

**КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Н.Ю. Хорькова, А.Ю. Рычков, А.В. Белокурова

*Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111*

Выполнен ретроспективный анализ, включивший данные 124 пациентов (90 мужчин и 34 женщины, средний возраст $67,2 \pm 7,4$ года), находившихся на стационарном лечении за период с 2016 по 2017 г. с диагнозом стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) и неклапанная фибрилляция предсердий (ФП). Всем больным в плановом порядке выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В составе комбинированной антитромботической терапии пероральные антикоагулянты после плановых ЧКВ получали 104 пациента. Показано, что в реальной клинической практике большинство пациентов с ФП после выполнения плановых ЧКВ получают тройную или двойную антитромботическую терапию, включающую оральные антикоагулянты. Отмечено значительное снижение частоты использования только комбинации антиагрегантов у этой категории больных. Представлено клиническое наблюдение, в котором пациенту с высоким риском тромбоэмболических осложнений и кровотечения, макрогематурией и планируемым хирургическим вмешательством по поводу сопутствующей патологии после ЧКВ была назначена двойная антитромботическая терапия, включавшая клопидогрел и дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки. В отдаленном послеоперационном периоде тромботических осложнений коронарного атеросклероза, кардиоэмболических осложнений, клинически значимых кровотечений не отмечено. Представлена современная доказательная база преимуществ двойной антитромботической терапии с применением прямых оральных антикоагулянтов, что особенно важно у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, антитромботическая терапия.

По данным литературы ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается у 20–45 % пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1, 2]. ИБС и ФП часто сопутствуют друг другу, оба патологических состояния имеют общие факторы риска и ассоциированы с увеличением возраста. По результатам коронарографии у 34 % больных ФП сочеталась с ИБС, в 21 % случаев потребовалась операция реваскуляризации (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование) [3]. По современным пред-

ставлениям больным с ФП после проведения ЧКВ рекомендуется назначение тройной антитромботической терапии, включающей пероральный антикоагулянт в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом [4].

Цель работы: оценить антитромботическую терапию после плановых ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС и неклапанной ФП в реальной клинической практике.

Выполнен ретроспективный анализ, включивший данные 124 пациентов (90 мужчин и

Хорькова Наталья Юрьевна — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, e-mail: khorkova@cardio.tmn.ru

Рычков Александр Юрьевич — д-р мед. наук, зав. отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, e-mail: rychkov@cardio.tmn.ru

Белокурова Альфира Вагисовна — младший научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования

34 женщины, средний возраст $67,2 \pm 7,4$ года), находившихся на стационарном лечении за период с 2016 по 2017 г. с диагнозом стабильная ИБС и неклапанная ФП. Всем больным в плановом порядке выполнялось ЧКВ. В 2016 г. прооперировано 77 пациентов (55 мужчин и 22 женщины, средний возраст $67,5 \pm 9,1$ года), в 2017 г. – 47 пациентов (35 мужчин и 12 женщин, средний возраст $67,9 \pm 7,8$ года). Большинство больных (97,6 %) имели высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, почти половина из них (46,8 %) – высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VAS_c составил $3,7 \pm 1,3$, по шкале HAS-BLED – $2,4 \pm 0,9$.

В составе комбинированной антитромботической терапии пероральные антикоагулянты после плановых ЧКВ получали 104 пациента. В 40,4 % случаев был назначен варфарин, 29,8 % – ривароксабан, 21,2 % – дабигатран, 8,6 % – апиксабан.

В 2016 г. 25 пациентов (32,4 %) получали тройную антитромботическую терапию (ТАТ), 34 пациента (44,2 %) – двойную антитромботическую терапию (ДАТ) (антикоагулянт + клопидогрел), 18 пациентов (23,4 %) – двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел+ацетилсалициловая кислота). В 2017 г. отмечается увеличение доли пациентов, получавших ТАТ и ДАТ (30 пациентов – 64 % и 15 пациентов – 32 % соответственно), и уменьшение доли больных, получавших двойную антиагрегантную терапию (2 пациента, 4 %; $\chi^2 = 13,9$, $p < 0,001$).

