

Д.А. Затеищиков

Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы, Центральная государственная медицинская академия
УД Президента РФ

СТРАТЕГИЯ МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМБИНИРОВАННУЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Применение комбинированной антитромботической у пациентов с мерцательной аритмией, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, ассоциировано с повышенным риском кровотечений. В связи с этим одним из стратегических приоритетов в ведении данной клинической группы является минимизация геморрагического риска. Статья посвящена обсуждению стратегии снижения риска кровотечений в данной категории пациентов. Особое внимание уделяется месту прямых пероральных антикоагулянтов в реализации данной стратегии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, комбинированная антитромботическая терапия, риск кровотечений, дабигатран, ривароксабан, апиксабан

D.A. Zateishchikov

City Clinical Hospital No 51 of Moscow Healthcare Department, Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation

STRATEGY TO MINIMIZE THE BLEEDING RISKS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION WHO RECEIVE COMBINED ANTITHROMBOTIC THERAPY AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

The use of combined antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation who underwent percutaneous coronary interventions is associated with an increased risk of bleeding. In this regard, minimizing haemorrhagic risk is one of the strategic priorities in the management of this clinical group. The article is devoted to the discussion of strategies to reduce the bleeding risk in this category of patients. Particular attention is paid to the role of direct oral anticoagulants in the implementation of this strategy.

Keywords: atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, combined antithrombotic therapy, bleeding risk, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

По некоторым оценкам, около 8% чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) проводится у лиц, имеющих показания для проведения длительной антикоагулянтной терапии. Прошлый (2017) год ознаменовался выходом рекомендаций Европейского кардиологического общества, посвященных двойной антитромбоцитарной терапии [1]. В рекомендациях (точнее, в так называемом фокусном

дополнении 2017 г.) прописаны четкие алгоритмы, на основании которых следует принимать решения по выбору антитромботического вмешательства и его длительности. На первый взгляд... Но если вчитываться в этот текст внимательно, то вопросов оказывается значительно больше, чем доказательных ответов на них. Кроме того, любой документ такого рода всегда запаздывает по отношению к более свежей

информации, появившейся в момент работы экспертов над ним и сразу после его (документа) публикации. Особенно большую проблему вызывает разработка тактики ведения больного в urgentных ситуациях. В нашем случае – это проведение ЧКВ по экстренным показаниям у больных ОКС. Цель данной статьи – обсуждение фактов, которые могут помочь увеличить эффективность и безопасность проведения ЧКВ и последующего лечения больных, имеющих показания для длительного применения антикоагулянтной терапии в связи с наличием мерцательной аритмии.

КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНО ДВОЙНУЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ

Даже применение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) уже несет в себе риск развития кровотечения. Этот риск предлагается оценивать, используя шкалу PRECISE-DAPT, в которую в качестве факторов риска входят возраст, клиренс креатинина, уровень гемоглобина, число лейкоцитов и анамнез спонтанных кровотечений [2]. Шкала была создана на основе анализа данных 14 963 отобранных из 8 многоцентровых исследований больных, получавших ДАТТ. Последующая валидация шкалы осуществлена с использованием данных 8 595 больных исследования PLATO (the PLATelet inhibition and patient Outcomes) и 6 172 больных регистра BernPCI. Шкала реализована в виде калькулятора, размещенного в Интернете по адресу <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>. Гранничным значением высокого риска кровотечений выбрана сумма баллов, превышающая 25. По мнению авторов фокусного дополнения 2017 г. [1], в таком случае целесообразно сокращение длительности периода ДАТТ до 6 мес., а в случае применения стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием – даже до 1 мес.

Уровень доказательств для такого решения, правда, не слишком высокий.

Для проведения плановой манипуляции слишком высокий риск кровотечения может быть основанием для выбора другого способа реваскуляризации (аортокоронарного шунтирования) или отказа от хирургической реваскуляризации. По понятным причинам, при остром коронарном синдроме (ОКС) реваскуляризация является жизнесберегающей операцией, в связи с чем риск кровотечения не является причиной невыполнения процедуры.

