

Безопасность и эффективность комбинации ривароксабана и клопидогрела для лечения фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом

Mohamed Abdelshafy Tabl

Кафедра кардиологии Медицинского факультета Университета Бенхи, Египет.

Автор

Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl, преподаватель кардиологии, Медицинский факультет, Университет Бенхи, провинция Аль-Кальюбия, Бенха, Египет.

Резюме

Введение

Правильное ведение пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и острым коронарным синдромом (ОКС) является весьма трудоемким. Последние рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2014) подразумевают «тройную» терапию, которая включает в себя оральные антикоагулянты (ОАК), аспирин и клопидогрел в течение 1 или 6 месяцев, которая впоследствии титруется до двойной терапии в течение 6 или 11 месяцев. Эффективность и безопасность двойной терапии ривароксабаном и клопидогрелом в течение 12 месяцев в этом контексте является недостаточно изученной.

Материалы и методы

Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование включило 100 пациентов с ФП и нестабильной стенокардией (НС)/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМ без подъема ST), получавших медикаментозное лечение либо подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). 50 пациентов получали ривароксабан в (20 мг) плюс клопидогрел (75 мг) один раз в день в течение 12 месяцев (Группа 1). Остальные 50 пациентов получали тройную, а впоследствии двойную терапию антагонистом витамина К (после подбора дозировки) в комбинации с клопидогрелом и аспирином, в соответствии с рекомендациями ЕОК в течение не более чем 12 месяцев (Группа 2). Первичным исходом считалось сочетание малых и больших кровотечений, не связанных с АКШ (шкала TIMI) в период до 12 месяцев с момента начала исследования. Вторичным исходом считались значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, тромбоз стента или инсульт).

Результаты

Частота больших и малых кровотечений была ниже в Группе 1 (ривароксабан плюс клопидогрел), но статистически значимых отличий обнаружено не было (ОШ=0,73 [95% ДИ 0,73–1,4]; ЧБНЛ=12,5, $p=0,58$). СОР частоты кровотечений в группе ривароксабана составила 25–27%. Составные частоты серьезных нежелательных явлений со стороны сердца и сосудов не имели значимых различий в обеих группах (36% vs 30%, ОШ=1,14 [95% ДИ=0,6–2,0]; $p=0,652$). Анализ подгрупп показал, что пациенты из Группы 1, перенесшие ЧКВ, имели сравнительно более низкую частоту нефатального ИМ и тромбоза стента по сравнению с Группой 2 (СОР=16%, $p=0,63$).

Выводы

Использование комбинации ривароксабана (20 мг перорально 1 раз в день) и клопидогрела (75 мг) в течение 12 месяцев у пациентов с ФП и НС, получавших медикаментозную терапию или перенесших ЧКВ, было безопасным и эффективным. Данный режим терапии обеспечивает лучшую комплаентность и дает преимущества пациентам, для которых переход с тройной терапии на двойную нежелателен.

Ключевые слова

Фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия, ривароксабан.

Safety and efficacy of rivaroxaban plus clopidogrel in atrial fibrillation patients after acute coronary syndrome.

Tabl M.A.

Benha University, Benha, Qalyubia Governorate, Egypt

Author

Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl, M.D., lecturer of cardiology, Medical Department, Benha University, Benha, Qalyubia Governorate, Egypt

Abstract

Background

Proper antithrombotic management of patients with AF and ACS is challenging. The current ESC guidelines in 2014 recommend 'triple therapy' with OAC plus aspirin and clopidogrel for 1 or 6 months titrated to double therapy for 6 or 11 months. The effectiveness and safety of double therapy with rivaroxaban plus clopidogrel for 12 months are uncertain in such scenario.

