

ПОАК: технологии, меняющие жизнь

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. ПОАК: технологии, меняющие жизнь. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 69–75. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200236

DOACs: life-changing technologies

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiology. Overview of symposiums. DOACs: life-changing technologies. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 69–75. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200236

Рак-ассоциированные тромбозы. Проблема и ее решение

Профессор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России **Е.П. Панченко** посвятила свой доклад актуальной проблеме – венозным тромбозам, осложняющим течение онкологических заболеваний. Венозные тромбозы – многочисленные осложнения (ВТЭО) включают в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Существует тесная связь между ВТЭО и онкологической патологией. Риск развития ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных в 4 раза выше, чем в общей популяции, а примерно у каждого десятого пациента с ВТЭО без установленных факторов риска в течение 1-го года после выявления тромбоза находят онкологическое заболевание [1, 2]. Среди причин смерти онкологических больных ТЭЛА наряду с инфекциями занимает 2-е место, уступая лишь прогрессированию онкологического заболевания [3]. По данным современного регистра венозных тромбозов Garfield, в структуре причин смерти пациентов с ВТЭО рак составляет 54,10%, опережая все остальные причины [4].

Факторы риска ВТЭО у лиц с онкологическими заболеваниями многочисленны и включают как характеристики самого пациента (пол, возраст, сопутствующая патология, врожденные тромбофилии и др.), так и факторы, связанные с опухолью (локализация, гистология, стадия рака), лечением (большая операция, госпитализация, специфическая терапия, центральный венозный катетер и др.), а также биомаркеры (высокая экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками, количество тромбоцитов $>350\ 000/\text{мм}^3$, количество лейкоцитов $>110\ 000/\text{мм}^3$, повышение Д-димера и др.).

Не все раки тромбогенны в равной степени. По данным американского ретроспективного исследования (n=63 453; период наблюдения 2004–2009 гг.), наиболее тромбогенными раками являются рак поджелудочной железы (19,2%), рак желудка (15,8%), рак легких (13,9%), рак яичников (11,0%), колоректальный рак (10,6%) и рак мочевого пузыря (8,2%) [5]. По данным регистра Garfield, пациенты с активным раком и ВТЭО чаще умирают и чаще имеют осложнения в виде больших кровотечений или рецидивов ВТЭО в сравнении с пациентами без рака или с раком в анамнезе [4].

Далее автор остановилась на особенностях лечения ТГВ/ТЭЛА у больных с активным онкозаболеванием. Метаанализ (2017 г.) клинических исследований эффективности и безопасности продленной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) vs варфарин у онкологических пациентов с ВТЭО показал, что при использовании НМГ частота рецидивов венозных тромбозов ниже при сопоставимой частоте больших кровотечений [6]. Эти данные нашли отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) от 2019 г. по диагностике и лечению ТЭЛА, где сказано, что у пациентов с ТЭЛА и активным раком НМГ (подкожно – п/к, доза в зависимости от массы тела) в первые 6 мес предпочтительнее антагонистов витамина К (АВК) [7].

В исследованиях прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), используемых для терапии венозных тромбозов, в небольших подгруппах пациентов с активным онкологическим заболеванием ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) демонстрировали эффективность и безопасность, сопоставимую с варфарином [8–10].

Недавно опубликованы результаты клинических исследований прямого сравнения ПОАК и НМГ (далтепарина) у онкологических пациентов с ТГВ/ТЭЛА: HOKUSAI-VTE Cancer (эдоксабан), SELECT-D (ривароксабан) и ADAM VTE (апиксабан). Согласно данным исследования HOKUSAI-VTE Cancer (n=1046), эдоксабан не уступал по эффективности далтепарину в снижении частоты рецидивов ВТЭО (6,5% vs 8,8% соответственно), но увеличивал частоту больших кровотечений (5,6% vs 3,2% соответственно) [11]. Аналогичные результаты получены в исследовании SELECT-D (n=406), где ривароксабан продемонстрировал эффективность, сопоставимую с далтепарином (4% vs 11% соответственно), но также увеличивал риск больших кровотечений (6% vs 4% соответственно) [12]. В обоих исследованиях, и с эдоксабаном, и с ривароксабаном, увеличение числа кровотечений происходило за счет желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). В небольшом исследовании ADAM VTE (n=287) частота рецидивов ВТЭО также была ниже в группе ПОАК апиксабан vs далтепарин (0,7% vs 6,3% соответственно), при этом, в отличие от двух предыдущих исследований, увеличения частоты больших кровотечений не наблюдалось (0% vs 1,4% соответственно) [13].

Таким образом, результаты исследований HOKUSAI-VTE Cancer [11] и SELECT-D [12] позволили в Рекомендациях ESC/ERS по лечению венозных тромбозов от 2019 г. записать, что эдоксабан и ривароксабан могут быть альтернативой НМГ (п/к, доза в зависимости от массы тела) у больных без рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В конце 2019 г. появились данные метаанализа крупных исследований апиксабана в лечении ВТЭО у больных активным раком в условиях реальной клинической практики (n=14 086) [14], которые позволяют полагать, что использование данного ПОАК действительно не вызывает увеличения больших кровотечений.

