

doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-82-90



Сообщение/Report

Актуальные вопросы применения дабигатрана в составе комбинированной анти тромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и неклапанной фибрилляцией предсердий

Н.А. Новикова¹, ORCID: 0000-0002-1645-781x, e-mail: nanovikova@mail.ruА.С. Шилова^{2,3}, ORCID: 0000-0002-4092-5222, e-mail: a.s.shilova@gmail.com¹ Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1³ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

Резюме

Фибрилляция предсердий является наиболее часто встречаемым нарушением ритма сердца. По различным источникам треть пациентов с фибрилляцией предсердий также страдают ишемической болезнью сердца. И острый коронарный синдром, и ЧКВ при стабильной ИБС требуют назначения комбинированной анти тромботической терапии, включающей в себя как антикоагулянтные препараты, так и дезагреганты. Создается терапевтическая дилемма: каким образом найти баланс между крайне высоким риском геморрагических осложнений при назначении тройной терапии и риском ишемических событий при двойной? Следовательно, сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца не только является сложной и распространенной проблемой в плане подбора доз и режимов анти тромботической терапии, но и ассоциировано с достоверным увеличением инвалидизации и смертности. На основании данных, полученных в исследованиях PIONEER AF PCI, REDUAL PCI и AUGUSTUS, продолжительность тройной терапии должна быть столь краткой, насколько это возможно. Заманчивой альтернативой выглядит назначение двойной терапии через 1–7 дней после острого события. Согласно рекомендациям ESC по лечению ХКС, больным со стабильной ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после ЧКВ рекомендовано назначать три препарата на период госпитализации, ПОАК + клопидогрел на год, затем только ПОАК. Однако при высоком риске тромбоза стента и других ишемических событий и низком риске кровотечений можно продлить тройную терапию. На сегодняшний день у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтах в комбинации с антиагрегантами, следует предпочесть ПОАК в дозах, доказавших свою эффективность для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (дабигатран 150 мг 2 раза в день, апиксабан 5 мг 2 раза в день и ривароксабан 20 мг/сут).

Ключевые слова: дабигатран, острый коронарный синдром, анти тромботическая терапия, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Новикова Н.А., Шилова А.С. Актуальные вопросы применения дабигатрана в составе комбинированной анти тромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и неклапанной фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2020;(1):82–90. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-82-90.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical issues of dabigatran use in combination antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and nonvalvular atrial fibrillation

Nina A. Novikova¹, ORCID: 0000-0002-1645-781X, e-mail: nanovikova@mail.ruAlexandra S. Shilova^{2,3}, ORCID: 0000-0002-4092-5222, e-mail: a.s.shilova@gmail.com¹ Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia³ City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia

Abstract

Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disorder. According to various sources, a third of patients with atrial fibrillation also suffer from coronary heart disease. Both acute coronary syndrome and PCI with stable IHD require the prescription of combined antithrombotic therapy, which includes both anticoagulant drugs and disaggregants. A therapeutic dilemma arises: how to balance the extremely high risk of hemorrhagic complications in triple therapy with the risk of ischemic events in dual therapy? Consequently, the combination of atrial fibrillation and ischemic heart disease is not only a complex and widespread problem in terms of the selection of doses and antithrombotic therapy regimes, but is also associated with a significant increase in disability and mortality. Based on data from the PIONEER AF PCI, REDUAL PCI and AUGUSTUS studies, triple therapy should be as short as possible. A tempting alternative seems to be to prescribe dual therapy in 1-7 days after an acute event. According to the ESC recommendations on the treatment of CCS, patients with stable coronary heart disease and atrial fibrillation after CCS are recommended to prescribe three drugs for the period of hospitalization, OAC + Clopidogrel for one year, then only OAC. However, if the risk of stent thrombosis and other ischemic events is high and the risk of bleeding is low, triple therapy can be prolonged. To date, patients requiring anticoagulants in combination with antiaggregants should prefer OAC in doses that have proven effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation (dabigatran 150 mg 2 times a day, apixaban 5 mg 2 times a day and rivaroxaban 20 mg/day).