Methods

Single-center non randomized prospective trial enrolled 100 participants with AF who had UA/NSTEMI treated either medically or underwent PCI. Fifty patients received rivaroxaban 20mg once daily plus clopidogrel (75mg) for 12 months (group:1). Another 50 patients received triple then double therapy of dose-adjusted vitamin K antagonist plus (clopidogrel and aspirin) according to ESC guidelines up to 12 months (group:2). The primary outcome was the combination of minor and major non CABG TIMI bleeding up to 12 months. The secondary outcomes were major adverse cardiovascular events (cardiac mortality, non fatal MI, stent thrombosis or stroke).

Results

Rates of both minor and major bleeding were lower in Group:1 (Rivaroxaban plus clopidogrel) but with no significant differences (OR=0,73 [95% CI=0,73to1,4]; NNT=12,5; $P=0,58$). RRR of bleeding rates in the rivaroxaban group was (25 to 27%). The composite rates of MACCE showed no significant differences in both groups (36% vs 30%, OR=1,14 [95% CI=0,6to2,0]; $P=0,652$). In subgroup analysis, patients in group:1 who treated with PCI had lower rates of non fatal MI and definite stent thrombosis in comparison to group:2 (RRR=16%; $P=0,63$).

Conclusion

Rivaroxaban (20mg OD) plus clopidogrel (75mg) for 12 months was safe and effective in participants with AF and UA who treated medically or PCI. We recommend this regimen over standard triple therapy with a dose-adjusted vitamin

K antagonist. This regimen provide better adherence and advantage that patients do not need to switch from triple to dual therapy.

Keywords

Atrial fibrillation; unstable angina; rivaroxaban.

Список сокращений

АВК	— антагонисты витамина К	НС	— нестабильная стенокардия
АКШ	— аорто-коронарное шунтирование	ОАК	— оральные антикоагулянты
ДАТ	— двойная антитромбоцитарная терапия	ОКС	— острый коронарный синдром
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ТИА	— транзиторная ишемическая атака
ИМ	— инфаркт миокарда	ФП	— фибрилляция предсердий
ЧКВ	— нестабильная стенокардия	ЧКВ	— чрескожные коронарные вмешательства

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся формой наджелудочковых аритмий. Примерно 25% пациентов с ФП страдают ишемической болезнью сердца (ИБС). От 5 до 21% пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), страдают сопутствующей ФП [1]. В течение десятилетий оральные антикоагулянты (ОАК) эффективно использовались для снижения частоты осложнений, ассоциированных с такими состояниями, как ФП, протезирование сердечных клапанов или тромбоз глубоких вен. Аспирин и ингибиторы P2Y₁₂ (двойная антитромбоцитарная терапия, ДАТ) показали меньшую эффективность в профилактике инсульта, нежели ОАК. В то же время ОАК не столь эффективны, как ДАТ, после установки стента [2].

Комбинированная терапия ОАК и ДАТ (тройная терапия) кажется разумным вариантом профилактики инсульта и тромбоза стента, однако необходимо балансировать между ее преимуществами и высоким риском кровотечения [3]. В целом, кровотечения при тройной терапии случаются в 3,7 раз чаще, чем при монотерапии варфарином, и в 4 раза чаще, чем при монотерапии аспирином [4]. Риск кровотечения на ранней стадии тройной антиагрегантной терапии достигает 12% по сравнению с 3,7% в случае ДАТ [5].

Отсутствие крупных рандомизированных контролируемых исследований, исследующих оптимальные режимы антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском, одновременным наличием ФП и нестабильной стенокардией (НС) привело к существованию в медицинской среде неоднозначных клинических рекомендаций [6]. В клинической практике стратегии лечения широко варьируют в зависимости от личного опыта лечащих врачей.

На решение о выборе лечения влияет предсказание риска кровотечения при комбинированной медикаментозной терапии. В целях безопасности очень важно решить, сколько антиагрегантных препаратов использовать и насколько интенсивным должно быть лечение пациентов [7].