Большой интерес вызывают результаты рандомизированного открытого «не хуже» исследования CARAVAGGIO, в котором сравнивали пероральный апиксабан и п/к далтепарин при лечении ВТЭО у пациентов с активными онкологическими заболеваниями [15]. Продолжительность антикоагулянтной терапии составляла 6 мес. Антикоагулянты назначали по стандартной схеме: апиксабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 1-й недели, затем 5 мг 2 раза в сутки; далтепарин 200 МЕ/кг 1 раз в сутки в течение 1-й недели, затем 150 МЕ/кг 1 раз в сутки. Конечной точкой эффективности была частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА, конечной точкой безопасности – частота больших кровотечений по ЕМА. В группе апиксабана (n=576) одновременно ТЭЛА и ТГВ имели 52,8% пациентов, в группе далтепарина (n=579) – 57,7%, в обеих группах активный рак – при-

мерно у 97% больных. Раки верхних отделов ЖКТ наблюдались у 23 (4%) и 31 (5,4%) пациентов, принимавших апиксабан и далтепарин соответственно.

Согласно полученным данным апиксабан имеет не меньшую эффективность в сравнении с далтепарин: рецидивы ВТЭО отмечались у 32 (5,6%) больных, получавших апиксабан, и 46 (7,9%), получавших далтепарин (отношение рисков – ОР 0,63, 95% доверительный интервал – ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для «не хуже» и 0,09 – для «лучше») при сопоставимой безопасности: частота больших кровотечений в группах составляла 3,8% vs 4% соответственно [15]. Таким образом, результаты CARAVAGGIO – самого крупного на сегодняшний день исследования ПОАК в лечении ВТЭО у онкологических больных – позволяют заключить:

- пероральный апиксабан не хуже подкожных инъекций далтепарина при лечении ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями;
- в отличие от ривароксабана и апиксабана у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличения риска больших кровотечений, в том числе из ЖКТ;
- полученные данные увеличивают долю больных с рак-ассоциированным тромбозом, которые могут лечиться ПОАК, включая больных раком ЖКТ;
- есть все основания полагать, что рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению ТЭЛА (2019 г.) будут обновлены за счет добавления апиксабана в перечень ПОАК, применение которых рекомендовано при рак-ассоциированных ВТЭО.

Литература/References

1. Heit et al. 2000.
2. Timp et al. 2013.
3. Khorana AA et al. J Thromb and Haemost 2007.
4. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. Eur Heart J 2016; 37 (38): 2882–9.
5. Американское ретроспективное исследование – тромбогенность раков. [American Retrospective Study - Cancer Thrombogenicity (in Russian).]
6. Метаанализ низкомолекулярных гепаринов против варфарина. 2017. [Meta-analysis of low molecular weight heparins against warfarin. 2017 (in Russian).]
7. Рекомендации ESC/ERS. 2019. [Recommendations of ESC/ERS. 2019 (in Russian).]
8. Schulman et al. Thromb Haemost 2015; 114: 150–7.
9. Prins M et al. Lancet Haematol 2014; 1: e37–46.
10. Agnelli G et al. DOI: 10.1111/JTH13153
11. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. New Eng J Med 2017.
12. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018; 36: 2017–23.
13. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. DOI: 10.1111/JTH14662
14. Метаанализ исследований апиксабана в условиях реальной клинической практики. 2019. [A meta-analysis of apixaban studies in real clinical practice. 2019 (in Russian).]
15. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. New Eng J Med 2020; 382 (17): 1599–607.

Острый коронарный синдром и фибрилляция предсердий – лечебная дилемма

Далее слово взял доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России **Р.М. Шахнович**, который представил разбор клинического случая острого коронарного синдрома (ОКС) у тяжелого полиморбидного пациента.

Автор сфокусировал внимание на тройной (многокомпонентной) антитромботической терапии (АТ), применяемой в тех случаях, когда пациент нуждается в приеме как дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота – АСК, блокатор P2Y₁₂-рецепторов), так и антикоагулянтов (ПОАК). Такая терапия является сложной, компромиссной, поскольку она, с одной стороны, необходима некоторым категориям пациентов, а с другой – резко повышает риск развития кровотечений.

Особые вопросы, которые приходится решать при назначении многокомпонентной АТ:

1. ПОАК или АВК, какой ПОАК предпочтительнее?
2. Нужна ли АСК в составе многокомпонентной антитромботической терапии?
3. Продолжительность тройной АТ (ТАТ)/двойной АТ (ДАТ).