Keywords: dabigatran, acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, atrial fibrillation, anticoagulant therapy

For citation: Novikova N.A., Shilova A.S. Topical issues of dabigatran use in combination antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and nonvalvular atrial fibrillation. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):82–90. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-82-90.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и ишемической болезни сердца (ИБС) не только является сложной и распространенной проблемой в плане подбора доз и режимов анти тромботической терапии, но и ассоциировано с достоверным увеличением инвалидизации и смертности [1, с. 253–281]. Добавление антиагреганта (аспирина или ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) к антикоагулянту принято называть двойной терапией, тогда как комбинация двух дезагрегантов и антикоагулянта получила название тройной терапии. Назначение тройной терапии неизбежно приводит к существенному повышению риска геморрагических осложнений, что обуславливает необходимость поиска возможностей избегать продолжительного приема тройной терапии в клинической практике [1–3].

Назначение двойной дезагрегантной терапии (ДДТ) необходимо с целью предотвращения тромбоза стента, но недостаточно эффективно в отношении профилактики развития инсульта. В то же время назначение антикоагулянтов необходимо для снижения риска инсульта, однако монотерапии антикоагулянтами недостаточно

для предотвращения новых ишемических событий, в особенности в остром периоде инфаркта миокарда или после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Назначение как минимум двойной анти тромботической терапии на 12 мес. после перенесенного ОКС и/или процедуры стентирования показано согласно всем недавним клиническим рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов: рекомендациям по лечению фибрилляции предсердий, по лечению инфаркта миокарда с подъемом ST (ИМспST) и назначению антиагрегантов [4–6]. На сегодняшний день доступны данные большого количества проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению применения антикоагулянтов после ЧКВ в комбинации с разнообразными дезагрегантами. Однако все эти исследования касаются скорее вопросов безопасности и оценки рисков геморрагических осложнений и недостаточно информативны в отношении влияния на частоту развития ишемических и тромбоземболических осложнений, таких как инсульт, повторный инфаркт миокарда и тромбоз стента, по причине сравнительно небольшого объема выборки пациентов, включенных в исследования.

Однако метаанализ трех наиболее известных рандомизированных клинических исследований (РКИ): WOEST, PIONEER AF PCI и RE DUAL PCI – продемонстрировал, что доля тромбоэмболических и ишемических осложнений при назначении двойной терапии не превышает таковой по сравнению с тройной терапией. Частота больших кровотечений была статистически значимо ниже в группе двойной терапии [7].

В 2016 г. были опубликованы результаты РКИ PIONEER AF PCI, посвященного в основном безопасности применения ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших стентирование коронарных артерий. Сравнивались три варианта терапии: комбинация 15 мг ривароксабана и ингибитора P2Y₁₂ – режим, одобренный в исследовании WOEST, комбинация ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) и двойной антиагрегантной терапии – режим, исследовавшийся в ATLASACS 2 – TIMI 51, а также тройная антитромботическая терапия (комбинация варфарина и двойной дезагрегантной терапии). Частота клинически значимых кровотечений в группах, получавших ривароксабан, была ожидаемо достоверно ниже по сравнению с группой стандартной терапии. Частота сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента) достоверно не различалась в трех группах, однако была так мала, что не позволяет делать окончательные выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о большей безопасности применения меньших доз ривароксабана в связи со значимым снижением доли кровотечений. Однако необходимо подчеркнуть, что эффективность применения 15, 10 и 5 мг ривароксабана в отношении снижения риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий осложнений неизвестна [16].

