

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Н.А. НОВИКОВА, д.м.н., профессор, А.С. ШИЛОВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Фибрилляция предсердий имеет место у 5—8% пациентов, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧКВ) со стентированием. Известно, что двойная антиагрегантная терапия (комбинация ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов и ацетилсалициловой кислоты) достоверно лучше снижает риск развития тромбоза стента по сравнению с антагонистами витамина К, однако антикоагулянты в свою очередь достоверно эффективнее снижают риск ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). При выборе концепции назначения тройной антитромботической терапии на длительный срок риск геморрагических осложнений резко возрастает, тогда как выбор менее интенсивной тактики ведет к увеличению риска ишемических осложнений, в первую очередь ишемического инсульта и тромбоза стента. Действующие рекомендации сводятся к назначению всех трех компонентов антитромботической терапии. Однако настоящий подход приводит к достоверному увеличению частоты геморрагических осложнений. Задачей недавних рандомизированных исследований является сравнение и оценка эффективности и безопасности различных режимов применения антитромботических препаратов в комбинации с ривароксабаном у больных с ФП, перенесших ЧКВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ривароксабан, тройная антитромботическая терапия, фибрилляция предсердий, чрескожное вмешательство на коронарных артериях, геморрагические осложнения

Вопрос эффективности и безопасности назначения тройной антитромботической терапии, пожалуй, является одним из наиболее актуальных в современной кардиологии. Фибрилляция предсердий имеет место у 5—8% пациентов, перенесших ЧКВ со стентированием. Известно, что двойная антиагрегантная терапия (комбинация ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов и ацетилсалициловой

кислоты) достоверно лучше снижает риск развития тромбоза стента по сравнению с антагонистами витамина К, однако антикоагулянты в свою очередь достоверно эффективнее снижают риск ишемического инсульта у пациентов с ФП. При выборе лечебной тактики для пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий, необходимо соблюдение баланса между риском развития тромбоза стента, ише-

мического инсульта и геморрагических осложнений [1].

Таким образом, выбор адекватной терапевтической тактики у пациентов с высоким риском ишемических и тромбоземболических осложнений сродни навигации между Сциллой и Харибдой. При выборе концепции назначения тройной антитромботической терапии на длительный срок риск геморрагических осложнений резко возрастает, тогда как выбор менее интенсивной тактики ведет к увеличению риска ишемических осложнений, в первую очередь ишемического инсульта и тромбоза стента. Действующие рекомендации сводятся к назначению всех трех компонентов антитромботической терапии. Однако настоящий подход приводит к достоверному увеличению частоты геморрагических осложнений: 2,2% в течение первого месяца и 4–12% в течение первого года [2], что делает вопрос профилактики кровотечений крайне актуальным. Наиболее часто при приеме тройной антитромботической терапии развиваются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Проведенные исследования доказывают эффективность назначения блокаторов протонной помпы в отношении профилактики ЖКК у пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию. Назначение блокаторов протонной помпы рекомендовано для пациентов, получающих тройную антитромботическую терапию, особенно при наличии анамнеза ЖКК и язвенной болезни [3, 4].

Оптимальным способом снижения риска геморрагических осложнений является подбор минимальных эффективных доз антитромботических препаратов. Например, в ряде исследований было показано, что более низкая доза ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг) обеспечивает профилактику ишемических событий не хуже более высоких доз и в то же время ассоциирована с более низким риском кровотечений. Наиболее изучен аспирин в диапазоне доз 75–

100 мг/сут как в составе двойной, так и в составе тройной антитромботической терапии. При выборе второго антиагреганта важно помнить, что третье поколение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (prasugrel и ticagrelor) обладают большим антиагрегантным эффектом, вследствие чего ассоциированы с более высоким риском геморрагических осложнений [3, 4].

Таким образом, на сегодняшний день в составе тройной антитромботической терапии рекомендовано применение только клопидогрела [1, 4]. При назначении варфарина в составе тройной терапии рекомендовано соблюдение более строгих границ МНО: в нескольких небольших проспективных исследованиях было показано достоверное снижение процента массивных кровотечений при достижении целевого МНО 2,0–2,5 по сравнению с МНО 2,0–3,0 [4].