Материалы и методы

Исследуемая когорта

Одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование проводилось в период с марта 2016 по май 2017 г. Критериями включения были ФП (предшествовавшая, персистирующая или длящаяся более 6 ч); решение терапевта о назначении ОАК; НС/ИМ без подъема ST и/или ЧКВ с проведением ДАТ в перспективе. Критериями исключения были ОКС, ЧКВ или аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе, абсолютные противопоказания к применению ОАК, наличие искусственных клапанов или ревматического митрального стеноза; прекращение приема ОАК во время наблюдения или же чередование приема антикоагулянтов непрямого действия и новых оральных антикоагулянтов (НОАК); любое кардиологическое или некардиологическое вмешательство/операция, требовавшая отмены ОАК во время периода наблюдения.

Протокол исследования

Дизайн клинического исследования подразумевал изучение безопасности и не меньшей эффективности (non inferiority trial) и оценку риска кровотечений, не связанных с АКШ (шкала TIMI), при комбинированной терапии ривароксабаном (20 мг/день) и клопидогрелом (75 мг/день) по сравнению с приемом антагонистов витамина К в подобранной дозировке плюс ДАТ (тройная терапия). 100 пациентов с ФП были распределены по двум группам

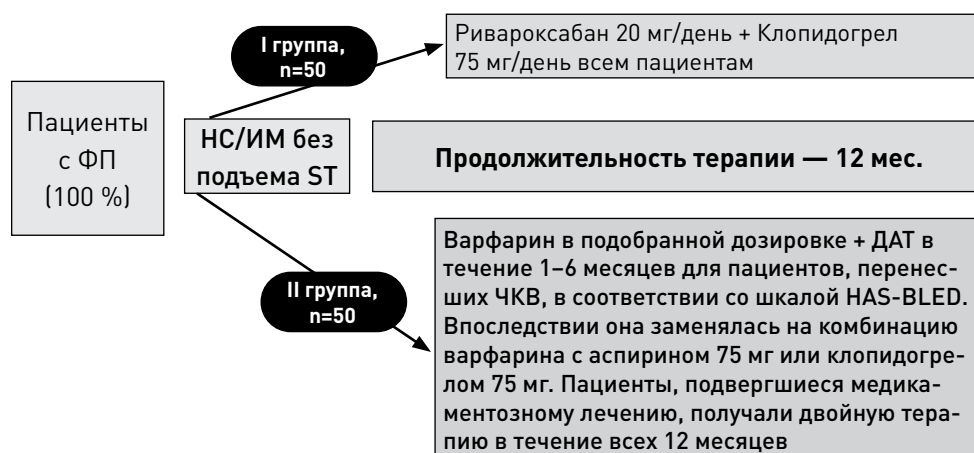


Рис. 1. Дизайн исследования

в зависимости от наличия недавно диагностированного приступа НС/ИМ без подъема ST.

Группа 1 (50 пациентов) получали ривароксабан (20 мг/день) в сочетании с клопидогрелом (75 мг) в течение 12 месяцев.

Группа 2 (50 пациентов) получала тройную терапию в течение 6 месяцев (варфарин плюс ДАТ), если до этого пациенты подвергались ЧКВ с установкой как минимум одного стента, в течение последующих 6 месяцев тройная терапия заменялась двойной (варфарин плюс аспирин 75 мг или клопидогрел 75 мг). Пациенты, перенесшие ЧКВ и относящиеся к группе высокого риска кровотечений (более 3 баллов по шкале HAS-BLED), получали тройную терапию в течение одного месяца, которая заменялась двойной в течение последующих 11 месяцев. Пациенты, подвергшиеся медикаментозному лечению, получали двойную терапию в течение 12 месяцев [8].

Методы

Для всех пациентов: сбор анамнеза, физикальное исследование, ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография, лабораторные исследования сердечных тропонинов, сывороточного креатинина, функциональные пробы печени, общий анализ крови (ОАК), уровень гликированного гемоглобина в сыворотке (HbA1C), коагулограмма, включающая МНО, которые проводились, чтобы подтвердить диагноз хронической ФП и оценить риск кровотечения и инсульта.