Далее представлен клинический случай больной Г., 77 лет, которую доставила бригада скорой медицинской помощи 27.12.2015 с жалобами на интенсивную боль за грудиной, не купирующуюся нитроглицерином и наркотическими анальгетиками, и выраженную одышку. На догоспитальном этапе пациентка получила АСК 300 мг, клопидогрел 300 мг. В анамнезе: стенокардия с 2001 г., последний год – тяжелая стенокардия, IV функциональный класс, появились признаки сердечной недостаточности – СН (одышка, отеки голеней). Терапия неполноценная. В течение 10 лет – сахарный диабет (СД), принимала различные пероральные препараты, уровень глюкозы контролировала редко, диета нестрогая. На ЭКГ, зарегистрированной

скорой медицинской помощью, фибрилляция предсердий (ФП) и признаки тяжелой ишемии (депрессия сегмента ST во всех отведениях, элевация сегмента ST в aVR-отведении). При первичном физикальном обследовании выявлены тахикардия (110 уд/мин), тахипноэ (35 в минуту), вынужденное положение (ортопноэ), хрипы над всей поверхностью легких, сатурация O₂ – 88%, т.е. все признаки острой левожелудочковой недостаточности, отека легких. На экстренно выполненной эхокардиографии (ЭхоКГ) обращают на себя внимание расширение левого предсердия (4,9 см), резкое снижение фракции выброса (ФВ) – 35%, диффузное снижение локальной сократимости (признак ишемической кардиопатии) и признаки выраженной легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА 60 мм рт. ст.); другими словами, налицо признаки декомпенсации сердечной деятельности. Лабораторное исследование показало: повышение уровня высокочувствительного тропонина I – 5,82 нг/мл (норма <0,028 нг/мл), что подтверждает диагноз инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, выраженная гипергликемия – 15,3 ммоль/л, что свидетельствует о декомпенсации СД, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 34 мл/мин (признак почечной недостаточности) и высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – 4,4 ммоль/л. Начата интенсивная терапия с целью купирования отека легких, которая включала:

- масочное дыхание кислородом;
- морфина гидрохлорид – 1 мг внутривенно;
- лазикс 80 мг внутривенно;
- инфузия нитроглицерина.

По шкале GRACE (оценка риска ишемических событий и смерти) госпитальный риск смерти у пациентки составлял 21%, через 6 мес – 44%, т.е. она относилась к группе очень высокого риска – 181 балл. По шкале оценки риска кровотечения в период госпитализации CRUSADE пациентка также име-

ла очень высокий (>50 баллов) риск крупного кровотечения – 59 баллов.

Поскольку у больной имеется персистирующая мерцательная аритмия, в перспективе она будет нуждаться в приеме антикоагулянтов. Риск инсульта по шкале CHA2DS2-VASc у пациентки очень высокий – 7 баллов, при том что показанием к назначению антикоагулянтов у женщин является риск тромбэмболических осложнений – ≥ 2 балла.

Какой должна быть стратегия ведения пациента с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в соответствии с первоначальной стратификацией риска? В случае высокого риска, если:

- диагноз ОКСбпST установлен на основании определения кардиальных тропонинов;
- есть динамические изменения сегмента ST-T;
- оценка риска по шкале GRACE > 140 баллов, – то, согласно европейским рекомендациям по лечению пациентов с ОКСбпST [1], необходима инвазивная стратегия, в течение 1-х суток следует выполнить коронарную ангиографию.

У пациентки Г. коронарная ангиография, выполненная в 1-е сутки после поступления в стационар, показала стеноз ствола левой коронарной артерии с переходом на устье и переднюю межжелудочковую огибающую артерию и в целом диффузные изменения коронарных артерий, что характерно для больных СД. Таким образом, у пациентки имелись абсолютные показания к проведению аортокоронарного шунтирования (АКШ), однако тяжесть состояния (прежде всего декомпенсированная СН) не позволяла выполнить операцию экстренно (в ближайшие часы или дни).

Пациентке назначена антикоагулянтная терапия – фондапаринукс (2,5 мг в день п/к), который является препаратом выбора у больных с ОКСбпST (класс I, уровень B). В качестве антиагрегантной терапии использовали АСК 75 мг/сут и клопидогрел 75 мг 2 раза в сутки. Также пациентка получала мощную поддерживающую терапию, включавшую кардиальные, антисклеротические, мочегонные, сахароснижающие препараты. Благодаря проводимому лечению явления отека легких купировали, в течение нескольких дней признаки СН регрессировали. В то же время ангинозные приступы повторялись ежедневно, сопровождалась ишемическими изменениями на ЭКГ. Уровень глюкозы через 1 нед снизился до 6–10 ммоль/л. Проводилась подготовка к операции АКШ.

Пациентке поставлен диагноз: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST переднебоковой локализации. Атеросклероз коронарных артерий. Гипертоническая болезнь 3-й ст., высокого риска. Персистирующая форма мерцательной аритмии. Кроме того, у пациентки присутствовала многочисленная коморбидная патология (атеросклероз другой локализации, хронические заболевания легких, хроническая почечная недостаточность, декомпенсированный СД, аутоиммунный тиреоидит).

После окончания 8-дневного курса фондапаринукса встал вопрос о выборе перорального антикоагулянта, для решения требовалось учесть индивидуальные особенности данной пациентки.

Первый вопрос: ПОАК или АВК? Исследования III фазы по сравнению ПОАК с варфарином в подгруппе пожилых (≥ 75 лет) пациентов показали, что и по профилактике инсульта/системных эмболий (ОР 0,78, 95% ДИ 0,68–0,88), и по безопасности – риску больших кровотечений (ОР 0,93, 95% ДИ 0,74–1,17) ПОАК имеют преимущества над АВК [2]. Поскольку возраст пациентки Г. составляет 77 лет, в ее случае однозначно следует предпочесть ПОАК.