Наиболее сложным вопросом остается выбор антикоагулянта, его дозировка и продолжительность приема. В исследованиях, посвященных острому коронарному синдрому (ОКС), добавление орального антикоагулянта к двойной дезагрегантной терапии в полной дозе ожидаемо приводит к значительному увеличению доли массивных кровотечений, включая внутримозговые кровоизлияния (ВЧК) [15]. В 2014 г. был опубликован консенсус Европейской ассоциации кардиологов по лечению пациентов с ОКС и ФП. Учитывая достоверно более низкий риск геморрагических кровотечений при назначении новых оральных антикоагулянтов (НОАК) пациентам с ФП по сравнению с варфарином, НОАК были рекомендованы в качестве компонента тройной антитромботической терапии [5], несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы у больных с ОКС и ФП. Решение вопроса о выборе комбинации антитромботических препаратов основывается на соотношении риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED и риска тромбоземболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASC (*табл.*).

ТАБЛИЦА. Рекомендации по назначению антитромботической терапии у стентированных пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (2014)

Риск кровотечений (шкала HAS-Bled, баллы)	Риск инсульта (CHA ₂ DS ₂ -VASC)	Форма ИБС	Рекомендации
Низкий/средний риск (0—2 балла)	Умеренный риск (1 балл для мужчин)	Стабильная стенокардия	Тройная терапия: не менее 4 недель, но не более 6 месяцев с дальнейшим переходом на двойную терапию (ОАК + АЦК 75—100 мг или клопидогрел 75 мг) до 12 месяцев ОАК: пожизненно
	Высокий риск (>2 баллов)	Стабильная стенокардия	Тройная терапия: не менее 4 недель, но не более 6 месяцев с дальнейшим переходом на двойную терапию (ОАК + АЦК или клопидогрел) до 12 месяцев
	Умеренный риск (1 балл для мужчин)	Острый коронарный синдром	Тройная терапия: 6 месяцев, далее до 12 месяцев ОАК + антиагрегант (клопидогрел 75 мг/сут или аспирин 75—100 мг/сут) ОАК: пожизненно
	Высокий риск (>2 баллов)	Острый коронарный синдром	Тройная терапия: 6 месяцев, далее до 12 месяцев ОАК + антиагрегант (клопидогрел или аспирин) ОАК: пожизненно
Высокий риск (более 3 баллов)	Умеренный риск (1 балл для мужчин)	Стабильная стенокардия	12 месяцев: двойная терапия (ОАК + клопидогрел 75 мг/сут) ОАК: пожизненно
	Высокий риск (>2 баллов)	Стабильная стенокардия	4 недели: тройная терапия до 12 месяцев: двойная терапия: ОАК + клопидогрел 75 мг/сут ОАК: пожизненно
	Умеренный риск (1 балл для мужчин)	Острый коронарный синдром	4 недели: тройная терапия До 12 месяцев: двойная терапия (ОАК + клопидогрел 75 мг/сут) ОАК: пожизненно
	Высокий риск (> 2 баллов)	Острый коронарный синдром	4 недели: тройная терапия До 12 месяцев: двойная терапия (ОАК + клопидогрел 75 мг/сут) ОАК: пожизненно

Важным вопросом при определении продолжительности приема всех компонентов антитромботической терапии является тип имплантированного коронарного стента. Предыдущие клинические рекомендации предлагали использование преимущественно голометаллических стентов у пациентов, нуждающихся в назначении тройной антитромботической терапии. Однако новые поколения стентов с лекарственным покрытием существенно менее подвержены тромбозам стента, по сравнению с первыми поколениями. Результаты недавних метаанализов демонстрируют, что стенты с лекарственным покрытием нового поколения (Xience, Resolute, Promus) обладают сходным или даже более низким риском развития тромбоза стента по сравнению с голометаллическими стентами. В настоящее время рекомендован более короткий срок приема тройной антитромботической терапии: 3 месяца для стентированных пациентов со стабильной ИБС и 6 месяцев для пациентов после ОКС [2]. По данным исследования WOEST [6], для пациентов высокого риска кровотечений можно рассматривать назначение двойной терапии: комбинацию клопидогрела и варфарина сразу после проведения ЧКВ [7, 8]. Комбинация варфарина и одного антиагреганта (АСК или клопидогрел) рекомендована также для пациентов с ФП и ОКС, которым не было проведено ЧКВ со стентированием [5].

Новые оральные антикоагулянты могут оказаться предпочтительнее антагонистов витамина К (варфарин). Исследования ривароксабана, перорального ингибитора Ха-фактора, среди пациентов с неклапанной ФП, продемонстрировали преимущества в снижении риска ишемического инсульта и системных эмболических осложнений по сравнению с антагонистами витамина К при сопоставимой частоте массивных кровотечений и достоверно более низкой частоте внутричерепных кровотечений и фатальных кровотечений [7].

Результаты исследования 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) указывают, что эффективность ривароксабана, принимаемого 1 раз/сут в фиксированной дозе (20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин), не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и артериальной тромбоэмболии при сопоставимой частоте крупных кровотечений и значимом снижении риска смертельных кровотечений [7].