После проведения плановых ЧКВ осложнения встречались редко. В двух случаях наблюдались малые геморрагические осложнения. У одного пациента по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена постпункционная гематома правой лучевой артерии, разрешившаяся консервативным путем; еще у одного пациента отмечалось субконъюнктивальное кровоизлияние. В одном случае после ЧКВ развился мелкоочаговый инфаркт миокарда без зубца Q.

Согласно результатам крупных международных исследований, назначение ТАТ сопровождалось повышенным риском геморрагических осложнений. При этом в реальной клинической практике нередко встречались клинические ситуации, когда пациенту с высоким риском кровотечений или с уже имеющимся малым кровотечением требовалось проведение ЧКВ.

Приводим клиническое наблюдение. Пациент Д. 72 лет поступил в клинику Тюменского кардиологического научного центра в октябре 2017 г. для обследования в связи с ухудшением самочувствия в виде снижения толерантности к физическим нагрузкам в течение последних трех

месяцев, учащения давящих болей за грудиной при ходьбе более 200 метров, купирующихся в покое или приемом нитратов.

Из анамнеза заболевания: артериальная гипертония наблюдалась в течение 15 лет, максимальные цифры повышения АД 200/110 мм рт. ст. В 2007 г. был верифицирован диагноз ИБС, стенокардия напряжения в рамках ФК I–II. С этого же времени регистрируется постоянная форма фибрилляции предсердий. В марте 2013 г. по поводу синдрома Фредерика проведена операция – имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) Altrua50 SR Boston Scientific с эндокардиальным электродом. Пациент ежегодно проходил осмотры ЭКС-системы, нарушений функции ЭКС при осмотрах не было выявлено. Из перенесенных заболеваний в анамнезе у пациента хронический эрозивный гастрит, по данным фиброгастроуденоскопии на момент госпитализации в стадии ремиссии. Кроме того, у пациента выявлена мочекаменная болезнь, по данным УЗИ мочевого пузыря был визуализирован камень в мочевом пузыре размером 19 мм. В 2016 г. по результатам компьютерной томографии брюшной полости найдена крупная киста правой подвздошной области (размером $9 \times 9,3 \times 10$ см, не исключалась онкопатология). Рассматривается вопрос о плановых урологическом и хирургическом вмешательствах.

С 2014 г. пациент постоянно принимал варфарин, уровень МНО (Международное нормализованное отношение) контролировал редко, с частотой 1 раз в 2–3 месяца, цифры МНО были лабильны, менее 50 % измерений МНО находилось в терапевтическом окне. При обследовании по месту жительства неоднократно в общем анализе мочи выявлялась микрогематурия. Из гипотензивной и антиангинальной терапии пациент постоянно принимал лозартан, амлодипин, бисопролол, пролонгированные нитраты, мочегонные препараты в адекватных дозировках. У данного пациента риск по шкале CHA₂DS₂-VAS_c составил 3 балла, по шкале HAS-BLED – 4 балла.

При поступлении в клинику пациент периодически предъявлял жалобы на изменение цвета мочи до темно-коричневой окраски, в анализе крови отмечен высокий уровень МНО 4,05 Ед, а в общем анализе мочи определялось большое количество эритроцитов, не поддающееся подсчету. В стационаре варфарин в связи с лабильными цифрами МНО был отменен, при уровне МНО 1,9 Ед назначен дабигатран в суточной дозе 220 мг. В связи со снижением переносимости к физическим нагрузкам пациенту была выполнена коронароангиография трансрадиальным доступом и выявлено однососудистое гемодинамически значимое стенотическое поражение диагно-

нальной ветви с показанием к проведению транслюминальной балонной коронарной ангиопластики.