Вторая особенность нашей пациентки – исходная консервативная стратегия лечения. На сегодня существует только одно исследование ПОАК vs АВК у пациентов с ОКС, где была подгруппа, получавшая консервативное лечение (n=1097), – это исследование AUGUSTUS [3], в котором использовали апиксабан. Показана большая безопасность (меньший риск кровотечений) апиксабана в сравнении с варфарином в подгруппе ОКС на консервативном лечении ($p < 0,001$). Поэтому с

позиций доказательной медицины пациентке Г. следует назначить апиксабан.

Тем не менее представляют интерес исследования III фазы различных ПОАК у пациентов с ФП с учетом субанализов популяции пожилых (≥ 75 лет). Доля пожилых пациентов в этих исследованиях составляла 31–44% [4–8]. Хотя прямых сравнительных исследований ПОАК не проводилось, ни дабигатран (RE-LY) [7], ни ривароксабан (ROCKET AF) [8] не показали преимуществ по безопасности (риск больших кровотечений) в подгруппах пожилых пациентов с ФП в сравнении с варфарином; и только при лечении апиксабаном (ARISTOTLE) [4] отмечали меньшую частоту больших кровотечений по сравнению с варфарином как у больных в возрасте 65–75 лет (ОР 0,71, 95% ДИ 0,56–0,89), так и у пожилых (≥ 75 лет) пациентов (ОР 0,64, 95% ДИ 0,52–0,59). Также есть данные крупного исследования в условиях реальной практики (n=76 940), которые показывают преимущество апиксабана над варфарином по эффективности (профилактика инсультов/системных эмболий) и безопасности (риск больших кровотечений) в зависимости от возраста пациентов с неклапанной ФП [9].

Результаты всех этих исследований легли в основу Согласительных рекомендаций по выбору перорального антикоагулянта для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов [10]:

- Первый выбор. У пациентов старше 75 лет – апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при 3 критериях из 2: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 лет, креатинин сыворотки – $\text{KC} \geq 1,5$ мг/дл).
- Второй выбор. Дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день, эдоксабан 60 мг 1 раз в день.

Еще одна особенность пациентки Г. – наличие хронической болезни почек (ХБП). В субанализе рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) ARISTOTLE апиксабан (Эликвис) показал лучшую безопасность у больных с ФП и ХБП (СКФ ≤ 50 мл/мин) в сравнении с варфарином: частота больших кровотечений в группе апиксабана в 2 раза ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,50, 95% ДИ 0,38–0,66) [11]. Такие данные не показаны для пациентов с ХБП в субанализах РКИ других ПОАК – ни дабигатрана [12], ни ривароксабана [13].

На основании результатов этих исследований Согласительные рекомендации по выбору перорального антикоагулянта для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов предлагают [10]:

- Первый выбор. Пациенты с ФП и стабильной III стадией ХБП (СКФ 30–49 мл/мин) могут лечиться апиксабаном в полной дозе – 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при 3 критериях из 2: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 лет, $\text{KC} \geq 1,5$ мг/дл), ривароксабан 15 мг 1 раз в день, эдоксабан 30 мг 1 раз в день.
- Второй выбор. Дабигатран 110 мг 2 раза в день.
- Не рекомендовано. Дабигатран 150 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день.

При выборе ПОАК у пациентки Г. следует учитывать еще одну особенность – наличие СД. В исследованиях ПОАК III фазы от 23 до 40% пациентов с ФП страдали СД [14–16], что отражает распространенность СД у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. В субанализе РКИ ARISTOTLE у больных с ФП и СД апиксабан значительно превосходил варфарин по эффективности (частота инсультов/системной эмболии) – ОР 0,746, 95% ДИ 0,529–1,053, и безопасности (частота внутримозгового кровоизлияния) – ОР 0,827, 95% ДИ 0,672–1,017 [14]. Следует также отметить, что ни в одном субанализе РКИ ПОАК у пациентов с СД не показано преимущества ПОАК по частоте крупных кровотечений в сравнении с варфарином [14–16].

Таким образом, с учетом всех особенностей пациентки Г. препаратом выбора является апиксабан (см. таблицу).

Далее автор остановился на Евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST от 2019 г. [17]. В этих рекомендациях апиксабан

выведен на более высокую позицию (класс IIa, уровень B), основанием для этого послужили результаты исследования AUGUSTUS [3], показавшего, что апиксабан безопаснее варфарина в составе ДАТ и ТАТ при сходной с варфарином частоте коронарных осложнений. Важно подчеркнуть, что из всех ПОАК только апиксабан изучен в составе ТАТ. В исследовании AUGUSTUS включали больных, как подвергнутых коронарному стентированию, так и при неинвазивном лечении ОКС. У больных с ФП следует использовать стандартные критерии для снижения дозы.

С учетом всего изложенного пациентке Г. назначен апиксабан в полной дозе. Следующий вопрос, который предстояло решить, – нужна ли АСК в составе многокомпонентной АТ у этой больной?

