К ВОПРОСУ ОБ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Совсем немного времени прошло с тех пор, как в 75-м номере журнала «Вестник аритмологии» была опубликована лекция «Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий». Однако представления о профилактике тромбоемболий меняются настолько быстро, что спустя всего полгода появилась необходимость дополнить ее небольшим комментарием, отражающим новости последних месяцев.

Так, в марте 2014 г. появились новые рекомендации АНА/ACC/HRS по лечению фибрилляции предсердий (ФП). Они содержат весьма важные для нас изменения и касаются дополнительных возможностей антикоагулянтной терапии при восстановлении синусового ритма у больных с ФП. В частности, новые пероральные антикоагулянты (ПА) предложено использовать для профилактики тромбоемболий при восстановлении синусового ритма у больных с ФП продолжительностью менее 48 часов (класс рекомендаций I). Дело в том, что правило, в соответствии с которым кардиоверсия должна обязательно предваряться внутривенным введением гепарина, не выполняется почти никогда, причем не только на догоспитальном этапе, но и в условиях стационара. Варфарин с этой целью не может быть использован в силу очевидных особенностей его фармакодинамики. Зато максимум действия новых ПА наступает, как известно, через 1/2 - 4 часа, что позволило рекомендовать их прием перед кардиоверсией или сразу после при высоком риске развития инсульта (CHA₂DS₂-VASc $\geq$ 2). Могут применяться новые ПА и при восстановлении синусового ритма у пациентов с низким риском развития инсульта (класс рекомендаций IIb).

Еще более важными представляются изменения, касающиеся ФП продолжительностью $\geq$ 48 часов (или неизвестной давности). Как известно, в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями таким пациентам проведение кардиоверсии возможно на фоне не менее чем трехнедельного приема либо варфарина, либо дабигатрана этексилата. В соответствии с американскими рекомендациями теперь допустим такой же трехнедельный прием прямых ингибиторов Ха фактора ривароксабана и апиксабана (класс рекомендаций IIa). Очевидно при этом, что электрическая или фармакологическая кардиоверсия в более ранние сроки по-прежнему возможна при отсутствии тромбов в ушке левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии.

Дополнительные доказательства эффективности и безопасности ингибиторов Ха фактора для профилактики тромбоемболий при кардиоверсии у больных с продолжительностью ФП $\geq$ 48 часов были получены в исследовании «X-VerT» (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion). Его результаты © Ю.В.Шубик

были впервые доложены на недавно завершившемся в Барселоне Европейском конгрессе кардиологов.

В этом исследовании пациенты с ФП длительностью более 48 часов или неизвестной давности были рандомизированы в группы ривароксабана или антагонистов витамина К (АВК) в соотношении 2:1. Изучались две стратегии кардиоверсии: ранняя и отсроченная. В группе ранней кардиоверсии терапию ривароксабаном (20 мг один раз в день или 15 мг при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) или гепарином/АВК (МНО 2,0-3,0) начинали за 1-5 дней до процедуры. Во второй группе больные получали ривароксабан или АВК в течение 21-56 дней до попытки восстановления синусового ритма. При выборе стратегии ранней кардиоверсии рекомендовалось провести чреспищеводную эхокардиографию для исключения тромба в левом предсердии, хотя это и не было обязательным при наличии данных об адекватной антикоагулянтной терапии в предшествующие 3 недели до рандомизации. После кардиоверсии терапию ПА продолжали в течение 6 недель, а затем наблюдали больных еще 30 дней. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота инсульта, транзиторных ишемических атак, системных эмболий, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин. Первичной конечной точкой безопасности, как обычно, «большие» кровотечения. Всего в 141 центре (16 стран мира) было рандомизировано 1504 пациента, из которых 1002 получали ривароксабан, 502 - АВК. Из них 872 (58%) были распределены в группу ранней кардиоверсии.

Результаты исследования оказались следующими. События первичной конечной точки эффективности были зафиксированы в целом в 0,68% случаев. Кумулятивный риск для первичной конечной точки эффективности составил 0,51% для получавших ривароксабан и 1,02% - для пациентов, которым были назначены АВК (отношение рисков 0,50). В группе ранней кардиоверсии первичная конечная точка эффективности была зарегистрирована у 0,71%; получавших ривароксабан и у 1,08% больных, которым были назначены АВК, в то время как в группе отсроченной кардиоверсии - у 0,24% и 0,93% пациентов в группах ривароксабана и АВК соответственно. «Большие» кровотечения случились у 0,61% пациентов, получавших ривароксабан и у 0,80% - АВК (отношение рисков 0,76), кровотечения со смертельным исходом - соответственно в 0,1% и 0,4% случаев. Среди пациентов, которым была определена стратегия ранней кардиоверсии, «большие» кровотечения были зарегистрированы у 0,5% пациентов в группе ривароксабана и у 1,1% - в группе АВК. Таким образом, ривароксабан оказался эффективной и безопасной альтернативой АВК при проведении плановой кардиоверсии. Особо хотелось бы отметить открывающиеся возможности восстановления синусового ритма в более короткие сроки.