Учитывая выявленную у пациента макрогематурию, планировалось отложить проведение ЧКВ. Однако с учетом жалоб пациента на сохраняющиеся приступы стенокардии на фоне адекватной антиангинальной терапии, результатов коронарографии, сопутствующей патологии (крупная киста в брюшной полости с возможным последующим оперативным вмешательством), стабильной гемодинамики на фоне гематурии и нормальных значений уровня гемоглобина коллегиально было принято решение о проведении ЧКВ на фоне ДАТ (дабигатран в малых дозах и клопидогрел) под прикрытием ингибиторов протонной помпы (пантопразол). Операция транслюминальной балонной коронарной ангиопластики со стентированием была выполнена успешно. В послеоперационном периоде цвет мочи сохранялся желтым, а при выписке по данным двустаканной пробы по Нечипоренко количество эритроцитов значительно уменьшилось и подлежало подсчету (1 стакан – 4500 ед/мл, 2 стакан – 1250 ед/мл). Пациент был выписан из стационара в стабильном состоянии с рекомендацией продолжить прием дабигатрана 220 мг в сутки и клопидогрела 75 мг в сутки. В течение последующих семи месяцев после выписки пациент отмечал повышение толерантности к физическим нагрузкам, отсутствие болевого синдрома в грудной клетке при ходьбе, при мочеиспускании – эпизодически кратковременную макрогематурию. При комплексном дообследовании у уролога по месту жительства выявлена сопутствующая онкопатология предстательной железы. В ближайшем месяце запланировано оперативное вмешательство – резекция простаты с удалением камня мочевого пузыря.

ОБСУЖДЕНИЕ

Назначение ТАТ (АСК, клопидогрел и антикоагулянт) у пациентов с ФП позволяет уменьшить риск тромбоэмболического инсульта и тромбоза стента в наиболее опасный период после ЧКВ, но при этом существенно повышает риск кровотечений [5]. Большинство пациентов, наблюдавшихся в нашей клинике, относились к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений ФП, им всем был показан прием пероральных антикоагулянтов в послеоперационном периоде. По нашим данным, в 2016 г. после плановых ЧКВ четверть пациентов получали только комбинацию антиагрегантов. По мнению экспертов, отраженному в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ФП

2012 г., использование антитромбоцитарной терапии (АСК плюс клопидогрел) для профилактики инсульта при ФП было допустимо, но должно было быть ограничено немногочисленными больными, отказывающимися принимать любые пероральные антикоагулянты [6]. Вероятно, недооценка врачами риска тромбоэмболических и переоценка риска геморрагических осложнений явились причиной необоснованного отсутствия у многих пациентов пероральных антикоагулянтов в составе комбинированной терапии в 2016 г.

Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016 г. [4], терапия двумя антиагрегантами не должна применяться для профилактики инсульта у пациентов с ФП вне зависимости от риска инсульта. Мета-анализ девяти обсервационных сравнительных исследований, включавший данные о 9035 пациентах, убедительно показал преимущества ТАТ: у пациентов, дополнительно получавших варфарин, в сравнении с пациентами, принимавшими только комбинацию АСК плюс клопидогрел, наблюдалось незначительно (на 8 %) больше кровотечений, но на 38 % меньше серьезных сосудистых осложнений (МАСЕ и ишемический инсульт) [7]. С учетом современных рекомендаций в 2017 г. в нашей клинике отмечалось увеличение доли пациентов, получавших ТАТ и ДАТ, и уменьшение доли больных, принимающих только антиагреганты. В 2017 г. только два пациента после планового ЧКВ были выписаны на двойной антиагрегантной терапии. Один из них отказался от приема пероральных антикоагулянтов, другому пациенту пероральные антикоагулянты не были назначены в связи со старческим возрастом (85 лет) и сопутствующими тяжелыми когнитивными расстройствами.