Шкала CHA2DS2-VASc использовалась для оценки риска инсульта, к группе высокого риска относили мужчин с суммой баллов ≥ 2 и женщин с суммой баллов ≥ 3 . Мужчины с суммой баллов ≥ 1 и женщин

с суммарным баллом ≥ 2 рассматривались как группа риска от низкого до умеренного [9].

Шкала HAS-BLED использовалась для оценки риска кровотечения, для пациентов обеих групп риск считался низким, если суммарный балл был ≤ 2 , риск кровотечения считался высоким, если суммарный балл был ≥ 3 [10].

Конечные точки исследования и определения:

— Первичные конечные точки состояли из клинически значимых больших и малых кровотечений, не связанных с АКШ (шкала TIMI).

1. К большим кровотечениям относили любое внутричерепное кровоизлияние, либо любые клинически значимые симптомы кровотечения, ассоциированные со снижением концентрации гемоглобина на ≥ 5 г/дЛ или же абсолютным снижением гематокрита $\geq 15\%$, либо любое фатальное кровотечение (кровотечение, которое напрямую привело к смерти пациента в течение 7 дней).

2. К малым кровотечениям относили любое клинически значимое кровотечение, вследствие которого концентрация гемоглобина снижалась на 3–5 г/дЛ или же гематокрит уменьшался на $\geq 10\%$ [11].

— Вторичные конечные точки включали значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (MACCE): сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), тромбоз стента по определению академического исследовательского консорциума (ARC) [12].

Статистический анализ

Ассоциацию между выбранными параметрами и исследуемыми группами определяли при помощи критерия χ^2 и точного теста Фишера.

Таблица 1

Демографическая, клиническая стратификация, стратификация риска, ангиографические характеристики и информация о вмешательстве на коронарных артериях в обеих группах

	Группа 1 (N=50)	Группа 2 (N=50)	Z статистика	p
Возраст, медиана (годы)	66,3	66,9	0,1	0,8
Мужчины, количество (%)	27 (54%)	27 (54%)	0	1
СД, количество. (%)	20 (40%)	21 (42%)	0,1	0,89
АГ, количество (%)	29 (58%)	30 (60%)	0,1	0,91
Кровотечения в анамнезе	9 (18%)	5 (10%)	0,98	0,32
Инсульт в анамнезе	14 (28%)	15 (30%)	0,16	0,87
HAS-BLED \geq 3	17 (34%)	14 (28%)	0,47	0,63
CHA2DS2-VASc \geq 2 (м), \geq 3 (ж)	31 (62%)	37 (74%)	0,38	0,7
Пациенты на медикаментозном лечении	18 (36%)	16 (32%)	0,29	0,7
Пациенты, перенесшие ЧКВ	32 (64%)	34 (68%)	0,19	0,8
Количество пациентов, которым был установлен 1 и более стентов с лекарственным покрытием нового поколения	24 (48%)	24 (48%)	0	1

Параметрический непарный Z-тест использовался для оценки различий непрерывных переменных между группами. Ассоциация между типом лечения и клиническими конечными точками выражалась как отношение шансов (ОШ), учитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ снижения относительного риска (COP) применялся для определения значимого снижения исходов кровотечения между двумя группами. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым (двухсторонний тест). Все анализы выполнялись при помощи программного обеспечения Stata 12 (StataCorp LP, College Station, Texas).

Результаты

Исследуемая когорта

Демографическая, клиническая стратификация, стратификация риска, ангиографические харак-

теристики и информация о вмешательстве на коронарных артериях представлена в табл. 1. Между группами не наблюдалось значимых различий по возрасту, полу, наличию сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), наличию кровотечений или инсульта/ТИА в анамнезе. Частота высокого риска по шкалам CHA2DS2-VASc или HAS-BLED была одинаковой в обеих группах ($p=0,7$ и $0,63$). (табл. 1).

Частота больших и малых кровотечений по критериям TIMI, не связанных с АКШ.

