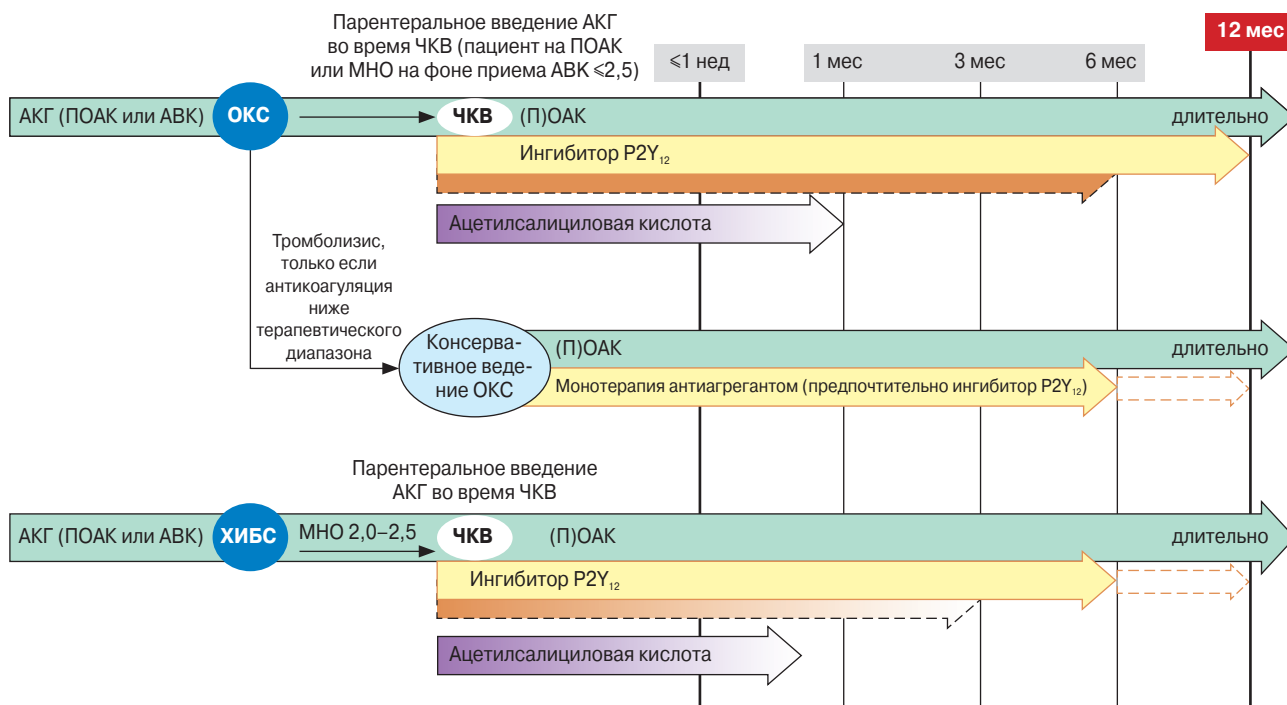
В проекте российских рекомендаций по лечению ФП и трепетания предсердий 2023 г. базовой стратегией комбинированной антитромботической терапии (у пациентов с низким риском тромбоза стента и без высокого риска кровотечений) является назначение тройной антитромботической терапии на срок до 7 сут с последующей отменой АСК и продолжением двойной терапии до 12 мес после ОКС и до 6 мес после планового ЧКВ [10]. В зависимости от индивидуального соотношения риска ишемических и геморрагических осложнений длительность комбинированной антитромботической терапии может меняться. У пациентов с высоким риском тромбоза возможна пролонгация тройной терапии до 1 мес и увеличение продолжительности двойной терапии до 12 мес при плановом ЧКВ. У пациентов с высоким риском кровотечения возможно, наоборот, сокращение сроков как двойной, так и тройной терапии (рис. 3). В отдельных случаях у пациентов с очень высоким риском тромботических осложнений и приемлемым риском кровотечений возможно рассмотреть продолжение двойной терапии ОАК и ингибитором агрегации тромбоцитов (клопидогрелом или АСК) по истечении 12 мес после ЧКВ. Аналогичные рекомендации представлены и в европейских клинических руководствах по диагностике и лечению пациентов с ФП [11].