Следует обратить внимание на то, что шкала PRECISE-DAPT не содержит в себе возможностей расчета риска кровотечений при одновременном применении антикоагулянта.

ПРОБЛЕМА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ОКС

Кровотечение у больного, перенесшего ОКС, – это больше, чем просто кровотечение. Все дело в том, что кровотечение работает против такого больного дважды. Первый раз – как urgentная ситуация, сочетающаяся с гемодинамическими нарушениями, быстрым снижением уровня гемоглобина, что может привести к гибели скомпрометированного миокарда непосредственно в момент кровотечения (что в Третьем универсальном определении инфаркта миокарда (ИМ) описывается как ИМ II типа [3]). Второй раз кровотечение может навредить больному уже после того, как видимые его последствия устранены. Так, при анализе трех исследований REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), и HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), в которых суммарно включено 17 034 больных, было показано, что кровотечение в течение 1 мес. после ЧКВ строго ассоциировано с увеличением риска

смерти [4]. Важно, что больные погибали от того, что исходно пытались предотвратить с помощью ЧКВ – от ИМ, а также от других проявлений атеротромбоза, прежде всего от инсульта.

Еще один яркий пример – отрицательные результаты использования пероральных IIb/IIIa блокаторов (так называемых фибанов). Эффективность применения парентеральных препаратов из этой группы в остром периоде ОКС во время проведения ЧКВ [5], к сожалению, не трансформировалось в такую же эффективность при длительном приеме [6], причем небольшое увеличение числа кровотечений на фоне приема орбофибана сопровождалось достоверным увеличением смертности с увеличением дозы исследуемого лекарства. Подобные или близкие результаты были получены при применении всех препаратов этой группы. Похожие результаты были получены и в исследовании PLATO, в котором исследовали эффективность замены клопидогрела на тикагрелор. В целом результаты исследования оказались положительными, однако в странах, в которых для лечения использовались высокие дозы аспирина, эффект оказался противоположным [7]. Иначе говоря, чрезмерное ингибирование функции тромбоцитов является неприемлемым в длительном лечении больных ИБС после эпизода обострения. Получается, что чрезмерно агрессивное лечение может вести к противоположному результату.

Гипотез, описывающих механизм увеличения риска после купирования кровотечения, достаточно много. Для практической же деятельности главным является вывод о том, что лечение больного с ОКС должно происходить максимально безопасным с точки зрения возможного кровотечения способом. Этот вывод был трансформирован в то, что сегодня называют тактикой «избегания» кровотечения [8]. Под этим понимают увеличение безопасности процедуры ЧКВ за счет доступа,

использование специальных «зашивающих» сосуд устройств, защиту желудочно-кишечного тракта назначением ингибитором протонного насоса, использование более безопасного набора лекарств и учет риска развития кровотечения. Безусловно, с этой точки зрения, наиболее рискованной ситуацией является наличие у больного с ОКС показаний для длительной антикоагулянтной терапии, прежде всего у тех, кто имеет мерцательную аритмию.

РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОКС НА ФОНЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Кажется банальным утверждение, что ключевым пунктом выбора стратегии вмешательства после ЧКВ является оценка риска кровотечения. К сожалению, уже на данном этапе приходится столкнуться с тем, что имеющегося сегодня инструментария явно недостаточно. Кровотечения по определению – главное осложнение при применении любого антикоагулянта. Основной подход, сложившийся в последнее время, основан в первую очередь на определении геморрагического риска. У больного с ОКС ключевая шкала риска – CRUSADE [9], названная по одноименному регистру. Эта шкала имеет отношение, однако, к острому периоду и позволяет оценить вероятность кровотечения в стационаре, но не имеет отношения к длительному ведению больных. В данной шкале, кроме того, не учитывается сочетанный прием антикоагулянта. В случае ОКС у больного с мерцательной аритмией длительные риски кровотечения определяются другими шкалами. Надо сказать, что здесь есть несколько принципиальных проблем. Первая – ни одна из шкал риска кровотечения при мерцательной аритмии не валидирована при ОКС. Единственная шкала для больных с ОКС из исследования ACTION содержит в себе варфарин, однако шкала также предсказывает риск процедуры ЧКВ с точки зрения

кровотечения, но не имеет отношения к длительному ведению таких больных [10].