Первичная конечная точка, сочетающая малые и большие кровотечения по TIMI, не связанные с АКШ, была зарегистрирована у 11 пациентов (22%) в группе ривароксабана (Группа 1) и 15 пациентов (30%) в Группе 2 с ОШ 0,73 (95% ДИ=0,73–1,4); ЧБНЛ=12,5, $p=0,58$ (Табл. 2, Рис. 2).



Рис. 2. Частота кровотечений TIMI в обеих группах

Таблица 2

Частота кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, в исследуемых группах и подгруппах с высоким базальным риском кровотечения

Первичные конечные точки	Группа (N=50)	Группа 2 (N=50)	ОШ (95% ДИ)	СОР	ЧБНЛ	Значение Z-теста	P
Эпизоды кровотечений	11 (22%)	15 (30%)	0,73 (0,73–1,4)	-0,26	12,5	-0,911	0,5840
Большие кровотечения по TIMI	3 (6%)	4 (8%)	0,75 (0,76–3,18)	-0,25	50	-0,3919	0,696
Малые кровотечения по TIMI	8 (16%)	11 (22%)	0,7 (0,32–1,6)	-0,27	16,6	-0,764	0,447
	Баллы по HAS-BLED ≥ 3 в Группе 1 (N=17)	Баллы по HAS-BLED ≥ 3 в Группе 2 (N=14)	ОШ (95% ДИ)	СОР	ЧБНЛ	Значение Z теста	P
Эпизоды кровотечений	6 (22%)	9 (30%)	0,66 (0,28–1,55)	-0,26	7,66	-1,03	0,35
Большие кровотечения по TIMI	1 (6%)	3 (8%)	0,33 (0,03–2,7)	-0,25	8,2	-1,06	0,29
Малые кровотечения по TIMI	5 (16%)	6 (22%)	0,75 (0,27–2,1)	-0,27	13,7	-0,36	0,7

После корректировки для подгруппы пациентов с высоким базальным риском кровотечения (HAS-BLED ≥ 3), риск кровотечения по-прежнему оставался ниже для группы ривароксабана (ОШ=0,66; [95% ДИ=0,56–0,76]; ЧБНЛ=7,6, $p=0,28$). Снижение относительного риска (СОР) кровотечения в группе ривароксабана варьировала от 25 до 27% (табл. 2).

Вторичные конечные точки

Вторичная конечная точка, состоящая из нефатального ИМ, тромбоза стента, инсульта/ТИА и сердечно-сосудистой смертности, была зарегистрирована у 18 пациентов (36%) в группе ривароксабана (Группа 1) и у 15 пациентов (30%) Группы 2 (ОШ 1,14 [95% ДИ=0,6–2,0]; $p=0,625$). (табл. 3).

Эти различия оставались незначительными для подгруппы пациентов с ФП и высоким базальным риском инсульта (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин) [14/31 (36%) против 12/37 (30%); ОШ=1,2; [95% ДИ= 0,65–2,44]; $p=0,28$] (табл. 4). В подгруппе пациентов, перенесших стентирование после ИС/ИМ без подъема ST, частота тромбоза стента и нефатального ИМ была ниже для группы ривароксабана [6/32 (18,75%) против 8/34 (23,5%); СОР=16%; $p=0,63$] (табл. 4).

Обсуждение

В течение десятилетий антиагрегантная терапия эффективно использовалась для уменьшения частоты осложнений, ассоциированных с такими состояниями, как ФП, протезирование сердечных клапанов и тромбоз глубоких вен. Аспирин и клопидогрел (ДАТ) считаются стандартным лечением, предотвращающим тромбоз стента. Для профилак-