Впервые в небольшом рандомизированном исследовании WOEST было показано, что альтернативой ТАТ может быть ДАТ, включающая варфарин с клопидогрелом без АСК [8]. Согласно результатам исследования, применение ДАТ по сравнению с ТАТ у больных с ФП после ЧКВ снижало частоту развития любых кровотечений, но при этом не сопровождалось увеличением частоты тромботических осложнений. В рекомендациях Европейского общества кардиологов, представленных в 2016 г., ДАТ комбинацией оральным антикоагулянт плюс клопидогрел без АСК рассматривалась как альтернатива ТАТ лишь у отдельных пациентов, с классом рекомендаций IIb, уровень доказательности C [4]. Уже после выхода этих рекомендаций в New England Journal of Medicine были опубликованы результаты исследования PIONEER AF-PCI [9], впервые оценивалась безопасность применения прямого орального антикоагулянта ривароксабана в малых и

очень малых дозах в сочетании с блокатором рецепторов P2Y₁₂ в течение 12 месяцев в сравнении со стандартной ТАТ (в комбинации с варфарином). Согласно результатам этого исследования, частота клинически значимых кровотечений была ниже в обеих группах, получавших ривароксабан по сравнению с группой, принимающей стандартную терапию.

В 2017 г. на Европейском конгрессе кардиологов были представлены новые рекомендации по ТАТ и ДАТ [5]. С учетом результатов исследований WOEST и PIONEER AF-PCI ДАТ комбинацией оральным антикоагулянт плюс клопидогрел рассматривалась как альтернатива ТАТ у пациентов с ФП при проведении ЧКВ у пациентов с высоким риском кровотечений, класс рекомендаций IIa, уровень доказательности А. На этом же конгрессе были представлены результаты исследования RE-DUAL PCI, посвященного изучению антитромботической терапии с другим прямым оральным антикоагулянтом — дабигатраном этексилатом у пациентов с ФП после ЧКВ. Результаты исследования RE-DUAL PCI дополняли результаты исследования PIONEER AF-PCI и подтверждали безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов в комбинации с антиагрегантом у пациентов с ФП после ЧКВ с установкой стента (преимущество ДАТ по безопасности). Согласно данным RE-DUAL PCI, применение двойной терапии дабигатраном в дозах 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки и одним антагонистом P2Y₁₂ позволило снизить риск кровотечений в сравнении с комбинированной терапией с варфарином при неменьшей эффективности в отношении профилактики тромбоэмболических событий [10]. В нашей клинике в 2017 г. большинство пациентов с ФП и перенесенной ЧКВ получали ТАТ или ДАТ (в комбинации с оральными антикоагулянтами), что согласуется с действующими рекомендациями Европейского кардиологического общества.

В 2018 г. был опубликован метаанализ рандомизированных клинических исследований, сравнивающих ДАТ и ТАТ, включавший в себя результаты двух исследований с варфарином (WOEST и ISAR-TRIPLE) и двух исследований с прямыми оральными антикоагулянтами (PIONEER AF-PCI и RE-DUAL PCI) [11]. Обобщенные данные 5317 пациентов с ФП после ЧКВ. ДАТ снижала частоту кровотечений на 47 %. При этом между группами не было отличий в частоте больших сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) и отдельных исходов: общей и сердечно-сосудистой смерти, инфарктов миокарда, тромбозов стента и инсультов.

По современным представлениям [12] дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки в составе ДАТ