Согласно Евразийским клиническим рекомендациям (2019 г.) [17], при выборе стратегии консервативной терапии или АКШ следует применять только ДАТ (ОАК + клопидогрел). В случае планирования чрескожного вмешательства допускается ТАТ (ОАК + клопидогрел + АСК) в течение 1–6 мес. Однако при высоком риске кровотечений у этой категории больных следует выбирать ДАТ. Исходя из сказанного пациентка Г. не нуждается в АСК, и ей спустя 8 дней после отмены фондапаринукса назначена ДАТ (апиксабан 5 мг 2 раза в сутки + клопидогрел 75 мг 2 раза).

Поскольку пациентке Г. планировалось оперативное вмешательство, за 7 дней до операции отменен клопидогрел, назначена АСК. Назначение АСК сделано в соответствии с рекомендациями ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда (2018 г.) [18] ввиду высокого риска периперационных инфарктов.

Апиксабан отменен за 2 сут до хирургического вмешательства в соответствии с рекомендациями Практического руководства Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по использованию оральных антикоагулянтов – не-АВК у пациентов с ФП от 2018 г. [19], которые учитывают функцию почек. Ввиду высокососудистого риска пациентке назначена инфузия НМГ.

Операция АКШ больной Г. проведена через 3 нед после госпитализации. Прием апиксабана возобновлен через 3 сут после операции в соответствии с рекомендациями EHRA по использованию НОАК у пациентов с ФП (2018 г.) [19], и еще через несколько дней вернули клопидогрел.

Через 1 нед после АКШ по данным ЭхоКГ у пациентки значительно увеличилась ФВ (47%), уменьшились признаки легочной гипертензии (СДЛА 40 мм рт. ст.).

Лекарственная терапия на момент выписки включала апиксабан 5 мг 2 раза в сутки + клопидогрел 75 мг 2 раза + поддерживающая кардиальная терапия.

Через 7 мес после АКШ наблюдали дальнейшее улучшение по данным ЭхоКГ: ФВ 50%, СДЛА 30 мм рт. ст.

Таким образом, на примере данного клинического случая можно заключить, что у пациентов с высоким риском одновременно как тромботических осложнений, так и кровотечений необходимо, выбрав наиболее безопасную схему, нацеливаться на профилактику в первую очередь тромботических осложнений, не забывая при этом о риске кровотечений.

Выбор ПОАК у пациентки Г.
Selection of DOAC in patient G.

	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран
Начальная консервативная стратегия	+	-	-
Пожилой возраст	+	-	-
Почечная недостаточность	+	-	-
СД	=	=	=

Литература/References

1. Рекомендации ESC по лечению пациентов с ОКСб/СТ. Рос. кардиологический журн. 2016; 131 (3). [Rekomendatsii ESC po lecheniiu patsientov s OKSb/ST. Ros. kardiologicheskii zhurn. 2016; 131 (3) (in Russian).]
2. Объединенные данные исследований III фазы по сравнению ПОАК с варфарином в подгруппе пожилых. [Combined data from phase III studies comparing POAA with warfarin in the elderly subgroup (in Russian).]
3. Исследование AUGUSTUS. [Research AUGUSTUS (in Russian).]
4. Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014; 35:1864–72.
5. Исследование AVERROES. [Research AVERROES (in Russian).]
6. Исследование ENGAGE. [Research ENGAGE (in Russian).]
7. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011; 123 (21): 2363–72.
8. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation 2014; 130 (2): 138–46.
9. Li X. Крупное исследование аликсана против варфарина в условиях реальной практики. [Li X. A large study of apixaban against warfarin in real practice (in Russian).]
10. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. Eur Heart J 2017; 38 (12): 860–8.
11. Субанализ ARISTOTLE при хронической почечной недостаточности. [Sub-analysis of ARISTOTLE in chronic renal failure (in Russian).]
12. Субанализ RE-LY при хронической почечной недостаточности. [Sub-analysis of RE-LY in chronic renal failure (in Russian).]
13. Субанализ ROCKET AF при хронической почечной недостаточности. [Sub-analysis of ROCKET AF in chronic renal failure (in Russian).]
14. Субанализ ARISTOTLE при сахарном диабете. [Sub-analysis of ARISTOTLE in diabetes (in Russian).]
15. Субанализ RE-LY при сахарном диабете. [Sub-analysis of RE-LY in diabetes (in Russian).]
16. Субанализ ROCKET AF при сахарном диабете. [Sub-analysis of ROCKET AF in diabetes (in Russian).]
17. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST. 2019. [Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ACS with ST segment elevation. 2019 (in Russian).]
18. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда. Eur Heart J 2019; 49: 87–165. [ESC/EACTS Recommendations for Myocardial Revascularization. Eur Heart J 2019; 49: 87–165 (in Russian).]
19. Практическое руководство Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по использованию оральных антикоагулянтов – не-АВК у пациентов с ФП. 2018. [Practical guidance of the European Heart Rhythm Association (EHRA) on the use of oral anticoagulants – non-AVK in patients with AF. 2018 (in Russian).]

Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: опасная парочка

В начале своего выступления **Ф.Т. Агеев** отметил, что как руководитель амбулаторно-поликлинического подразделения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова часто имеет дело с пациентами с ФП и признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) и считает такое сочетание довольно опасным. Среди причин, по которым умирают больные с ХСН, аритмии, особенно ФП, и тромбоэмболии занимают лидирующие позиции.