Пациентам с ФП и показаниями к тройной антитромботической терапии предпочтительно назначение ПОАК, а не варфарина. Если пациент вынужден принимать именно варфарин, рекомендовано поддерживать уровень международного нормализованного отношения в нижнем

пределе терапевтического диапазона 2,0–2,5 [9, 10]. При отсутствии противопоказаний в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение полной дозы ПОАК, **однако в отношении ривароксабана и дабигатрана у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений (тромбоз стента и ишемический инсульт), предпочтительно использовать уменьшенную дозу (15 мг для ривароксабана и 110 мг для дабигатрана) [9, 10].** Тикагрелор и прасугрел не рекомендовано использовать в составе тройной антитромботической терапии в комбинации с АСК и ОАК, так как они в составе тройной терапии мало изучены. Есть основания полагать, что, как более мощные ингибиторы агрегации тромбоцитов, они потенциально более опасны в отношении риска кровотечений, и поэтому в составе тройной терапии рекомендован клопидогрел [9, 10].

Какой антикоагулянт выбрать?

Очевидно, что совместное использование антикоагулянта и антиагреганта повышает риск кровотечений, в связи с чем необходимо выбирать наиболее безопасный антикоагулянт. Для индивидуализации терапии следует тщательно оценить риски и пользу использования антикоагулянта в составе двойной или тройной терапии и обсудить с пациентом соотношение риска и пользы. **Для минимизации риска кровотечений и выявления наиболее безопасного ПОАК на основе базы данных Национальной системы здравоохранения Франции было проведено наблюдательное исследование NAXOS, в котором были проанализированы данные 321 501 пациента [36]. По данным этого исследования, прием апиксабана был связан с более низким риском большого кровотечения в сравнении с ривароксабаном (ОР**



ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗА:

- вариант течения ИБС – ОКС
- ОКС/ИМ ранее в анамнезе
- многососудистое поражение коронарного русла
- ранняя манифестация ИБС (в возрасте до 45 лет), агрессивное течение ИБС (новое поражение в течение 2 предшествующих лет)
- сахарный диабет, требующий лечения
- хроническая болезнь почек (рСКФ < 60 мл/мин)
- тромбоз стента на фоне адекватной терапии в анамнезе
- многососудистое стентирование
- стентирование ствола ЛКА, бифуркации, хронической окклюзии, последнего проходимого сосуда
- особенности ЧКВ (степень раскрытия стента, резидуальная диссекция, длина стента и пр.)

ВЫСОКИЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ: например, ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED

Рис. 3. Схема антитромботической терапии у пациентов после ОКС и плановой ЧКВ согласно проекту российских клинических рекомендаций 2023 г. и европейским рекомендациям 2020 г. АКГ – антикоагулянт, ЛКА – левая коронарная артерия, МНО – международное нормализованное отношение, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХИБС – хроническая ИБС.