является предпочтительным выбором в сравнении с ТАТ для большинства пациентов, что основано на результатах исследований RE-LY [13] и RE-DUAL PCI [10]. Двойная терапия с применением дабигатрана 110 мг или ривароксабана 15 мг представляется возможной альтернативой для пациентов с высоким риском кровотечений. В нашем клиническом наблюдении пациенту с высоким риском тромбоэмболических осложнений и кровотечений, макрогематурией и планируемым хирургическим вмешательством по поводу сопутствующей патологии после ЧКВ была назначена ДАТ, включавшая клопидогрел и дабигатран 110 мг 2 раза в сутки. При выборе антикоагулянта мы отдали предпочтение дабигатрану, что определялось в первую очередь возможностью использования более безопасной дозы с доказанной эффективностью. В исследовании PIONEER AF-PCI [9] препарат ривароксабан в составе ДАТ также оказался более безопасным в сравнении с ТАТ. Однако неизвестно, достаточно ли применения малых и очень малых доз ривароксабана (15 мг один раз в сутки или 2,5 мг 2 раза в сутки), изученных в исследовании PIONEER AF-PCI, как в сравнении с варфарином в подобранной дозе, так и в сравнении с дозой ривароксабана 20 мг один раз в сутки, использованной в исследовании ROCKET AF [14], для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП и нормальным клиренсом креатинина [12].

Таким образом, в реальной клинической практике большинство пациентов с ФП после выполнения плановых ЧКВ получают ТАТ или ДАТ (с оральными антикоагулянтами). Отмечено снижение частоты использования только комбинации антиагрегантов у этой категории больных. Увеличивается доказательная база преимуществ ДАТ, особенно с применением прямых оральными антикоагулянтами, что особенно важно у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study // *Am. Heart J.* 2002. Vol. 143. P. 991–1001.
2. Capodanno D., Angiolillo D.J. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014. Vol. 7. P. 113–124.
3. Kraleв S., Schneider K., Lang S. et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6, N 9. e24964.

4. **Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al.** ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. 2893–2962.
5. **Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al.** 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.* 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
6. **Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др.** Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААСХ // *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 4 (102). Прил. 3. С. 1–100.
7. **Li J.X., Li Y., Yan S.J. et al.** Optimal antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: A systemic review and meta-analysis // *Biomed. Rep.* 2018. Vol. 8, N 2. P. 138–147.
8. **Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. 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. Vol. 381, N 9872. P. 1107–1115.
9. **Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al.** Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 2423–2434.
10. **Cannon C. P. et al.** Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377, N 16. P. 1513–1524.
11. **Golwala H.B., Cannon C.P., Steg P.G. et al.** Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 14, N 39 (19). P. 1726–1735a.
12. **Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al.** ESC scientific document group. 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. Vol. 21, N 39 (16). P. 1330–1393.
13. **Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al.** RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 17, N 361 (12). P. 1139–1151.
14. **Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al.** ROCKET AF investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 8, N. 365 (10). P. 883–91.

COMBINED ANTITHROMBOTIC THERAPY IN CASE OF PLANNED PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN ACTUAL CLINICAL PRACTICE

N.Yu. Khorikova, A.Yu. Rychkov, A.V. Belokurova

*Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of RAS
625026, Tyumen, Melnikayte str., 111*

Retrospective analysis enrolled 124 patients (90 males and 34 females, mean age 67.2 ± 7.4 years) with stable coronary artery disease (CAD) and non-valvular atrial fibrillation (AF) who underwent inpatient treatment in 2016 and 2017. All patients had planned percutaneous coronary intervention (PCI) performed. As a part of combined antithrombotic therapy 104 patients received peroral anticoagulants after planned PCI. It was demonstrated that the majority of AF patients after planned PCI got triple or double antithrombotic therapy including oral anticoagulants in actual clinical practice. Significant decrease of using antiaggregants combination only in patients of this category was stated. According to clinical observation a patient with high risk of thromboembolic complications, hemorrhage, macrohematuria and planned surgical intervention due to comorbidity after PCI received double antithrombotic therapy including clopidogrel and dabigatran 110 mg twice per 24 hours. No thrombotic complications of coronary atherosclerosis, cardioembolic complications, clinically relevant bleeding were noticed in long-term postsurgical period. Modern evidential basis of advantages of double antithrombotic therapy with direct oral anticoagulants was presented. It is crucially important for patients with high risk of hemorrhagic complications.

Keywords: atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, antithrombotic therapy.

*Статья поступила 13 июля 2018 г.,
принята в печать 12 сентября 2018 г.*