Патогенез образования тромбов у пациентов с ХСН включает несколько хорошо известных факторов:

- нарушение кровотока (снижение сократимости, аневризма левого желудочка – ЛЖ, низкий сердечный выброс);
- повреждение сосудистой стенки (дисфункция эндотелия, ремоделирование стенки сосуда);
- изменение состава крови (нарушение свертываемости, тромбоцитопатия, нарушение реологических свойств, активация нейрогуморальных систем).

У пациентов с ФП и СН наблюдается очень высокий риск развития инсультов и системных эмболий (СЭ), что подтверждается данными исследования ARISTOTLE, где отмечена прямая зависимость между показателем миокардиального стресса NT-proBNP и баллом риска тромбоэмболии по шкале CHA2DS2VASc [1].

В этой связи очевидна необходимость использования у таких больных антикоагулянтов в соответствии с риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что отражено в рекомендациях ESC/EACTS по лечению ФП (2016 г.) [2]. Антикоагулянтная терапия является компонентом комплексного лечения пациентов с ФП и СН, которое определяется в зависимости от острого или хронического течения и может включать также кардиоверсию при гемодинамической нестабильности, нормализацию баланса жидкости диуретиками, контроль ритма, блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при низкой фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) и другие методы [2].

В российских Клинических рекомендациях ОССН-РКО-РНМОТ по диагностике, профилактике и лечению СН (2018 г.) написано, что у больных с ХСН и неклапанной ФП, которым

показана антикоагулянтная терапия, следует предпочесть назначение НОАК (апиксaban, дабигатран, ривароксaban) перед варфарином, учитывая большее снижение риска смерти и тромбоэмболических осложнений при одновременном снижении риска кровотечений (1 А) [3]. Тут же отмечается, что в настоящее время нет исследований, в которых бы НОАК сравнивались напрямую друг с другом, – суждение об их эффективности и безопасности основывается на результатах сопоставления с варфарином в клинических исследованиях, выполненных для каждого из них.

Какой ПОАК предпочесть?

В исследовании RE-LY, где каждый 3-й больной имел признаки СН, дабигатран в дозе 110 мг не уступал, а в дозе 150 мг превосходил по эффективности (профилактика ОНМК/СЭ) варфарин, однако ни в одной из доз не продемонстрировал достоверного снижения общей смертности [4].

В исследовании ROCKET AF больные с СН составляли 63%, ривароксaban также не уступал по эффективности варфарину при равной безопасности, при этом достоверного снижения общей смертности тоже не наблюдалось [5].

И именно в исследовании ARISTOTLE, где также участвовали пациенты с СН или ФВЛЖ ≤ 40%, апиксaban не только превосходил варфарин по эффективности в профилактике ишемических событий (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,95, $p < 0,001$ для не меньшей эффективности, $p = 0,01$ для большей эффективности), но и достоверно снижал показатель общей смертности [1].

Таким образом, апиксaban оказался единственным антикоагулянтом, который показал превосходство над варфарином по всем трем ключевым показателям: снижение риска инсульта/СЭ (на 21%, $p = 0,01$), уменьшение риска больших кровотечений (на 31%, $p < 0,001$) и снижение общей смертности (на 11%, $p = 0,047$) [1].

Эти данные нашли отражение в Согласительных рекомендациях по выбору перорального антикоагулянта для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов [6].

Желудочно-кишечная безопасность:

- Первый выбор. У пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) могут быть использованы апиксабан 5 мг 2 раза в день или дабигатран 110 мг 2 раза в день.
- Второй выбор. Дабигатран 150 мг 2 раза в день, эдоксабан 60 мг 1 раз в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день.

Пожилые пациенты:

- Первый выбор. У пациентов старше 75 лет апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при 3 критериях из 2: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, КС $\geq 1,5$ мг/дл).
- Второй выбор. Дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день, эдоксабан 60 мг 1 раз в день.

Преимущество апиксабана перед другими ПОАК у пациентов с ФП и ХСН подтверждено результатами оценки всех имеющихся на сегодня пероральных антикоагулянтов по системе FORTA (Fit for The Aged), согласно которой только апиксабан имеет самый высокий класс А (обязательный/рекомендуемый препарат с доказанным преимуществом при оценке соотношения эффективность/безопасность у пожилых пациентов при данном показании), в то время как все остальные ПОАК и варфарин принадлежат к классу В (препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности) [7].

В исследовании эффективности и безопасности ПОАК в реальной практике (ARISTOPHANES) апиксабан превосходил препараты сравнения дабигатран ($n=37\ 314$ в каждой когорте) и ривароксабан ($n=107\ 236$ в каждой когорте) как по эффективности (частота инсультов/СЭ), так и по безопасности (частота больших кровотечений) [8].

В недавнем исследовании, проведенном в США, при оценке сравнительных рисков инсульта, кровотечений и смерти на

фоне антикоагулянтной терапии у пожилых (≥ 65 лет) больных с неклапанной ФП, имеющих страховку, показано, что апиксабан превосходит ривароксабан по безопасности (показатель смертности, частота больших внутричерепных кровотечений) [9].