тики инсульта у пациентов с ФП и высоким риском ДАТ имеет меньшую эффективность по сравнению с ОАК. В то же время ОАК неэффективны в качестве монотерапии после имплантации стента [2]. Таким образом, комбинированная терапия ОАК и ДАТ (тройная терапия) кажется перспективным способом профилактики инсульта и тромбоза стента у пациентов высокого риска с сочетанием ФП и ИС, но в этом случае нужно учитывать возрастающий риск кровотечений [3]. В целом, было выявлено, что кровотечения происходят в 3,7 раз чаще при тройной терапии, чем при монотерапии варфарином, и в 4 раза чаще, чем при монотерапии аспирином [4]. Аналогично, добавление варфарина к ДАТ увеличивает относительный риск кровотечения до 2,2 раз, а риск кровотечения на ранней стадии тройной антиагрегантной терапии достигает 12% по сравнению с 3,7% в случае ДАТ [5].

Отсутствие крупных рандомизированных контрольных исследований в этой области привело к существованию различных клинических рекомендаций в медицинской среде. Рекомендации Европейского общества кардиологов (2014 г) считают необходимым назначать пациентам с сочетанием ФП и ИС тройную терапию в течение одного-шести месяцев в зависимости от риска кровотечения. Пациенты, перенесшие медикаментозное лечение, должны получать двойную терапию варфарином и клопидогрелом/аспирином в течение 12 месяцев [13, 14]. Рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (АКК/ААС) и другие международные рекомендации различаются! В клинической практике стратегии терапевтов широко варьируют в зави-

Таблица 3

Вторичные конечные точки в исследуемых группах

Вторичные конечные точки	Группа 1 (N=50)	Group 2 (N=50)	ОШ (95% ДИ)	Значение Z теста	P
Значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (МАССЕ)	18 (36%)	15 (30%)	1,14 [0,62–2,0]	0,45	0,652
Сердечно-сосудистая смертность	4 (8%)	3 (6%)	1,3 [0,3–5,5]	0,361	0,696
Нефатальный ИМ	3 (6%)	2 (4%)	1,43 [0,2–8,4]	0,458	0,65
Инсульт/ТИА	5 (10%)	5 (10%)	1 [0,9–1,1]	0	1
Тромбоз стента	4 (8%)	3 (6%)	1,3 [0,3–5,5]	0,39	0,696

Таблица 4

Значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (МАССЕ) в подгруппах с высоким риском инсульта и коронарные события в подгруппах пациентов из обеих групп, перенесших ЧКВ

	Баллы по CHA2DS2-VASc ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин в Группе 1 (N=31/50)	Баллы по CHA2DS2-VASc ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин в группе 2 (N=37/50)	ОШ (95% CI)	Значение Z теста	p
Значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (МАССЕ)	14/31 (36%)	12/37 (30%)	1,2 [0,65–2,44]	1,07	0,28
Сердечно-сосудистая смертность	4/31 (8%)	3/37 (6%)	1,3 [1,4–1,2]	0,64	0,51
Нефатальный ИМ	3/31 (9,7%)	2/37 (4%)	1,5 [1,6–1,4]	0,67	0,5
Инсульт/ТИА	3/31 (9,7%)	3/37 (8%)	1 [0,9–1,1]	0,22	0,88
Тромбоз стента	4/31 (8%)	4/37 (10%)	1,3 [1,41,2]	0,26	0,78
	Пациенты Группы 1, перенесшие ЧКВ (N=32/50)	Пациенты Группы 2, перенесшие ЧКВ (N=34/50)	СОР	Значение Z теста	p
Значимые нежелательные сердечно-сосудистые события (МАСЕ)	6/32 (18,75%)	8/34 (23,5%)	16%	-0,47	0,638
Сердечно-сосудистая смертность	2/32 (6,25%)	2/34 (5,8%)	17%	0,062	0,952
Нефатальный ИМ	4/32 (12,5%)	6/34 (17,6%)	16%	-0,526	0,56

симости от их личного опыта! На решение влияет прогнозируемый риск кровотечения при комбинированной фармакотерапии [15].