При мерцательной аритмии обычно используют так называемую шкалу HAS-BLED. Однако следует иметь в виду, что она валидирована для непрямых антикоагулянтов, прежде всего для варфарина.

Так, при анализе риска кровотечений в исследовании ROCKET-AF, проведенном для валидации новой шкалы кровотечений у 10 132 участников регистра ORBIT-AF, было показано, что, например, для ривароксана варфаринная шкала подходит весьма мало [11]. Между тем, в соответствии с уже упомянутым документом 2017 г., решение по выбору тактики ведения больного после ЧКВ, имеющего показания для постоянного приема антикоагулянтов, принимается на основании числа баллов по шкале HAS-BLED [1]. Это широко применяемая шкала построена на оценке следующих факторов: возраста, анамнеза инсульта, неконтролируемой гипертензии, приема антиагрегантов, алкоголя и невозможности поддерживать МНО в целевом диапазоне, заболевания почек или печени, анамнеза кровотечения. Правда, в тексте для таких больных появляется еще одна шкала – так называемая шкала ABC [12]. Название шкалы произошло от английских слов «возраст», «биомаркеры», «клиника». Шкала была валидирована на ограниченном числе пациентов из клинических исследований с дабигатраном и апиксабаном. Кроме возраста больного в шкалу входит набор биомаркеров (для нашей страны актуален набор из уровня тропонина, определенного высокочувствительной методикой, оценки функции почек с помощью уровня цистатина С или креатинина и гематокрита), а также анамнез предшествующего кровотечения. Как становится понятно при взгляде на набор биомаркеров, данная шкала при ОКС используется быть не может. Еще менее разработанным является

вопрос о риске кровотечений из конкретного источника.

При более умозрительном подходе к проблеме риска предлагается учитывать необратимые и обратимые факторы, сделав упор на элиминацию последних. Кроме стабилизации АД здесь упоминают лечение исходной анемии, стабилизацию МНО или перевод на прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), отказ от алкоголя и лекарств, дополнительно увеличивающих риск кровотечения. Последний пункт также не применим к больным с ОКС, по определению получающим антитромбоцитарное лечение.

Итак, несмотря на длительное исследование данной проблемы, ключевой пункт алгоритма принятия решения при выборе тактики антитромботической терапии при ОКС остается весьма неопределенным.

Эти рассуждения наводят на мысль о том, что для увеличения безопасности вмешательства у больных с ОКС в сочетании с мерцательной аритмией есть смысл априори считать риск кровотечения повышенным.

ТАКТИКА СНИЖЕНИЯ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЧКВ У БОЛЬНЫХ С ПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ АНТИКОАГУЛЯНТА

Наверное, точкой отсчета современных представлений о тактике снижения геморрагического риска больных после ЧКВ, имеющих показания для применения антикоагулянта, следует считать исследование WOEST [13]. В этом небольшом открытом многоцентровом исследовании на 573 больных сопоставили две тактики ведения – трехкомпонентную терапию (аспирин + клопидогрел + варфарин) с двухкомпонентной (клопидогрел + варфарин). В исследовании было показано выраженное снижение частоты кровотечений – более чем в 2 раза. Это касалось как всех кровотечений (и серьезных, и совсем легких, не являвшихся причиной отмены лечения), так и наиболее серьезных, потребовавших

ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!