Аналогичные результаты получены еще в одном исследовании, проведенном в 2019 г. в большой когорте пожилых больных с ФП и ХСН, в котором также продемонстрировано преимущество апиксабана над ривароксабаном в профилактике массивных кровотечений и МАСЕ (инфаркта миокарда, обшей смертности) [10].

Эти данные совпали с результатами самого свежего (март 2020 г.) когортного исследования по сравнению апиксабана и ривароксабана у пациентов с ФП в рутинной практике, показавшего, что в обычной практике взрослые пациенты с ФП, которым прописан апиксабан ($n=59\ 172$), имели меньшую частоту ОНМК и ТЭЛА, а также кровотечений по сравнению с пациентами, которым прописан ривароксабан ($n=40\ 706$) [11].

Таким образом, существует убедительная доказательная база преимуществ апиксабана над другими ПОАК у пациентов с ФП и ХСН.

В заключение автор привел собственные данные, демонстрирующие, что на сегодня у пациентов с ФП и ХСН в структуре назначений антикоагулянтов и антиагрегантов ПОАК и варфарин, к сожалению, не самые назначаемые препараты, в то время как лидирующие позиции занимает АСК (иногда АСК + клопидогрел), несмотря на то что АСК не решает поставленных задач. В результате подобного непрофессионализма медработников, как отметил новый глава Минздрава России Михаил Мурашко, каждый год почти 70 тыс. пациентов получают серьезные осложнения, которых можно было бы избежать.

Литература/References

1. Исследование ARISTOTLE. [Research ARISTOTLE (in Russian).]
2. Рекомендации ESC/EACTS по лечению ФП. 2016. [ESC/EACTS recommendations for the treatment of AF. 2016 (in Russian).]
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (56). [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. Klinicheskie rekomendatsii OSSH-RKO-RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompensovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (56) (in Russian).]
4. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.
5. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR et al. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. J Am Heart Assoc 2016; 5 (3): e002197.
6. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. Eur Heart J 2017; 38 (12): 860–8.
7. Wehling M, Collins R, Gil VM et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people: results of an evidence-based review and international consensus validation process (OAC-FORTA 2016). Drugs Aging 2017; 34 (7): 499–507.
8. Исследование ARISTOPHANES. [Research ARISTOPHANES (in Russian).]
9. Graham DJ, Baro E, Zhang R et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. Am J Med 2019; 132 (5): 596–604.
10. Amin A, Reeves ABG, Li X et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older adults with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. PLoS ONE 2019; 14 (3): e0213614.
11. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: A cohort study. Ann Int Med 2020; 172 (7): 463–73.
12. Поляков Д.С., Фомин И.В., Вилкулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Сердечная недостаточность. 2016; 17 (6): 299–305. [Poliakov D.S., Fomin I.V., Vilkulova F.Yu. et al. Epidemiologicheskaya programma EPOKHA-KHSN: dekompenzatsiya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v real'noi klinicheskoi praktike (EPOKHA-D-KHSN). Serdechnaya nedostatochnost'. 2016; 17 (6): 299–305 (in Russian).]

Баланс эффективности и безопасности: уроки контролируемых исследований и реальной клинической практики

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук **А.Л. Комаров** начал свое выступление с анализа выживаемости и причин смерти больных с ФП по данным исследования ROCKET AF, в котором много тяжелых коморбидных больных, отметив высокий уровень смертности в данной категории пациентов (умер почти каждый десятый в течение 2-летнего периода наблюдения за выживаемостью) [1]. При

этом шанс умереть от кровотечения у этих больных был существенно выше, чем шанс умереть от инсульта (8,6% vs 6% соответственно).

Согласно регистру Garfield, частота смертельных исходов больных с ФП в реальной практике ($n=17\ 162$, наблюдение 2 года) составила 6,9%, при этом наибольшая частота смертей наблюдалась на старте (1–4 мес) антитромботической терапии [2]. Отмечается, что в этот период частота крупных и кли-

нически значимых кровотечений превышала частоту ишемических инсультов (ИИ)/тромбозов (ТЭ). На основании сказанного можно заключить, что прогноз жизни у больных, длительно получающих антикоагулянтную терапию, в основном, если не в первую очередь, определяется развитием кровотечений.

Результаты РКИ показали, что снижения частоты крупных кровотечений удастся достичь при использовании дабигатрана в низкой дозе (110 мг) и апиксабана.

По данным исследования ARISTOTLE, источником большей части (31%) крупных кровотечений являются верхние и нижние отделы ЖКТ [3]. Второй важный вывод этого исследования: факторы риска крупных кровотечений были стандартными и включали пожилой возраст, анамнез кровотечений, ХБП, низкую массу тела, диабет. И, наконец, главный практический вывод заключается в том, что смертность после эпизода крупного кровотечения довольно высокая, не менее 1%. При этом смертность в течение ближайших 30 дней у больных, перенесших кровотечение на фоне лечения апиксабаном, была в 2 раза ниже, чем на фоне лечения варфарином: 2,13% vs 3,09% (ОР 0,96, 95% ДИ 0,60–0,80, $p < 0,001$).

Одним из основных факторов риска крупных кровотечений у больных с ФП является снижение функции почек. Достоинство апиксабана – самый низкий клиренс препарата через почки в сравнении с другими ПОАК – 27% vs 80% у дабигатрана, 50% у эдоксабана и 35% у ривароксабана [4].