Мета-анализ крупных рандомизированных исследований (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF), который включал 42411 пациентов, показал, что НОАК значительно снижали риск инсульта или системных эмболий на 19% по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) и ассоциировались с меньшей частотой внутричерепных кровоизлияний и геморрагического инсульта. В то же время лишь немногие рандомизированные исследования оценивали тройную терапию, включавшую ривароксабан и ДАТ, у пациентов с ОКС [16].

Один ингибитор P2Y12 или ДАТ у пациентов с ФП после ОКС и/или перенесших ЧКВ

Возможность исключить аспирин из терапевтического режима и использовать только (Н) ОАК и один ингибитор P2Y12 с целью уменьшить риск кровотечения при комбинированной антитромбоцитарной терапии была впервые изучена в исследовании WOEST, которое показало, что комбинация варфа-

рина и клопидогрела снижала риск кровотечения и была эффективнее по сравнению с тройной терапией. В самом последнем исследовании PIONEER AF PCI ривароксабан в сниженной дозе (15 мг) один раз в день в сочетании с одним P2Y12 ингибитором (клопидогрел) снижала частоту больших и малых кровотечений по TIMI (отношение рисков (ОР) 16,8%) по сравнению с тройной терапией, включавшей варфарин и ДАТ [17].

Так же, как и исследования WOEST & PIONEER AF PCI, данное исследование показало сниженную частоту больших и малых кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, в группе, получавшей ривароксабан (20 мг один раз в день) плюс клопидогрел (ОШ=0,73, ЧБНВ=7,6, p=0,28) с СОР частоты кровотечений, которое варьировало от 25 до 27% (табл. 2).

Пониженная и полная доза НОАК

Эффективность и безопасность оптимально уменьшенной дозы НОАК у пациентов с ФП и ОКС или перенесших ЧКВ оценивалась всего лишь в нескольких исследованиях [18]. В исследовании PIONEER AF PCI сниженная доза ривароксабана была вклю-

чена в две ветви исследования: 15 мг/один раз в день плюс клопидогрел или 2,5 мг/два раза в день плюс ДАТ. Частота малых и больших кровотечений по TIMI была ниже в первой ветви (16,8% ОР) по сравнению с 26,7% для ветви исследования, включавшей варфарин. Риск MACCE с учетом инсульта не различался между тремя ветвями исследования [17]. Ривароксабан в дозе 2,5 мг/2 раза в день одобрен в Европе для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов после ОКС, но в то же время он не исследовался с целью предотвращения инсульта у пациентов с ФП [19]. Касательно снижения риска инсульта у пациентов с ФП, наше исследование продемонстрировало не меньшую эффективность ривароксабана (20 мг/1 раз в день) и клопидогрела по сравнению с тройной терапией с подобранной дозой АВК (10% в обеих группах) (табл. 3). Эта закономерность оставалась верной и для подгруппы пациентов с ФП и высоким базальным риском инсульта (CHA2DS2-VASc ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин) [36% против 30%; ОШ=1,2; р=0,28] (табл. 4).

Актуальность настоящего исследования

Актуальность настоящего исследования заключается в том, что ривароксабан в полной дозе (20 мг) в сочетании с клопидогрелом эффективно снижал риск инсульта и тромбоза стента и был абсолютно безопасен с точки зрения уменьшения частоты больших и малых кровотечений по сравнению с тройной терапией, включающей варфарин, с COP=25–27% (Табл. 2 и 3).

Активные исследования, сравнивающие использование НОАК и варфарина у пациентов с ФП и ОКС, или перенесших ЧКВ

Активное рандомизированное исследование 3b фазы RE-DUAL PCI сравнивает двойную терапию дабигатраном (150 мг или 110 мг два раза в день) с тройной терапией, включающей варфарин, у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ со стентированием (по причине изолированного стеноза или ОКС) [20].

Активное рандомизированное исследование 4 фазы AUGUSTUS оценивает двойную терапию, включающую апиксабан, против варфарина у пациентов с ФП и ОКС и/или перенесших ЧКВ [21].