В 2017 г. опубликованы результаты исследования RE DUAL PCI (Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation) [10]. Оно включало 2725 пациентов с ФП, которым

проводилось стентирование коронарных артерий либо по поводу ОКС, либо по поводу стабильной ИБС. Основными критериями исключения являлись: наличие протезированных клапанов (как механическими, так и биологическими протезами) и тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин). В качестве первичной и основной конечной точки в исследовании RE DUAL PCI изучалась частота больших и клинически значимых небольших кровотечений в течение как минимум одного года наблюдения. Пациенты были разделены на группы тройной (варфарин + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов + аспирин от 1 до 3 мес.) и двойной терапии (дабигатран 150 мг или 110 мг 2 раза в день + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор или клопидогрел)). Выбор ингибитора P2Y₁₂-рецепторов оставался на усмотрение лечащего врача. За пределами США пожилые пациенты (старше 80 лет или старше 70 лет в Японии) рандомизировались в группу двойной терапии с назначением дабигатрана в дозе 110 мг или в группу тройной терапии. Частота больших или клинически значимых небольших кровотечений была существенно меньше в группе двойной терапии с использованием обеих доз дабигатрана по сравнению с группой тройной терапии. Она составила 15,4% в группе дабигатрана 110 мг по сравнению с 26,9% в группе тройной терапии (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,42–0,63; $p < 0,001$) и 20,2% в группе дабигатрана 150 мг по сравнению с 25,7% в группе варфарина (ОШ 0,72; 95% ДИ, 0,58–0,88; $p < 0,001$). Суммарная частота тромботических событий (инфаркт миокарда, инсульт и системные эмболии), смертей и повторных реваскуляризации достоверно не различалась при использовании дабигатрана и варфарина. Однако в группе дабигатрана 110 мг без аспирина был отмечен тренд к увеличению ряда тромботических событий, и это послужило основанием рекомендовать большинству пациентов дозу 150 мг и только при высоком риске кровотечения – дозу дабигатрана 110 мг [17].

У 50% больных в этом исследовании с показанием к ЧКВ был ОКС, и результаты лечения в группе ОКС не отличались от результатов основного исследования. Стенты с лекарственным покрытием использовались у 83% пациентов (в равной степени при ОКС и при плановых ЧКВ). Большинство пациентов получали клопидогрел в качестве антиагреганта в составе двойной терапии, 12% пациентов – тикагрелор. Он чаще всего назначался по поводу ОКС пациентам, ранее не принимавшим антикоагулянты и нуждавшимся в более интенсивном подавлении агрегации тромбоцитов. Назначение тикагрелора в составе комбинированной антитромботической терапии было ассоциировано с более высоким риском кровотечений по сравнению с клопидогрелом [9].

Таким образом, двойная терапия дабигатраном в дозах, зарегистрированных для профилактики инсульта при ФП [15], и антагонистом P2Y12 по сравнению с тройной терапией с применением варфарина достоверно снижает риск кровотечений и обладает не меньшей эффективностью в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений.

Ограниченный объем выборки пациентов в этом исследовании не позволяет делать обобщающих выводов относительно эффективности в предотвращении ишемических событий, однако объем выборки достаточен для того, чтобы продемонстрировать меньшую эффективность двойной терапии по сравнению с тройной терапией в уменьшении общего числа летальных исходов, тромбоэмболических осложнений и незапланированной реваскуляризации. Частота развития тромбоза стента составила 15 случаев (1,5%) в группе двойной терапии 110 мг дабигатрана против 8 (0,8%) в группе тройной терапии ($p = 0,15$), а также 7 (0,9%) – в группе двойной терапии с применением 150 мг дабигатрана. Обе дозы дабигатрана продемонстрировали меньшую (110 мг) или большую (150 мг) эффективность

в отношении профилактики инсульта по сравнению с варфарином [10].