В ретроспективном субанализе РКИ ARISTOTLE у больных с тяжелой ХБП (клиренс креатинина 25–30 мл/мин) частота кровотечений в группе апиксабана была существенно ниже, чем в группе варфарина, также наблюдалась тенденция к снижению всех ишемических событий (ИИ/ТЭ) на фоне терапии апиксабан vs варфарин [5]. Важно отметить, что эффекты доз апиксабана 2,5 и 5,0 одинаковы (модификации доз только на основании ХБП не было).

Общезвестно, что функция почек зависит от возраста. Анализ ПОАК в сравнении с АВК в подгруппах больных с ФП старше и моложе 75 лет показал, что на фоне высокой дозы дабигатрана риск больших кровотечений у пациентов старше 75 лет значительно увеличивался, в то время как на фоне лечения апиксабаном он снижался по мере увеличения возраста больных [6].

В реальной клинической практике (ARISTOPHANES) в подгруппе пожилых (≥ 80 лет) пациентов эффекты апиксабан vs варфарин аналогичны таковым в исследовании ARISTOTLE – меньше ИИ/ТЭ и меньше больших кровотечений [7].

Затем докладчик перешел к проблеме ЖКК у больных, получающих антитромботическую терапию, отметив, что пожилой возраст и ЖКК в анамнезе имеют очень важное прогностическое значение в отношении вероятности развития крупного ЖКК [8]. В ретроспективном анализе ЖКК у больных, по-

лучавших ОАК, в исследовании ARISTOTLE, среди факторов риска помимо традиционных (ИИ, СД, ХБП, ишемическая болезнь сердца и др.) упоминается также распространенность атеротромботического процесса [9]. Отмечается, что смертность среди больных, получавших антитромботическую терапию в течение ближайших 30 дней после крупного ЖКК, была высокой – примерно 9% (АВК = апиксабан). При этом не обнаружено никаких доказательств того, что лечебный эффект (апиксабан vs варфарин) зависел от анамнеза ЖКК. Другими словами, даже у больных, которые в прошлом перенесли ЖКК, апиксабан безопаснее (частота всех крупных кровотечений) АВК. Данный вывод подтвержден результатами реальной клинической практики (база данных MEDICARE, 754 тыс. человек-лет), показавшими, что частота случаев госпитализации по поводу ЖКК у больных, принимавших апиксабан, значительно ниже в сравнении с другими ПОАК и варфарином [10].

Еще один практический вывод, который вытекает из результатов данных исследований и отражен в рекомендациях EHRA (2018 г.): в случае возобновления приема ОАК после ЖКК (через 4–7 дней) у пациентов в возрасте 75 лет и старше препаратами первого выбора не могут быть дабигатран, ривароксабан и эдоксабан в высокой дозе [4]. Вывод напрашивается сам собой – это может быть только апиксабан.

Автор также напомнил слушателям, что не существует безопасного антитромботического препарата, а старт антикоагулянтной терапии – «стресс-тест», выявляющий скрытые источники кровопотери. Самым опасным периодом в этом плане считают первые полгода от начала терапии, что требует активного наблюдения за больными (как минимум анализ кала на скрытую кровь, оптимально – эзофагогастродуоденоскопия).

В конце выступления докладчик остановился на проблеме некрупных кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию. В исследовании ARISTOTLE (апиксабан vs варфарин) показано, что накопительная частота некрупных кровотечений неуклонно идет вверх (нет плато), но на фоне терапии апиксабаном таких кровотечений на 30% меньше в сравнении с варфарином [11]. В результате вероятность изменения или прекращения антитромботической терапии на АВК выше, чем на апиксабана. В то же время, по данным исследования ARISTOTLE, некрупные кровотечения увеличивали вероятность всех неблагоприятных исходов (смерть от любых причин, ИИ, крупное кровотечение, внутричерепное кровотечение), что могло быть следствием низкой приверженности лечению.

Возникает вопрос: можно ли повлиять на все негативные исходы при терапии с использованием ПОАК? Из существующих на сегодня ПОАК такая возможность показана только для апиксабана (в сравнении с варфарином) [12].

Литература/References

- Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR et al. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J Am Heart Association* 2016; 5 (3): e002197.
- Bassand JP, Accetta G, Camm AJ et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2882–9.
- Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin. *J Am College Cardiol* 2014; 63 (20): 2141–7.
- Рекомендации EHRA. 2018. [EHRA recommendations. 2018 (in Russian).]
- Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020; 141 (17): 1384–92.
- Stacy ZA, Richter SK. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: treatment outcomes and dosing in special populations. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018; 12 (9): 247–62.
- Deitelzwei S, Keshishian A, Li X et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc* 2019. DOI: 10.1111/jgs.15956
- Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz104
- Garcia DA, Fisher DA, Mulder H et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* 2019. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.10.013
- Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018; 320 (21): 2221. DOI: 10.1001/jama.2018.17242
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2016; 103 (8): 623–8.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44. DOI: 10.1161/strokeaha.118.020232

Симпозиум при поддержке компании «Пфайзер».
Symposium sponsored by “Pfizer”.