По данным регистрационного исследования ATLAS ACS-TIMI 51 [8, 9], использование ривароксабана в дозе 2,5/5 мг x 2 раза в день в качестве компонента тройной антитромботической терапии у пациентов после ОКС с подъемом кардиоспецифических биомаркеров и синусовым ритмом было эффективно в профилактике ишемических событий (*рис. 1*), однако терапия ривароксабаном ассоциировалась с существенным увеличением риска геморрагических осложнений (при этом не было увеличения частоты фатальных и фатальных внутричерепных кровотечений). Благоприятное соотношение риска и пользы терапии ривароксабаном для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов после инфаркта позволило зарегистрировать данное показание как в Европе, так и в России.

Однако, с одной стороны, результаты ATLAS были получены на популяции пациентов с ОКС без фибрилляции предсердий. С другой стороны, результаты ATLAS продемонстрировали, что существует взаимосвязь между суточной дозой ривароксабана и риском кровотечений: добавление ривароксабана к двойной антиагрегантной терапии даже в суточной дозе 10 мг (5 мг x 2 раза в день) у пациентов с ОКС ожидаемо приводило к росту числа кровотечений, включая фатальные, по сравнению с дозой 2,5 мг x 2 р/сут [8, 9].

Таким образом, в случае развития ОКС на фоне фибрилляции предсердий можно предположить, что, с одной стороны, не всем пациентам, нуждающимся в проведении двойной дезагрегантной терапии, необходимо назначение полной дозы антикоагулянта по поводу ФП. А с другой стороны, остается открытым вопрос о необходимости тройной антитромботической терапии.

Все вышеобозначенные вопросы привели к необходимости исследования безопасности и эффективности альтернативных комбинаций антитромботических препаратов у пациентов с ФП и ОКС. В связи с этим были инициированы исследования по изучению возможности двойной и тройной антитромботической терапии с применением нового орального антикоагулянта ривароксабана — PIONEER AF PCI и GEMINI ACS.

Недавно завершившееся рандомизированное открытое мультицентровое исследование PIONEER AF-PCI посвящено сравнению безопасности применения трех лечебных тактик у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами неклапанной ФП, перенесших ЧКВ со стентированием, где изучались следующие схемы терапии:

- комбинация 15 мг ривароксабана и ингибитора P2Y₁₂ — режим, подобный изучавшемуся в исследовании WOEST* (What Is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) [10];
- комбинация дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) и двойной антиагрегантной терапии – режим, исследовавшийся в ATLAS ACS 2-TIMI 51;
- стандартная тройная антитромботическая терапия (комбинация варфарина и двойной дезагрегантной терапии).

В исследовании WOEST, включавшем в себя 573 пациента, нуждавшихся в проведении стентирования и назначении антикоагулянтов, оценивалась эффективность и безопасность трех схем антитромботической терапии: комбинация клопидогрела и варфарина под контролем

МНО, комбинация аспирина и варфарина и тройная антитромботическая терапия (аспирин, клопидогрел, варфарин).

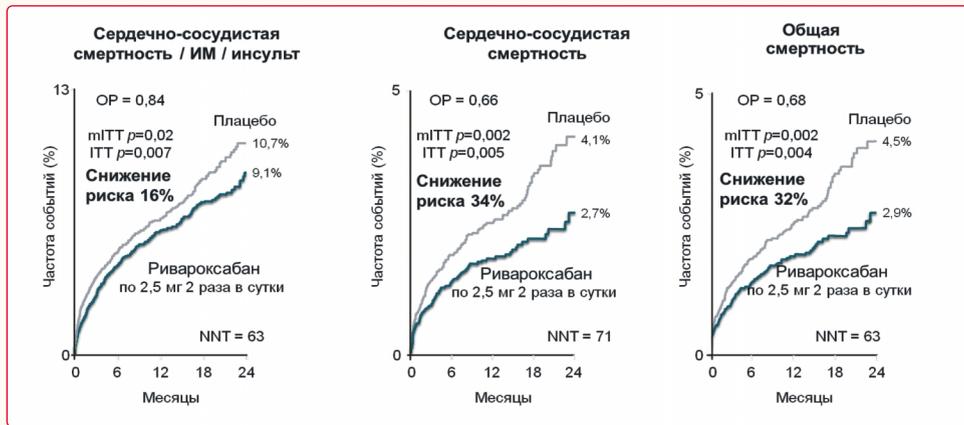
В группе пациентов, получавших комбинацию варфарина и клопидогрела, частота геморрагических осложнений в течение года после ЧКВ была существенно ниже по сравнению с группой тройной антитромботической терапии. Однако исследования PIONEER и WOEST отличаются: все пациенты, включенные в исследование PIONEER, страдали фибрилляцией предсердий, тогда как в исследовании WOEST доля больных с ФП, получавших тройную антитромботическую терапию, составила лишь 69% (162) [10].