В группе стандартной тройной терапии с варфарином средняя продолжительность назначения аспирина составила от 1 до 3 мес. Отмена аспирина проводилась согласно действующим европейским рекомендациям [6]. Таким образом, подавляющее большинство пациентов получали двойную терапию большую часть времени наблюдения. Несмотря на это, риск геморрагических осложнений был значительно ниже в группах, получавших дабигатран по сравнению с варфарином.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования AUGUSTUS. В него были включены пациенты с показаниями к постоянной антикоагулянтной терапии, обусловленными фибрилляцией предсердий, которые перенесли острый коронарный синдром (ОКС) и/или чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты рандомизировались в группы приема апиксабана или варфарина, а также приема аспирина или плацебо. Было включено 4614 пациентов. Длительность наблюдения составила 6 мес.

Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была отмечена у 10,5% пациентов, получавших апиксабан, и 14,7% пациентов, принимавших варфарин (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$), у 16,1% получавших аспирин при сравнении с 9,0% в группе плацебо (ОШ, 1,89; 95% ДИ, 1,59–2,24; $p < 0,001$). Частота ишемических событий, включая инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт или urgentное ЧКВ, оказалась сопоставима в группах апиксабана и варфарина. Однако частота инсультов у пациентов, получающих апиксабан, была вдвое ниже, чем у принимавших варфарин. Тем не менее в группе больных, получавших не аспирин, а плацебо, была выше частота тромбоза стента, однако различия не достигали границ достоверности [17].

Таким образом, результаты исследования AUGUSTUS показали, что у пациентов с ФП и показаниями к двойной антиагрегантной

терапии (перенесенный ОКС и/или ЧКВ) терапия аликсабаном в комбинации с ингибитором P2Y₁₂, преимущественно клопидогрелом, ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений и госпитализаций при сопоставимом количестве ишемических событий в сравнении с режимами, включающими антагонист витамина К, аспирин, или их обоих [11].

После получения первичных результатов исследования AUGUSTUS был проведен метаанализ 4 наиболее крупных рандомизированных исследований, сравнивающих различные режимы антитромботической терапии. Помимо вышеназванного исследования, в метаанализ также были включены исследования WOEST, PIONEERAF PCI, RE DUAL PCI.

Общее количество пациентов составило 10026, заболеваемость ОКС варьировалась в пределах 28–61%. Средний возраст составил 70–72 года, количество женщин – 20–29%. Большинство пациентов были в группе высокого риска развития как ишемических, так и геморрагических событий.

При сравнении с режимом, включающим антагонист витамина К и ДДТ, отношение шансов (ОШ) для больших кровотечений составило 0,58 (95% ДИ, 0,1–1,08) для антагониста витамина К и ингибитора P2Y₁₂, 0,49 (95% ДИ, 0,30–0,82) для НОАК и ингибитора P2Y₁₂, 0,70 (95% ДИ, 0,38–1,23) для НОАК и ДДТ.

При сравнении с режимом, включающим антагонист витамина К и ДДТ, отношение шансов (ОШ) для больших ишемических событий составило 0,96 (95% ДИ, 0,60–1,46) для антагониста витамина К и ингибитора P2Y₁₂, 1,02 (95% ДИ, 0,71–1,47) для НОАК и ингибитора P2Y₁₂, 0,94 (95% ДИ, 0,60–1,45) для НОАК и ДДТ.

Таким образом, режим двойной терапии, включающей НОАК и ингибитор P2Y₁₂, ассоциирован с меньшим количеством кровотечений при сравнении с тройной терапией, включающей антагонист витамина К и ДДТ. Стратегия

без аспирина приводила к меньшему количеству кровотечений, в т.ч. включая внутримозговые кровоизлияния, без существенной разницы по количеству больших ишемических событий. Результаты данного метаанализа говорят в пользу использования НОАК и ингибитора P2Y₁₂ как предпочтительного режима антитромботической терапии у пациентов высокого риска с ФП после проведения ЧКВ. Тройную терапию, включающую назначение антагониста витамина К, в подавляющем большинстве случаев следует избегать [12, 13].