Ограничения исследования

На статистическую обработку результатов исследования мог оказать влияние относительно небольшой размер выборки.

Заключение

Терапевтический режим, подразумевающий назначение ривароксабана 1 раз в день в сочетании с единственным ингибитором P2Y12, был ассоциирован с лучшей безопасностью по сравнению со стандартной тройной терапией, включающей АВК, у пациентов с ФП, НС и/или перенесших ЧКВ. Более того, простой режим дозирования ривароксабана (20 мг/день) может быть ассоциирован с лучшей приверженностью лечению и может давать практические преимущества, потому что пациентам не нужно переходить с тройной терапии на двойную. С учетом безопасности и практического использования, одна полная доза ривароксабана (20 мг) в сочетании с антиагрегантной терапией одним препаратом (клопидогрел) может стать стратегией выбора, если будет одобрена.

Благодарность

Автор благодарит всех сотрудников кардиологического отделения клиники университета Бенхи.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Rubboli A. Antithrombotic management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *World J Cardiol.* 2010. 2 (3). 64–67.
2. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *The Lancet.* 2006 vol. 367. no. 9526. 1903–1912.
3. Faxon D. P., Eikelboom J. W., Berger P, Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circulation.* 2011. vol. 4. no. 5. 522–534.
4. Hansen M. L., Sørensen R., Clausen M. T., Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N. et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine.* 2010. vol. 170. no. 16. 1433–1441.
5. Paikin J. S., Wright D. S., Crowther M. A., Mehta S. R., Eikelboom J. W. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation.* 2010. vol. 121. no. 18. 2067–2070.
6. Sørensen R., Hansen M. L., Abildstrom S. Z., Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different com-

- binations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *The Lancet* 2009. vol. 374. no. 9706. 1967–1974.
7. Wang T. Y., Robinson L. A., Ou F.-S., Roe M.T., Ohman E.M., Gibler E.M. et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *American Heart Journal*. 2008. vol. 155. no. 2. 361–368.
 8. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al: Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), EurHeart J. 2014; 35: 3155–3179.
 9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al.; the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010; 12:1360–1420.
 10. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC & Singh S.: Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350. 1579–85.
 11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J; et al. «Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium.» *Circulation*. 2011. 123 (23): 2736–47.
 12. Lemesle G, Labriolle A, Waksman R, Pichard A, Bonello L, Delhaya C et al: Stent thrombosis in 2008: Definition, predictors, prognosis and treatment. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2008. Volume 101. Issues 11–12. 769–777.
 13. Zhao H.J., Zheng ZT., Wang ZH., Li SH1, Zhang Y1, Zhong M2. et al. Triple therapy» rather than «triple threat»: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest*. 2011. vol. 139. no. 2. 260–270.
 14. V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006. vol. 114. no. 7. 257–354.
 15. Wang T.Y., Robinson L.A., Ou Roe F.S., Ohman M.T., Gibler E.M., Smith Jr S.C, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *American Heart Journal* 2008. vol. 155. no. 2. 361–368.
 16. Jessica Mega, Edward T. Carreras. Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology*. 2012. no. 1. 547–552.
 17. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, et al: An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention: PIONEER AF-PCI. *N Engl J Med*. 2016. 34–38.
 18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M., Antz M., Diener HC, Hacke W., Oldgren J., et al. «Updated EHRA practical guide for use of the non-VKA oral anticoagulants». *Europace*, 2015; 17 (10): 1467–507.
 19. Keith AA Fox: Results of the PIONEER AF-PCI Trial: A Venous & Arterial Thrombosis Resource for Healthcare Professionals. www.thrombosisadviser.com. Last updated: 2017-04-11.
 20. Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, Ellis SG, Kimura T, Lip GY, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. *Clin Cardiol*. 2016 Oct; 39 (10): 555–564.
 21. João M, Raffaele DC. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Clinical Perspective on Trials of the Novel Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30: 201–214.