- ✓ ПРАДАКСА® — широко изученный профиль безопасности¹⁻¹⁰
- ✓ ПРАДАКСА® 150 мг x2 — единственный НОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий^{9-13*}

* — неклапанная фибрилляция предсердий
НОАК — новые оральные антикоагулянты

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa)™. Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат
Лекарственная форма: капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,46 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное или недавнее значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате климически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего источника ИЖТ; наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавние операции на головном или спинном мозге или офтальмологические операции; недавние внутривенные кровоснабжения, наличие или подозрение на анкиозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрисосудочные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, эликсабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение хитозонола для системного применения, циклоксирина, итраконазола, терконазола; нарушения функции печени и заболевания печени, который могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует скрывать капсулу. Особые указания при приеме капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отсавив фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочные эффекты, выявленные при применении препарата:** с целью профилактики ИТГ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Частота (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, сопровождается с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечения различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о помехе завышению уровня МНО. Для выявления хронической антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09

ООО «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: RU_Local_Russia@boehringer-ingelheim.com
Литература: 1. Graham D et al. *Circulation* 2015; 131: 157-164. 2. Willness T et al. *Thrombosis Haemostasis*; 2015; 114: 1290-1298. 3. Seeger J et al. *Thrombosis Haemostasis*; 2015; 114: 1277-1289. 4. Larsen T et al. *JACC* 2013; 61: 2264-2273. 5. Larsen T et al. *The American Journal of medicine*; 2014; 127: 329-336. 6. Lauffenburger JC et al. *J Am Heart Assoc* 2015; 7. Gornst-Rasmussen et al. *Pharmacoeconomic Drug* 2016; doi:10.1007/s00135-016-0434-8. 8. Graham DJ et al. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5964. 9. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151. 10. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-1878. 11. Orange SS et al. *N Engl J Med* 2011; 365:381-392. 12. Patel M et al. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891. 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ. 75мг/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП-000872. 14. Pradaxa, European SmPC, доступно по ссылке: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041959.pdf от августа 2017

переливания крови (у 11 больных на двойной терапии против 27 – на тройной). Но, что особенно важно, смерть от любых причин отмечена у 7 – на двойной терапии и у 18 – на тройной, при этом разница достигла достоверного значения). Частота ишемических инсультов была ниже на двойной терапии (2 против 8 случаев), правда, значимость не достигла достоверного уровня ($p=0,056$).

Для прямых пероральных антитромботических препаратов имеется весьма ограниченный круг исследований (к моменту написания их всего 2). Оба исследования спланированы для выбора безопасного режима применения «смеси» антитромботических лекарств. Первое из них – PIONEER AF-PCI [14], в котором рандомизированно сопоставлялись три варианта ведения больного. Группа стандартной (в соответствии с действующими на тот период рекомендациями) трехкомпонентной терапии (варфарин + ингибитор P2Y₁₂ + аспирин 75 или 100 мг) с последующим переходом на двухкомпонентную терапию, состоящую из варфарина и аспирина, сопоставлялась с группой трехкомпонентной терапии, основанной на ривароксабане в дозе 2,5 мг дважды в день, с последующим переходом на сочетание ривароксабана 15 мг и аспирина. Длительность трехкомпонентного лечения могла по решению исследователя составлять 1, 6 мес. или продолжаться до конца (12 мес.). Третья группа – группа двухкомпонентной терапии (ривароксабан 15 мг + аспирин) с первого дня исследования. Главным результатом исследования следует считать демонстрацию существенно большей безопасности двух режимов, основанных на ривароксабане, по сравнению с группой варфарина. Следует отметить, что преимущества по частоте кровотечений в пользу групп терапии, основанной на ривароксабане, отмечались лишь при использовании в качестве ингибитора P2Y₁₂ клопидогрела, не отмечены

при приеме тикагрелора и прасугрела (хотя последние два лекарства были назначены лишь небольшому числу больных, что могло помешать выявить эти различия). С точки зрения коронарных эпизодов и инсультов различий между группами отмечено не было, при этом следует иметь в виду, что обследованного числа больных недостаточно для уверенного заключения по поводу одинаковой эффективности изученных схем. При внимательном изучении числа конечных точек все же видно, что число ишемических инсультов чуть-чуть (недостоверно) выше на фоне приема ривароксабана, чем варфарина, – 1,2% в двухкомпонентной группе, 0,9% в трехкомпонентной группе против 0,3% на фоне приема варфарина.

Однако к данному исследованию имеется ряд вопросов, которые, на мой взгляд, снижают практическую ценность работы.