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации аритмологов (EHRA), которые были опубликованы в 2018 г., на сегодняшний день убедительно доказаны следующие подходы к назначению антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП [8]:

1. Добавление аспирина и/или ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов к антикоагулянту существенно повышает риск геморрагических осложнений вне зависимости от наличия или отсутствия ОКС. Следует избегать назначения комбинированной антитромботической терапии при отсутствии четких клинических показаний у пациентов с ФП. Особенно следует подчеркнуть необоснованность продолжения приема антиагрегантов через 12 мес. после ОКС у большинства пациентов с ФП [1]. Данные опубликованных исследований свидетельствуют в пользу преимуществ назначения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) по сравнению с варфарином в составе комбинированной, в т.ч. и двойной, терапии в снижении риска кровотечений [1].

2. Последние европейские рекомендации по лечению ОКСспST подчеркивают, что продолжительность ДДТ зависит не от типа стента (с лекарственным покрытием или без), а исключительно от особенностей течения заболевания [5]. Стенты с лекарственным покрытием нового поколения доказали сопоставимую или даже большую безопасность по сравнению

с голометаллическими стентами в отношении тромбоза стентов. Таким образом, выбор в пользу имплантации голометаллических стентов с целью уменьшения продолжительности приема ДДТ у пациентов, нуждающихся в одновременном назначении ОАК, не оправдан. Применение стентов с лекарственным покрытием у пациентов, которым показана комбинированная антитромботическая терапия, позволяет уменьшить необходимость проведения повторных ЧКВ в связи с рестенозом и снизить частоту повторных периодов назначения тройной терапии.

3. Исследования, посвященные изучению режимов антиагрегантной терапии после имплантации стентов с лекарственным покрытием, доказали безопасность назначения сокращенных курсов ДДТ (1 мес. после планового ЧКВ и 6 мес. после ОКС) у пациентов группы высокого риска геморрагических осложнений и/или пожилых пациентов [11]. Пациенты, нуждающиеся в назначении антикоагулянтов в комбинации с ДДТ, должны быть отнесены к группе высокого риска кровотечений.

4. Больным со стабильной ИБС и ФП после ЧКВ рекомендовано назначать три препарата на период госпитализации, ПАОК + клопидогрел на год, затем только ПАОК. Однако при высоком риске тромбоза стента и других ишемических событий и низком риске кровотечений можно продлить тройную терапию до месяца или до 6 мес. в зависимости от риска ишемических и геморрагических событий [17].

5. Согласно рекомендациям ESC по лечению ХКС, у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтах в комбинации с антиагрегантами, следует предпочесть ПАОК в дозах, доказавших свою эффективность для профилактики инсульта у больных с ФП (дабигатран 150 мг 2 раза в день, апиксабан 5 мг 2 раза в день и ривароксабан 20 мг/сут) [17].

6. Следует особо отметить, что при назначении комбинированной антитромботической терапии необходимо применять все возможные методы, направленные на снижение риска

кровотечений: назначение низких доз АСК (75–100 мг), выбор в пользу стентов с лекарственным покрытием нового поколения с целью уменьшения продолжительности назначения двойной/тройной терапии и широкое применение радиального доступа для проведения ЧКВ с целью снижения процента кровотечений, связанных с проведением инвазивных процедур [14].

7. Назначение ДДТ на срок более 12 мес. после ОКС или стентирования у пациентов, не нуждающихся в назначении антикоагулянтов, доказало свою относительную безопасность у большинства пациентов.

Одним из наиболее актуальных вопросов остается режим дозирования, назначения, отмены и возобновления терапии НОАК при остром коронарном синдроме.