Одной из наиболее сложных задач при лечении больных с ФП является выбор АТТ при остром ко-

ронарном синдроме (ОКС) и реваскуляризации (особенно при стентировании). Как известно, назначение тройной АТТ сопровождается существенным увеличением риска кровотечений. В новых рекомендациях АНА/ACC/HRS по лечению ФП впервые обозначена «легитимная» возможность использования после реваскуляризации у пациентов с количеством баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2 двойной АТТ с использованием вместе с ПА клопидогрела без аспирина.

В опубликованном в августе 2014 г. Консенсусе по АТТ у пациентов с ФП и ОКС и/или подвергающихся чрескожному коронарному или клапанному вмешательству (рабочая группа по тромбозам ESC, EHRA, EAPCI, ACCA при поддержке HRS и APHRS) эти вопросы рассмотрены весьма подробно. Так, в частности, определено, что АТТ при лечении АВК можно считать адекватной, если время нахождения в терапевтическом диапазоне превышает 70%, причем при комбинации АВК с клопидогрелом и/или низкой дозой аспирина целевое МНО должно быть 2,0-2,5. При использовании новых АК в комбинации с антиагрегантами необходимо использовать меньшие дозы препаратов (ривароксабан 15 мг 1 раз в день, дабигатран 110 мг 2 раза в день или апиксабан 2,5 мг 2 раза в день). При назначении двойной АТТ клопидогрел в дозе 75 мг в сутки имеет преимущество перед ацетилсалициловой кислотой, а тикагрелор и прасугрел, за исключением редких случаев (тромбоз стента на фоне терапии клопидогрелом, аспирином и ПА), по-прежнему не рекомендованы в составе двойной или тройной терапии. У пациентов с низким риском кровотечений (HAS-BLED ≤ 2) стенты с лекарственным покрытием нового поколения являются предпочтительными по сравнению с голометаллическими стентами.

В целом представления о стратегии АТТ у пациентов с ФП после планового или ургентного стентирования сформулированы в табл. 1.

Как можно видеть, самые «жесткие» рекомендации касаются группы пациентов с невысоким риском кровотечения, которым стентирование выполняется в связи с ОКС. Длительность тройной АТТ у них составляет 6 месяцев. Напротив, больным со стабильной ИБС и высоким риском кровотечений в течение первых 12 месяцев рекомендована лишь двойная АТТ. Во всех остальных случаях тройная АТТ назначается на 4 недели - 6 месяцев, после чего сменяется двойной АТТ продолжительностью до 12 месяцев. Далее - монотерапия ПА. В редких случаях (стентирование ствола левой коронарной артерии, проксимальной части передней межжелудочковой ветви или проксимальной бифуркации, повторный инфаркт миокарда) двойная АТТ может продолжаться более 12 месяцев.

Еще один новый документ, в одном из разделов которого не так подробно, но все же рассмотрены особенности назначения АТТ больным с ФП при чрескожных вмешательствах, также появился в августе 2014 г. Это Клинические рекомендации по реваскуляризации миокарда ESC и EACTS (Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой хирургии) при участии EAPCI (Европейской ассоциации по чрескожным коронарным вмешательствам). В целом рекомендации совпадают, однако хотелось бы обратить внимание на следующие важные положения, имеющие непосредственное отношение к клинической практике. Так, для пациентов с ФП и стабильной ИБС при низком риске тромбоэмболий (CHA2DS2-VASc ≤ 1) в качестве альтернативы тройной терапии может быть рассмотрена двойная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел 75 мг в сутки + ацетилсалициловая кислота 75-100 мг в сутки). Дополнительное использование парентеральных антикоагулянтов рекомендовано вне зависимости от времени приема последней дозы ПА. При этом их введение должно быть прекращено сразу после стентирования.

Таблица 1.

Стратегии антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового или ургентного стентирования

Клиническое состояние	HAS-BLED	CHA2DS2-VASc	Рекомендации	
Стабильная ИБС	0-2	1 для мужчин или ≥ 2	4 недели - 6 мес. тройной терапии	
			До 12 мес. двойной терапии	
ПА неопределенно долго				
6 месяцев тройной терапии				
До 12 мес. двойной терапии				
ПА неопределенно долго				
ОКС	≥ 3	1 у мужчин	До 12 мес. двойной терапии	
			ПА неопределенно долго	
Стабильная ИБС			≥ 2	4 недели - 6 месяцев тройной терапии
				До 12 мес. двойной терапии
ПА неопределенно долго				
ОКС				1 у мужчин или ≥ 2
	До 12 мес. двойной терапии			
ПА неопределенно долго				
ПА неопределенно долго				

где, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ОКС - острый коронарный синдром, ПА - пероральные антикоагулянты