Во-первых, дозы ривароксабана, использованные в исследовании, не рекомендованы при мерцательной аритмии – доза 2,5 мг 2 р/сут вообще для этих больных не зарегистрирована, доза 15 мг (1 р/сут) используется только при снижении функции почек. Этот подход был зарегистрирован в фокусном дополнении 2017, описывающем современный подход к ДАТТ у больных ИБС. В разделе, описывающем особенности лечения больных с показаниями для антикоагулянтов, при выборе дозировки ПОАК предложено использовать минимальные, имеющие соответствующие доказательства дозы, при этом специально обращается внимание на то, что подобная возможность есть только для дабигатрана (доза 110 мг в исследовании RE-LY рандомизированно исследована без учета функции почек или риска кровотечения), в протоколах исследования других препаратов при рандомизации в группы сниженных доз использовались определенные основания, прежде всего снижение функции почек.

Вторая проблема исследования – использованный в группе контроля целевой диапазон МНО – от 2 до 3. В действующих документах рекомендовано использовать более узкие его рамки – от 2 до 2,5. Понятно, что расширение целевого диапазона теоретически может привести к увеличению частоты кровотечений.

Наконец, третья проблема – отсутствие группы сравнения в виде двухкомпонентной терапии, изученной в исследовании WOEST [13].

Еще одно, законченное к настоящему моменту исследование, посвященное применению ПОАК у больных с мерцательной аритмией после ЧКВ, – исследование с дабигатраном REDUAL-PCI [15]. Основной идеей исследования было сопоставление трехкомпонентной терапии, основанной на варфарине, с двумя вариантами двухкомпонентного лечения, основанного на дабигатране, зарегистрированных для мерцательной аритмии дозами последнего. В принципе, для этих больных только на дабигатране изучено две дозировки препарата (110 мг на два приема и 150 мг на два приема в сутки). Благодаря рандомизированному сопоставлению этих доз между собой в исследовании RE-LY на сегодняшний день имеются данные о сравнительной эффективности и безопасности этих дозировок, что дало основания рекомендовать снижение дозировки при ЧКВ только для данного лекарства [1].

В качестве «партнера» для двухкомпонентного лечения использован один из ингибиторов P2Y₁₂ (на выбор исследователя – клопидогрел или тикагрелор). При окончательном анализе данных, правда, число принимавших тикагрелор оказалось предсказуемо исчезающе малым.

Исследование было спланировано для изучения безопасности разных режимов ведения больных, поэтому первичной конечной точкой была сумма серьезных и клинически значимых кровотечений. У пациентов, получавших двухкомпонентную терапию, построенную

на приеме 110 мг дабигатрана дважды в день, значение показателя составило 15,4% (в сопоставимой варфариновой группе – 26,9%), для группы дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день – 20,2% (против 25,7% в сопоставимой группе варфарина). В обеих «двухкомпонентных» группах частота кровотечений оказалась высокодостоверно реже. Меньшая интенсивность антитромботического лечения не трансформировалась в увеличение частоты тромбоэмболических эпизодов. Обе дозы дабигатрана в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором (в объединенной группе) не уступали комбинированной терапии варфарином в отношении показателя смертности, тромбоэмболических событий и незапланированной реваскуляризации. Справедливости ради следует отметить, что для некоторых больных доза дабигатрана в 110 мг дважды в день (в сочетании с ингибитором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов) может оказаться недостаточной. По крайней мере частота инфарктов миокарда и тромбозов стента фиксировалась немного чаще. Однако эти различия не имели достоверности. По-видимому, доза 110 мг дважды в день должна использоваться у наиболее рискованной с точки зрения кровотечения группы больных. При этом особое внимание здесь следует обращать на возраст больного. У остальных двухкомпонентное лечение дабигатраном 150 мг дважды в день в сочетании с блокатором рецепторов P2Y₁₂, очевидно, должно использоваться в первую очередь.

Аналогичный подход также изложен в практическом руководстве EHRA по НОАК, обновленная версия которого вышла в марте 2018 [16]. Согласно позиции авторов руководства, на сегодняшний день дабигатран 150 мг 2 р/сут в составе двойной терапии представляется предпочтительным выбором в сравнении с тройной терапией для большинства пациентов. Двойная терапия дабигатраном 110 мг 2 р/сут или ривароксабаном 15 мг 1 р/сут является возможной

альтернативой для пациентов с высоким риском кровотечений. При этом отмечается, что неизвестно, достаточно ли дозы ривароксабана 15 мг 1 р/сут для профилактики инсульта, по крайней мере в сравнении с антагонистом витамина К в подобранной дозе или в сравнении с дозой ривароксабана 20 мг 1 р/сут у пациентов с нормальным клиренсом креатинина.

ДЕЙСТВИЯ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Алгоритмы действия при кровотечениях на фоне приема антикоагулянтов к настоящему времени достаточно хорошо разработаны. Они основаны на нескольких принципиальных позициях. Для разработки тактики действий при кровотечениях на фоне непрямых антикоагулянтов принципиальными моментами являются уровень гипокоагуляции (измеряемый по количеству протромбина, способного конвертироваться в тромбин, для чего используется так называемое международное нормализованное отношение) и интенсивность кровотечения. В более легких случаях достаточно осуществить гемостаз и активировать синтез полноценных факторов свертывания крови с помощью витамина К (антагонистом которого и является непрямой антикоагулянт). При этом следует учитывать, что для восстановления уровня факторов свертывания крови, синтез которых зависит от витамина К, требуется довольно много времени. Если этого времени нет, то факторы свертывания придется возмещать с помощью введения соответствующих препаратов (концентратов факторов). Часто используемое в таких клинических ситуациях введение свежезамороженной плазмы при выраженной гипокоагуляции малоэффективно, т.к. для достижения эффекта требуется введение значительного объема этого компонента крови.

Тактика действий при кровотечениях на фоне ПАОАК, в свою очередь, зависит

от времени, прошедшего от последнего приема лекарства (при этом принципиальное влияние может оказывать функция почек, снижение которой замедляет выведение этого класса лекарств), величины кровотечения и от того антитромботического лекарства, на фоне которого данное кровотечение развилось. Тип препарата определяет время, которое должно пройти от момента приема лекарства до прекращения его действия (*табл.*). Оно может быть использовано для расчета безопасного времени проведения планового хирургического вмешательства. По понятным причинам ЧКВ при ОКС является по определению экстренной манипуляцией. Тем не менее у ряда больных с невысоким индексом риска (для которого обычно используют шкалу GRACE) имеется возможность некоторого ожидания. Прежде всего это относится к тем, у кого риск оценивается как промежуточный или низкий.

Для всех остальных случаев появляется необходимость нейтрализовать его действие. Особенности строения и фармакокинетики дабигатрана дают возможность включить в алгоритмы неотложной помощи применение гемодиализа, позволяющего извлечь из кровотока этот препарат [17]. Для остальных лекарств единственно возможным путем борьбы с тяжелыми и угрожающими жизни кровотечениями остается введение концентрата факторов свертывания крови. При этом следует иметь в виду, что доказательств эффективности такого подхода не существует.

К сожалению, до настоящего времени лишь один препарат из этой категории дошел до клинического использования. Идаруцизумаб (idarucizumab) представляет собой Fab-фрагмент моноклонального антитела, высокоспецифичный к молекуле дабигатрана, осуществляющий немедленную и полную его нейтрализацию, имеющий весьма короткий период полувыведения и элиминирующийся из кровотока

ТАБЛИЦА. Время безопасного проведения планового хирургического вмешательства после последнего приема ПОАК [16]

Клиренс креатинина, мл/мин	Дабигатран		Апиксабан, ривароксабан или эдоксабан	
	Если большой риск кровотечения отсутствует, а во время операции может быть осуществлен местный гемостаз, операция выполняется через 12–24 ч после приема последней дозы			
	Низкий риск, ч	Высокий риск, ч	Низкий риск, ч	Высокий риск, ч
≥ 80	≥24	≥48	≥24	≥48
50–79	≥36	≥72	≥24	≥48
30–49	≥48	≥96	≥24	≥48
15–29	Противопоказан	Противопоказан	≥36	≥48
< 15	Все ПОАК противопоказаны			
Не использовать «гепариновый» мостик				