В результате в исследовании PIONEER было включено 2 124 пациента, рандомизированных в 3 группы в соотношении 1:1:1 [11]. В качестве первичной конечной точки по оценке безопасности рассчитана суммарная частота значимых геморрагических осложнений (сумма массивных и средних кровотечений согласно критериям ТМ1 или кровотечения, потребовавшие медицинской помощи). Частота клинически значимых кровотечений в группах, получавших ривароксабан, была достоверно ниже по сравнению с группой стандартной терапии (16,8% в группе 1, 18,0% в группе 2 против 26,7% в группе 3; ОШ для группы 1 vs группы 3, 0,59; 95% ДИ; 0,47 до 0,76; $p > 0,05$) (рис. 2).

К критериям исключения из исследования относились: инсульт или ТИА в анамнезе, клинически значимое ЖКК в течение последних 12 месяцев, снижение СКФ менее 30 мл/мин, анемия неизвестного генеза со снижением уровня Hb ниже 100 г/л или любое другое заболевание, достоверно увеличивающее риск геморрагических осложнений.

В исследовании PIONEER только 22% пациентов получали тройную антитромботическую терапию на протяжении 12 месяцев, тогда как в исследовании WOEST — 66%. Более короткая продолжительность тройной терапии в иссле-

РИСУНОК 1. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: результаты по эффективности терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут



довании PIONEER привела к менее показательному снижению риска геморрагических осложнений в сравнении с группами, получавшими ривароксабан, однако настоящий подход лучше отражает реальную клиническую практику.

Частота сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента) достоверно не различалась в трех группах — эффективность обеих доз ривароксабана была сопоставима с эффективностью стандартной терапии. При этом обращает на себя внимание широкий разброс доверительного интервала между тремя группами, что обусловлено тем, что мощность исследования изначально не планировалась для оценки эффективности терапевтических схем, т.к. это потребовало бы значительного увеличения числа включенных пациентов (частота достижения вторичных конечных точек была мала, что не позволяет делать окончательные выводы о преимуществах и недостатках лечебных тактик и дозировок). Тем не менее стоит отметить, что кроме увеличения риска кровотечений при совместном использовании антикоагулянта и антиагреганта можно ожидать и относительного «суммирования» антитромбо-

тического эффекта в профилактике тромбоэмболического инсульта. Это предположение основано на том, что как минимум АСК продемонстрировала эффективность в профилактике инсультов, хоть и значительно меньшую в сравнении с антикоагулянтами [14].

Таким образом, полученные данные исследования PIONEER позволяют предположить, что применение меньших доз ривароксабана ведет к значимому снижению числа геморрагических осложнений, однако эффективность применения ривароксабана 15 мг (однократно) и ривароксабана 2,5 мг (x 2 р/день) в отношении снижения риска ишемических осложнений требует дальнейшего изучения [12].

На сегодняшний день доступны результаты еще одного исследования GEMINI ACS — двойного слепого исследования II фазы, которое включило 3 037 пациентов после острого коронарного синдрома из 21 страны. Исследование показало, что ривароксабан в дозировке 2,5 мг 2 р/день в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором приводит к сопоставимой частоте клинически значимых кровотечений по сравнению с двойной антиагрегантной терапией (аце-

тилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел или АСК + тикагрелор соответственно). Хотя показатели первичной конечной точки эффективности были одинаковыми во всех группах лечения, мощность исследования GEMINI ACS 1 была недостаточной для оценки воздействия терапии на частоту ишемических событий. Таким образом, для подтверждения результатов по эффективности необходимо проведение крупномасштабного исследования III фазы.

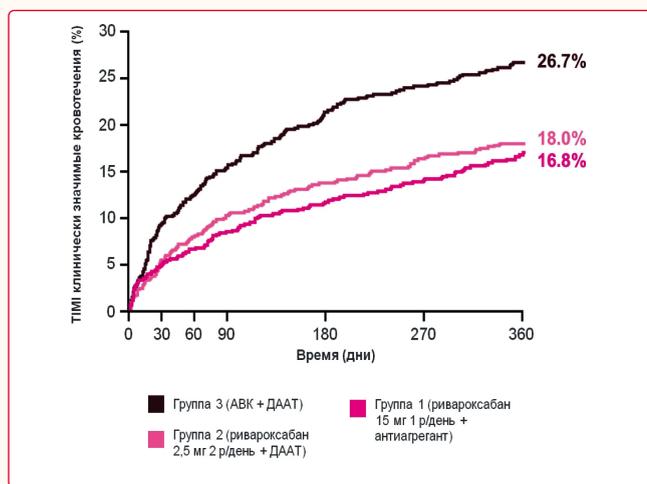
В качестве примера назначения анти тромботических препаратов у пациентов с ФП и ОКС рассмотрим часто возникающую клиническую ситуацию. В отделение интенсивной терапии и реанимации поступил пациент 75 лет с острым инфарктом миокарда передней локализации с подъемом сегмента ST и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в анамнезе. Из анамнеза известно, что пациент страдает артериальной гипертензией с повышением АД до максимальных цифр 180/100 мм рт. ст. и сахарным диабетом 2-го типа. Перед проведением ЧКВ с целью достижения максимальной антиаг-

регации пациенту назначен тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг и АЦК в дозе 300 мг. Пациенту в экстренном порядке проведено стентирование передней нисходящей артерии стентом с лекарственным покрытием, операция прошла без осложнений. При дальнейшем обследовании выявлено снижение СКФ до 54 мл/мин. У пациента имеет место высокий риск ишемического инсульта (5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) и средний риск геморрагических осложнений (2 балла по шкале HAS-BLED). Пациенту показано назначение тройной анти тромботической терапии. Учитывая, что не рекомендуется назначение комбинации тикагрелора и НОАК, в качестве антикоагулянта пациенту назначен эноксапарин в лечебной дозе 1 мг/кг 2 р/день на 7 дней, после чего пациент переведен на прием клопидогрела 75 мг/сут после назначения нагрузочной дозы 300 мг в комбинации с АЦК в дозе 75 мг/сут и ривароксабаном в дозе 15 мг/сут в связи с наличием умеренного снижения почечной функции. Продолжительность приема тройной анти тромботической терапии в этой ситу-

ации — 6 месяцев с дальнейшим переходом на комбинацию клопидогрела и ривароксабана до 12 месяцев. Антикоагулянтная терапия рекомендована пожизненно.

Возможность применения сниженной дозы НОАК обусловлена Европейскими рекомендациями, согласно которым у пациента с ФП и ОКС может рассматриваться НОАК как компонент тройной терапии в наименьшей эффективной дозе для профилактики инсульта у пациентов с ФП. Для ривароксабана данная доза составляет 15 мг/день.

РИСУНОК 2. Частота клинически значимых кровотечений по TIMI в группах терапии



Однако данная рекомендация является консенсусом, мнением экспертов и не подкрепляется результатами клинических исследований. При этом в рандомизированном клиническом исследовании PIONEER изучены схемы применения ривароксабана, которые несколько отличаются от предложенных экспертами. Так, например, в описанной выше клинической ситуации, согласно результатам PIONEER, можно было бы задуматься о назначении ривароксабана 15 мг однократно в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут, однако схемы, изученные в иссле-

довании PIONEER, в настоящее время не зарегистрированы инструкцией по применению и не вошли в текст современных рекомендаций.

Таким образом, несмотря на то что активная антитромботическая терапия, безусловно, увеличивает риск геморрагических осложнений, величина выигрыша от профилактики ишемических и эмболических осложнений очень велика. Подбор более безопасных и эффективных режимов назначения антикоагулянтов является предметом исследования и обсуждения.



ИСТОЧНИКИ

- Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Periprocedural and medium term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis*, 2007, 18: 193-9.
- Husted S, De Caterina R, Andreott Huber Storey WeitzJI Esc Working Group On Thrombosis Task Force On Anticoagulants In Heart Disease OBNon-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. *Thromb Haemost*, 2014, 111: 781-782.
- Wang TY, Robinson LA, Ou FS, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J*, 2008, 155: 361-8.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-12.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, 12: 1360-420.
- Popma CJ, Sheng S, Korjian S, et al. Lack of concordance between local investigators, angiographic core laboratory, and clinical event committee in the assessment of stent thrombosis: results from the TRACER angiographic substudy. *Circ Cardiovasc Interv*; 2016, 9(5): e003114.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-91.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009, 374: 29-38.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9-19.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, 381: 1107-15.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*, 2015, 169(4): 472-8.e5.
- Popma CJ, Sheng S, Korjian S, et al. Lack of concordance between local investigators, angiographic core laboratory, and clinical event committee in the assessment of stent thrombosis: results from the TRACER angiographic substudy. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(5): e003114.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Investigators. Final results. *Circulation*, 1991, 84(2): 527-539.