ПРОВЕДЕНИЕ ПЛАНОВОГО ИЛИ ЭКСТРЕННОГО ЧКВ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗВЕСТНОЙ ФП, УЖЕ ПРИНИМАЮЩИХ ОАК

Согласно действующим рекомендациям, прием варфарина не должен прерываться на время проведения ЧКВ как при плановых, так и при экстренных вмешательствах. В случае если пациент принимал до ЧКВ варфарин с хорошим контролем МНО, дополнительное введение антикоагулянтов во время ЧКВ не требуется. В противном случае все НОАК должны быть отменены как минимум за 12 часов перед плановыми вмешательствами и перед ЧКВ в связи с ОКСбпСТ. В то же время при выборе консервативной тактики лечения ОКС прием НОАК не должен прерываться. Проведение ЧКВ на фоне приема НОАК отличается от проведения процедуры на фоне варфарина по множеству причин. К основным можно отнести высокую вариабельность СКФ одновременно со значительным риском развития острого почечного повреждения в экстренных случаях (гипотензия, введение контрастного вещества), невозможность мониторингования и оценки степени антикоагуляции, отсутствие данных с высокой

степенью доказательности относительно дозы дополнительного назначения перипроцедуральной антикоагуляции. В отличие от варфарина, воздействующего на множество факторов свертывания, НОАК избирательно блокируют только II- или Ха-факторы, что не может обеспечить достаточную антикоагуляцию при ЧКВ. Временное прекращение приема короткодействующих НОАК позволяет более безопасно назначать нагрузочные дозы антиагрегантов и стандартные дозы НФГ. Согласно европейским рекомендациям по назначению ДДТ 2017 г., применение тикагрелора и прасургела в рамках тройной антитромботической терапии имеет низкий уровень доказательства (класс 3С). Однако в реальной практике существует перечень ситуаций, когда комбинация АСК, тикагрелора и НОАК может быть рассмотрена в качестве альтернативы стандартной терапии. Возможность назначения комбинированной антитромботической терапии с тикагрелором следует рассмотреть в первую очередь у больных с высоким риском повторных ишемических событий и пациентов, перенесших тромбоз стента [2]. Субанализ исследования RE DUAL PCI не показал существенного повышения риска геморрагических осложнений при назначении тикагрелора в составе двойной терапии с дабигатраном.

ВОПРОСЫ НАЗНАЧЕНИЯ НОАК У ПАЦИЕНТОВ С ОКСпST

В случае развития ИМспST у пациента с ФП, уже принимающего НОАК, проведение первичного ЧКВ значительно предпочтительнее фибринолизиса [6]. Для пациентов с ОКСпST рекомендовано назначение дополнительной антикоагуляции во время проведения ЧКВ (НФГ, эноксапарин или бивалирудин, но не фондапаринукс) вне зависимости от времени приема последней таблетки НОАК. Рутинное применение ингибиторов Пв-IIIa-рецепторов тромбоцитов противопоказано пациентам, принимавшим НОАК

ранее, за исключением ситуаций, когда препарат вводится по витальным показаниям. В случае если фибринолизис является единственным возможным методом реперфузионной терапии, должна быть проведена тщательная оценка показателей коагулограммы, а также подчеркивается необходимость избегать назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и НФГ до снижения концентрации НОАК в крови (т.е. не менее 12 часов после приема последней таблетки).

ВОПРОСЫ НАЗНАЧЕНИЯ НОАК У ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпST

При развитии ОКСбпST все НОАК должны быть отменены. Проведение ЧКВ желательно не ранее чем через 12 часов после приема последней таблетки. Назначение НМГ возможно также не ранее чем через 12 часов после приема НОАК. Препаратами выбора в данной ситуации являются эноксапарин или фондапаринукс. Во всех случаях ЧКВ при ОКС на фоне приема НОАК рекомендовано применение радиального доступа [6].

ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПРИЕМА НОАК У ПАЦИЕНТОВ С ОКС ПОСЛЕ СТАБИЛИЗАЦИИ СОСТОЯНИЯ

Прием ОАК может быть возобновлен у пациентов с ОКС только после стабилизации состояния: отсутствие признаков прогрессирующей ишемии миокарда, кардиогенного шока и показаний для повторного ЧКВ. Прием НОАК может быть возобновлен сразу после прекращения парентерального введения антикоагулянтов.

На основании данных, полученных в исследованиях PIONEER AF PCI, REDUAL PCI и AUGUSTUS, продолжительность тройной терапии должна быть столь краткой, насколько это возможно. Заманчивой альтернативой выглядит назначение двойной терапии через 1–7 дней после острого события. Если речь идет о назначении дабигатрана, на сегодняшний день на основании данных исследований RE-LY и RE-DUAL PCI наиболее доказанной, эффективной и безопасной

альтернативой тройной терапии для большинства пациентов является двойная терапия в комбинации дабигатрана в дозе 150 мг и ингибитора P2Y12 [8–10]. Применение дозы дабигатрана 110 мг и ривароксабана 15 мг в составе двойной терапии имеет преимущества у пациентов старческого возраста и в группе больных с высоким риском геморрагических осложнений. Несмотря на то что активная анти тромботическая 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что двойная терапия ПОАК + ингибитор P2Y12 безопаснее, чем тройная терапия, у больных с ФП и ОКС. Эффективность таких режимов сравнима.

Однако, несмотря на большое количество полученных данных, касающихся нюансов назначения анти тромботических препаратов,

остается немалый перечень вопросов, требующих дальнейшего изучения:

1. Достаточно ли эффективна доза 15 мг один раз в день, применявшаяся в исследовании PIONEER AF PCI, в профилактике инсульта по сравнению с варфарином или дозой ривароксабана 20 мг/сут у пациентов с ненарушенной функцией почек? Наряду с этим, использование дозы ривароксабана 20 мг, предусмотренное рекомендациями ESC по лечению ХКС, не изучалось в исследовании PIONEER AF PCI и, кроме того, не рассматривалось в составе тройной терапии в инструкции к препарату, принятой в РФ.
2. Нужна ли временная отмена ПОАК во время ЧКВ?
3. Какой анти тромботический препарат предпочесть в двойной терапии?
4. Какова оптимальная длительность ДАТТ после ЧКВ при ОКС или стабильной ИБС и как выделить больных, нуждающихся в тройной терапии?

Поступила/Received 15.02.2020

Поступила после рецензирования/Revised 03.03.2020

Принята в печать/Accepted 06.03.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M. et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634–640. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
2. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., Alings M., Atar D., Aylward P. et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(4):224–232. doi: 10.1093/eurheartj/eh445.
3. Rubboli A., Saia F., Sciahbasi A., Leone A.M., Palmieri C., Bacchi-Reggiani M.L. et al. Twelve-month outcome of patients with an established indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting and stratified by the baseline risk of bleeding: insights from the Warfarin and Coronary Stenting (War-Stent) Registry. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(6):425–430. doi: 10.1016/j.carrev.2017.03.015.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Piccini J.P., Jones W.S. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1580–1582. doi: 10.1056/NEJMe1710753.
 8. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–1393. doi: 10.193/eurheartj/ehy136.
 9. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
 10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 11. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
 12. Lopes R.D., Hong H., Harskamp R.E., Bhatt D.L., Mehran R., Cannon C.P. et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8):747–755. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1880.
 13. Varenne O., Cook S., Sideris G. et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2018;391(10115):41–50. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7.
 14. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
 15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
 16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 17. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Информация об авторах:

Новикова Нина Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; e-mail: nanovikova@mail.ru

Шилова Александра Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; e-mail: a.s.shilova@gmail.com

Information about the authors:

Nina A. Novikova, Dr. of Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: nanovikova@mail.ru

Alexandra S. Shilova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Intensive Care Unit for Myocardial Infarction patients, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of Moscow; 8, Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia; e-mail: a.s.shilova@gmail.com