преимущественно через почки. Основанием для его внедрения в практику стали результаты исследования RE-VERSE AD, в котором в двух группах на 503 больных изучено действие этого лекарства. В группу А вошел 301 больной – у них на фоне применения дабигатрана развилось кровотечение, потребовавшее экстренной госпитализации (137 больных – в связи с желудочно-кишечными кровотечениями и 98 – в связи с интракраниальными кровоизлияниями). Группу В составили 202 больных, находящихся на лечении дабигатраном, которым потребовалось экстренное хирургическое вмешательство. Нейтрализация дабигатрана, оцененная по тромбиновому времени или эйкариновому времени свертывания, была достигнута в 100 случаев. Среднее время до остановки кровотечения в группе А составило 2,5 ч, среднее время до операции в группе В – 1,6 ч. В течение исследования у идаруцизумаба не обнаружено протромботического действия и не выявлено каких-нибудь серьезных побочных эффектов [18]. В настоящее время препарат идаруцизумаб зарегистрирован во многих странах мира (включая страны Европы и США), проходит процесс государственной

регистрации в Российской Федерации и в ближайшее время станет доступен для использования в практике.

Именно в возможностях нейтрализации действия антикоагулянта сегодня имеются максимальные различия между антагонистом тромбина дабигатраном и антагонистами Ха фактора свертывания ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном. Упомянутый в различных документах конкурентный нейтрализатор антикоагулянтов, взаимодействующих с активированным фактором X свертывания крови, адексанет альфа до настоящего времени не зарегистрирован ни в одной стране мира [16]. Кроме того, по предварительным данным, для инактивации антикоагулянтов с помощью этого лекарства может потребоваться существенно большее время, преждевременно прекращенная инфузия препарата может сопровождаться восстановлением антикоагулянтной активности.

Итак, стратегия «избегания» кровотечения для больных с ОКС и мерцательной аритмией получила новое содержание: во-первых, доказательства существенно большей безопасности двух одобренных для лечения мерцательной

аритмии дозировок дабигатрана в сочетании с клопидогрелом, а во-вторых, ожидаемую в ближайшее время регистрацию специфического антагониста, в экстренных случаях позволяющего в считанные минуты изъять дабигатран из кровотока.

Все перечисленные факты должны быть учтены при создании протоколов ведения больных на госпитальном и амбулаторном этапах.

Конфликт интересов:

Финансирование научных грантов, участие в клинических исследованиях, получение гонораров за лекции и участие в экспертных советах осуществлялось следующими компаниями: Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, KRKA, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Акрихин, Аспен, BMS, Siemens, Servie, Johnson & Johnson, Amgen



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018, 39 (3): 213–260.
2. Costa F et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet*, 2017, 389 (10073): 1025–1034.
3. Thygesen K et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012, 126 (16): 2020–35.
4. Mehran R et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomas to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4 (6): 654–664.
5. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998, 338 (21): 1498–505.
6. Cannon CP et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orfobifan in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation*, 2000, 102 (2): 149–156.
7. Mahaffey KW et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2011, 124 (5): 544–554.
8. Singh M. Bleeding Avoidance Strategies During Percutaneous Coronary Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 65 (20): 2225–2238.
9. Subherwal S et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non – ST-Segment – Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*, 2009, 119 (14): 1873–1882.
10. Mathews R et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry (R) – GWTG. *Am J Cardiol*, 2011, 107 (8): 1136–1143.
11. O'Brien EC et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 2015, 36 (46): 3258–3264.
12. Hijazi Z et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) – bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*, 2016, 387 (10035): 2302–2311.
13. Dewilde WJM et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*, 2013, 381 (9872): 1107–1115.
14. Gibson CM et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375 (25): 2423–2434.
15. Cannon CP et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017, 377 (16): 1513–1524.
16. Steffel J 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: ehy136–ehy136.
17. Eikelboom JW et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *British Journal of Anaesthesia*, 2018, 120 (4): 645–656.
18. Pollack CV Jr et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5): 431–441.