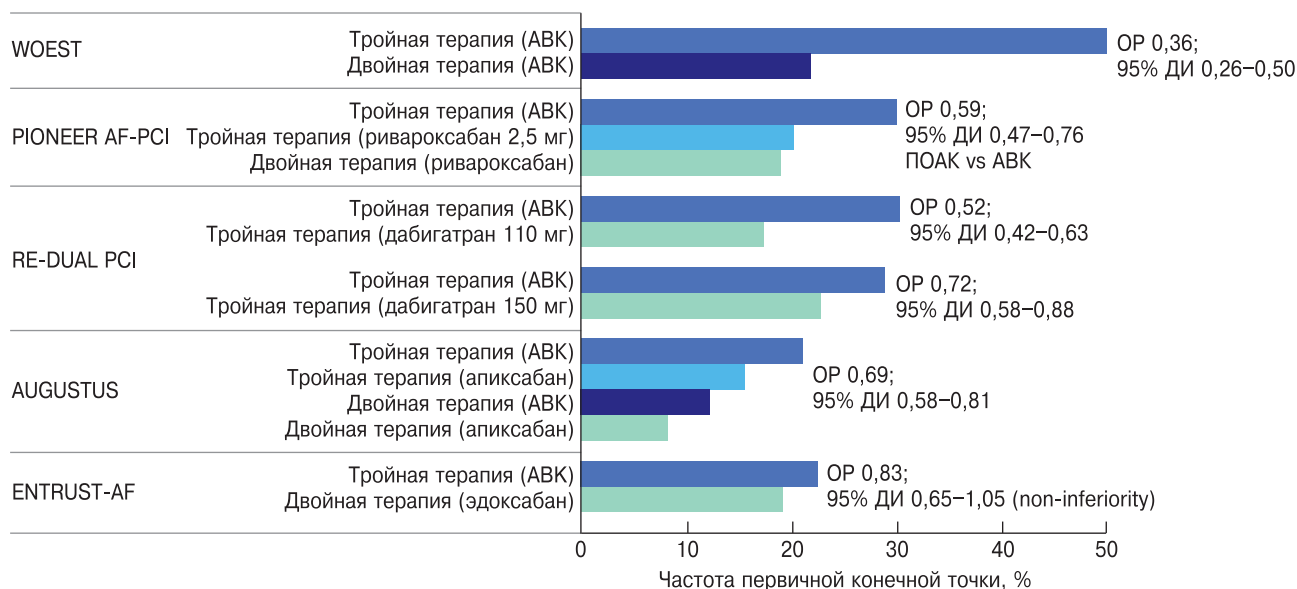


Рис. 4. Сравнение частоты первичной конечной точки безопасности (кровотечения) в исследованиях двойной и тройной терапии.

0,67; 95% ДИ 0,63–0,72), тогда как различий с дабигатраном обнаружено не было (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,08).

При непрямом сравнении данных рандомизированных исследований ПОАК RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE было установлено, что апиксабан и дабигатран статистически значительно снижали риск инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином, причем дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки значительно снижал риск ишемических и неуточненных инсультов, однако только у пациентов, принимавших апиксабан, была отмечена статистически значимо меньшая общая смертность по сравнению с группой варфарина [18, 19, 21, 23]. Несмотря на то что все 3 ПОАК превосходили варфарин в плане риска внутримозговых кровоизлияний, только в исследовании ARISTOTLE у пациентов, принимавших апиксабан, количество больших кровотечений было значимо меньше, чем в группе варфарина [18, 19, 21, 23]. Количество больших кровотечений на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабаном статистически значимо не отличалось от такового в группе варфарина [21, 22]. Кроме того, в отличие от варфарина при использовании дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) и ривароксабана существенно чаще регистрировались желудочно-кишечные кровотечения, при этом количество желудочно-кишечных кровотечений в группах апиксабана и варфарина в исследовании ARISTOTLE было сопоставимым [21–23]. При непрямых сравнениях исследований двойной и тройной терапии (рис. 4) частота кровотечений у пациентов, принимающих апиксабан, была также меньше, чем при приеме других антикоагулянтов [30–34]. В марте 2023 г. были опубликованы рекомендации Американского гериатрического общества (Критерии Бирса) по потенциально нерациональным лекарственным средствам

у пожилых людей, в которых рекомендуется использование именно апиксабана как наиболее безопасного ПОАК для пожилых пациентов [37]. Таким образом, по-видимому, апиксабан является наиболее безопасным антикоагулянтом, что принципиально важно для пациентов, получающих сопутствующую антиагрегантную терапию.

Список литературы

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991 Aug;22(8):983-8.
2. Fauchier L, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Steg PG; CLARIFY Investigators. Use of anticoagulants and antiplatelet agents in stable outpatients with coronary artery disease and atrial fibrillation. *International CLARIFY Registry*. *PLoS One* 2015 Apr;10(4):e0125164.
3. Ruff CT, Bhatt DL, Steg PG, Gersh BJ, Alberts MJ, Hoffman EB, Ohman EM, Eagle KA, Lip GY, Goto S; REACH Registry Investigators. Long-term cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and atherothrombosis in the REACH Registry. *International Journal of Cardiology* 2014 Jan;170(3):413-8.
4. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Gersh BJ, Goldhaber S, Haas S, Hacke W, Kowey PR, Ansell J, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel JA, Turpie A, Verheugt F, Piccini JP, Kakkar A, Peterson ED, Fox KAA; GARFIELD-AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *American Heart Journal* 2017 Dec;194:132-40.
5. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Андреенок Е.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Окшина Е.Ю., Якусевич В.В., Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Гомова Т.А., Федотова Е.Е., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Кляшторный В.Г., Маковеева А.Н., Тацкий Ю.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров

- РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2021;17(5):702-11.
6. Батурина О.А., Андреев Д.А., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А., Сыркин А.Л., Щекочихин Д.Ю. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных анти тромботических препаратов. Кардиология 2019;59(1):40-8.
 7. Алимова З.А., Быкова А.А., Саллагарова З.К., Чашкина М.И., Меситская Д.Ф., Новикова А.И., Новикова Н.А., Терехова А.В. Антикоагулянтная терапия в условиях стационара у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2023;16(4):390-7.
 8. Thompson PL, Verheugt FW. Managing antithrombotic therapy in patients with both atrial fibrillation and coronary heart disease. *Clinical Therapeutics* 2014 Sep;36(9):1176-81.
 9. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревешвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцмуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(7):4594.
 10. Российское кардиологическое общество; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. 2023 (Проект).
 11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021 Feb;42(5):373-498.
 12. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Deneuve M, Dujardin X, Brufau JM, Bera J, Lamblin N, Bauters C. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2014 Oct;64(14):1430-6.
 13. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, Ezekowitz MD, Ansell J, Kowey P, Singer DE, Gersh B, Mahaffey KW, Hylek E, Go AS, Chang P, Peterson ED; ORBIT-AF Investigators and Patients. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation* 2013 Aug;128(7):721-8.
 14. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelson AP, Sørensen R, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014 Apr;129(15):1577-85.
 15. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, Van Belle E, Goto S, Cannon CP, Batters C, Bhatt DL, Steg PG; REACH Investigators. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: association with ischemic and bleeding events. *Clinical Cardiology* 2017 Oct;40(10):932-9.
 16. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Archives of Internal Medicine* 2007 Jan;167(2):117-24.
 17. Lee SR, Rhee TM, Kang DY, Choi EK, Oh S, Lip GYH. Meta-analysis of oral anticoagulant monotherapy as an antithrombotic strategy in patients with stable coronary artery disease and nonvalvular atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 2019 Sep;124(6):879-85.
 18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011 Sep;365(10):883-91.
 19. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011 Sep;365(11):981-92.
 20. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012 Sep;126(10):1185-93.
 21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2009 Sep;361(12):1139-51.
 22. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly SJ. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012 Feb;125(5):669-76.
 23. Lee CJ, Gerds TA, Carlson N, Bonde AN, Gislason GH, Lamberts M, Olesen JB, Pallisgaard JL, Hansen ML, Torp-Pedersen C. Risk of myocardial infarction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2018 Jul;72(1):17-26.
 24. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *The New England Journal of Medicine* 2019 Sep;381(12):1103-13.
 25. Tentu N, Ijaz A, Batool S, Khan RS, Mohammed F, Khan MH, Sandhu QI, Ali N. Comparison of efficacy and safety of anticoagulant monotherapy and combined therapy of anticoagulant and antiplatelets in patients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Cureus* 2022 Sep;14(9):e29772.
 26. van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. *Circulation* 2019 Feb;139(6):775-86.
 27. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine* 2010 Sep;170(16):1433-41.
 28. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhoff P, Lip GY, Schotten U,

- Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010 Oct;31(19):2369-429.
29. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2013 Mar;381(9872):1107-15.
 30. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, lanus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *The New England Journal of Medicine* 2016 Dec;375(25):2423-34.
 31. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Jain P, Lip GY, Cohen M, Peterson ED, Fox KA. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. *Circulation* 2017 Jan;135(4):323-33.
 32. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2017 Oct;377(16):1513-24.
 33. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet* 2019 Oct;394(10206):1335-43.
 34. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2019 Apr;380(16):1509-24.
 35. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Sarafoff N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiology* 2019 Aug;4(8):747-55.
 36. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Belhassen M, Steg PG. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: the NAXOS study. *Stroke* 2020 Jul;51(7):2066-75.
 37. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatric Society* 2023 Jul;71(7):2052-81. ●

Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease

Yu. V. Kotovskaya, S. V. Villevalde, and V. D. Zakiev

The incidence of comorbidity of atrial fibrillation (AF) and coronary artery disease is high both in Russia and other countries. However, the mechanism of thrombus formation in the coronary vessels differs significantly from the process of thrombus formation in patients with AF. Therefore, anticoagulants are required to prevent thromboembolic complications of AF, while antiplatelet agents are required for patients with coronary artery disease. It is obvious that the use of anticoagulants and antiplatelet agents increases the risk of bleeding and therefore it is necessary to choose the safest drugs. This article reviews the data from current clinical trials and clinical guidelines, and also presents the role of apixaban as a component of dual or triple antithrombotic therapy.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery disease, acute coronary syndrome, direct oral anticoagulants, apixaban.

PP-ELI-RUS-2425 от 17.01.2024 г.

Торговое название: Эликвис®

МНН: аписабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аписабана.

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбозии 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 сердечная недостаточность (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 аписабану 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 внутриспинальные 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, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном 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 кровотечение различных локализаций (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гемато-

ма, 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 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 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 аписабана – 2,5 мг 2 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 аписабана 10 мг по крайней мере за 2 ч 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 ТГВ, ТЭЛА

По 10 мг 2 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 ТГВ, ТЭЛА

По 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ 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®.



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,
22 этаж. БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru