

На правах рукописи

КРИВОШЕЕВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ ПЛАНОВОЕ
ЧРЕСКОЖНОЕ КРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

14.01.05 – кардиология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2020

Работа выполнена в отделе клинических проблем атеротромбоза НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Панченко Елизавета Павловна

Доктор медицинских наук, профессор

Самко Анатолий Николаевич

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Коков Леонид Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий научным отделением лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 202_ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (121552 Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в Европе среди лиц старше 50 лет в 2010-2060 гг. возрастет с 8,8 до 17,9 млн человек [Benjamin E, Virani S, Callaway C, et al., 2014]. Более 30% больных ФП имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС), а 20-25% пациентов с ФП нуждаются в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H. et al., 2014; Lip G., Collet J., Haude M. et al. 2018]. Различные патофизиологические механизмы образования тромба при ФП и в случае установки стента в просвет коронарной артерии обуславливают необходимость назначения многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ) при выполнении ЧКВ больному ФП. Риск кровотечения увеличивается пропорционально количеству одновременно используемых антитромботических препаратов [van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering W, et al. 2019]. Поддержание баланса между эффективностью и безопасностью МАТ - одна из основных задач лечения больных ФП после планового ЧКВ. В связи с этим основными вопросами МАТ являются оптимальный состав (комбинация перорального антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами; вид и доза антикоагулянта; тип ингибитора P_2Y_{12} рецептора тромбоцитов) и длительность лечения. В качестве ингибитора рецепторов P_2Y_{12} рекомендуется использовать клопидогрел. Большинству больных по соображениям безопасности в составе МАТ рекомендовано использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [Lip G., Collet J., Haude M. et al., 2018; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes]. Тем не менее существуют пациенты с абсолютными показаниями к приему варфарина. Актуальным остаётся вопрос о дозе ПОАК в составе МАТ.

С целью оптимизации состава и длительности МАТ необходим поиск новых клинических, ангиографических и биохимических факторов риска тромботических осложнений и кровотечений у пациентов, получающих несколько антитромботических препаратов. Представляет интерес оценка эффективности и безопасности ПОАК и варфарина в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных ФП, перенесших плановое ЧКВ, и поиск клинических и лабораторных показателей, связанных с риском кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Задачи исследования

1. Охарактеризовать больных ФП, получающих МАТ после плановых ЧКВ в условиях реальной клинической практики;
2. У больных, получающих пероральные антикоагулянты в составе многокомпонентной антитромботической терапии, сравнить эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов и варфарина, в том числе и с учётом адекватности создаваемой антикоагуляции;
3. У больных ФП, подвергнутых плановому ЧКВ и получающих ПОАК в реальной клинической практике, установить причины назначения уменьшенных доз ПОАК, сравнить эффективность и безопасность полноценной и уменьшенной доз ПОАК;
4. У больных ФП, перенесших плановое ЧКВ, провести поиск клинических, ангиографических и лабораторных показателей, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений, и оценить их значимость на основе построения многофакторной модели.

Научная новизна работы. В условиях реальной клинической практики пациенты со стабильной ИБС в сочетании с ФП, нуждающиеся в приёме МАТ в связи с перенесенным ЧКВ, характеризуются одновременно высокими рисками инсульта, кровотечений, а также наличием большого количества сопутствующих патологий. В течение 1 года наблюдения частота ССО у них составила 16%, а больших и клинически значимых (Б/КЗ) кровотечений - 26%.

При условии ежемесячного контроля международного нормализованного отношения (МНО) и состояния пациентов частота Б/КЗ кровотечений на фоне приема варфарина и ПОАК в составе МАТ одинакова. Полная доза ПОАК и варфарин при уровне TTR (Time in Therapeutic Range, время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне) $\geq 65\%$ одинаково эффективны в отношении риска

тромботических событий в составе МАТ. Назначение ПОАК в уменьшенной дозе ассоциируется с увеличением частоты всех тромботических ССО по сравнению с пациентами, принимающими полную дозу ПОАК или варфарин ($TTR \geq 65\%$).

Выявлены три новых независимых предиктора ССО: приём уменьшенной дозы ПОАК, уровень GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки 15) >1191 пг/мл и содержание ИАП-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) $>13,2$ Ед/мл.

У больных ФП, получающих тройную антитромботическую терапию (ТАТ), медиана периода наблюдения до первого Б/КЗ кровотечения составляет 31 день, наиболее частая локализация кровотечений - желудочно-кишечный тракт. Фактором, ассоциированным с развитием кровотечений, оказалась сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30 .

Частота коронарных событий (КС), объединивших потребность в незапланированной реваскуляризации в связи с развитием ОКС (острого коронарного синдрома) и/или усугублением/возобновлением стенокардии, за год наблюдения у больных ФП, перенесших ЧКВ, составила 9,2%, а их независимыми предикторами оказались: величина индекса SYNTAX $>26,5$, проведение ЧКВ на хронической окклюзии артерии и уровень GDF-15 >1191 пг/мл.

Практическая значимость. В условиях реальной клинической практики у больных ФП, перенесших плановое ЧКВ и получающих МАТ, частота Б/КЗ кровотечений в 1,6 раза превышает частоту ССО.

При выборе состава и длительности МАТ необходимо учитывать, что медиана периода ТАТ до первого Б/КЗ кровотечения составляет 31 день, поэтому для большинства больных длительность ТАТ следует ограничить 7-30 днями. В пользу минимизации длительности ТАТ также говорит сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT более 30. Фактором, указывающим на целесообразность увеличения срока ТАТ как минимум до 1 мес., является высокий риск КС, о котором свидетельствуют наличие у пациента величины индекса Syntax более 26,5 баллов; ЧКВ на окклюзированной коронарной артерии и уровень GDF-15, превышающий 1191 пг/мл.

Использование в составе МАТ уменьшенной дозы ПОАК не приводит к снижению кровотечений, но ассоциируется с увеличением частоты ССО по сравнению с пациентами, получающими полную дозу антикоагулянтов.

Внедрение в практику. Основные результаты исследования внедрены в практику отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается соответствием её данных информации, содержащейся в первичной документации, применением правильных методов статистического анализа. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России 08 июля 2020 года (протокол № 1). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ, 6 тезисов докладов.

Материалы диссертации были представлены на: 59-й ежегодной сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Москва, 2019 г. и 60-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ «Кардиология на марше!», Москва, 2020 г. (I место в конкурсе молодых учёных); конгрессе «26th Anniversary International Congress on Thrombosis European and Mediterranean League against Thrombotic Diseases», Афины, 2019 г.; Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 2018 г., Екатеринбург, 2019 г. (лауреат гранта молодым ученым, III место в конкурсе молодых ученых), Казань, 2020 г. (лауреат гранта молодым ученым); международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019» Евразийской ассоциации кардиологов, Москва, 2019 г. (I место в номинации «Лучший постерный доклад»); конференции Европейского общества кардиологов «The Internationale conference of the ESC Council on stroke, ESC heart and stroke», Барселона, 2020 г (лауреат гранта молодым ученым); VIII Евразийском конгрессе кардиологов, 2020 г.

Структура и объем диссертации. Диссертация содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, их обсуждение, а также выводы, практические рекомендации и список литературы, включивший 230 отечественных и зарубежных источников. Работа изложена на 167 страницах, содержит 21 таблицу и 33 рисунка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование отражает реальную клиническую практику Института кардиологии им. А.Л. Мясникова. Исследование проводили в рамках регистра больных, получающих пероральные антикоагулянты, REGATTA-2, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT04347187. Всего включено 327 пациентов, принимавших МАТ, наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза (руководитель проф. Панченко Е.П.). Из включенных в исследование пациентов 207 принимали ПОАК и 120 варфарин в составе МАТ. Проспективная когорта включала пациентов, принимавших ПОАК с 2014 по 2019 гг., из которых 79,7% пациентов были включены в период с 2017 по 2019 гг. Проспективное наблюдение за пациентами предусматривало анкетирование больных по телефону (1 раз в 1-3 мес.), а также плановые визиты в клинику 1 раз в 6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику. Ретроспективная когорта состояла из 120 пациентов, принимавших варфарин в период с 2010 по 2017 гг. Ретроспективный анализ исходов выполнен путем телефонного опроса, а также путем анализа медицинской документации.

Критерии включения: В проспективную когорту включали больных ФП, перенесших плановое ЧКВ и получающих ПОАК в составе МАТ. В ретроспективную когорту включали больных, получавших варфарин в составе МАТ, в том числе в связи с плановым ЧКВ.

Критериями исключения были: противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также эпизод ОКС менее 1 мес. назад.

Исследование проведено в 2 этапа. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Первый этап - сравнение эффективности и безопасности варфарина и ПОАК в составе МАТ с помощью анализа 81 пары пациентов, сопоставимых по риску инсульта, кровотечений и наличия сопутствующих заболеваний.

Второй этап представлял собой наблюдение за 207 больными, принимавшими ПОАК в составе МАТ с целью поиска клинических, ангиографических и лабораторных маркеров, определяющих риск развития ССО и кровотечений на основе построения многофакторной модели.

Первичную конечную точку эффективности определяли как сумму **сердечно-сосудистых осложнений**, включавших сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт (ИИ), венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), тромбоз периферических артерий, ОКС, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна.

Вторичная конечная точка эффективности представляла собой сумму событий в коронарном бассейне и состояла из ОКС и незапланированных ЧКВ в связи с усугублением/возобновлением стенокардии или развитием ОКС. Данная конечная точка получила условное название – **коронарные события**.

Кроме того, для парного сравнения групп больных, получавших ПОАК и варфарин в составе МАТ, отдельно проанализировали сумму только **тромботических событий (ТС)**, объединяющую ОКС, ИИ, ВТЭО, тромбоз периферических артерий и сердечно-сосудистую смерть.

Конечной точкой безопасности явились **геморрагические осложнения (ГО)** 2-5 типов по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

На этапе включения всем больным было выполнено стандартное клинико-инструментальное обследование согласно клиническим рекомендациям по стабильной ИБС и ФП. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями. Целевым значением МНО у больных, получавших варфарин в составе МАТ, считали значения в диапазоне 2,0–2,5. Значения МНО после подбора дозы контролировали 1 раз в 4–6 недель во время визитов в клинику. Выбор ПОАК и его дозу, а также состав антитромбоцитарной терапии (клопидогрел или ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) осуществляли лечащие врачи. Исследование не предусматривало сравнения безопасности и эффективности назначенной лечащим врачом тройной или двойной антитромботической терапии, а также сравнение различной длительности ТАТ. Риск развития ИИ и системных эмболий рассчитывали по шкале CHA₂DS₂-VASc. Отягощенность пациентов сопутствующими заболеваниями определяли с помощью индекса коморбидности Charlson. Стратификация риска развития кровотечений осуществлена с использованием шкал HAS-BLED, PRECISE-DAPT. Плановые ЧКВ выполнялись в отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НМИЦ кардиологии (руководитель проф. Самко А.Н.). Коронарные ангиограммы пациентов (за исключением больных, перенесших коронарное шунтирование) проанализированы в соответствии с алгоритмом калькулятора SYNTAX score. В проспективной когорте 150 больных были включены в наблюдение с момента выполнения ЧКВ, и до вмешательства у них были собраны и банкированы образцы плазмы крови с целью определения GDF-15, а также таких компонентов системы гемостаза, как Д-димер, ИАП-1 и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ). GDF-15, ИАП-1 и Д-димер определяли методом иммуноферментного анализа. Активность АТИФ определяли фотометрическим методом.

Методы статистической обработки результатов исследований. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0, MedCalc 10,0 и GraphPad Prism 8,0. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для однофакторного анализа использовали критерий χ^2 и критерий Стьюдента. Оптимальное значение, предсказывающее риск развития

конечных точек, находили с помощью ROC-анализа с определением отрезного значения. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана-Мейера с использованием логарифмического рангового критерия. Для выявления признаков, определяющих конечные точки, использовали модели многофакторной бинарной логистической регрессии. Для моделирования выживаемости и выявления прогностически значимых показателей использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования. Сравнение эффективности и безопасности ПОАК и варфарина в составе многокомпонентной анти тромботической терапии

Для решения поставленной задачи из групп больных, принимавших варфарин или ПОАК в составе МАТ, была отобрана 81 пара пациентов, сопоставимых по шкалам CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED и индексу коморбидности Charlson (таблица 1). Длительность наблюдения составила 12 мес. [ИКР 8,0; 18,0].

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных, принимающих варфарин и ПОАК в составе МАТ

Показатель	ПОАК <i>n</i> =81	Варфарин <i>n</i> =81	<i>p</i>
Мужчины/Женщины, <i>n</i> (%)	64 (79,0)/ 17 (21,0)	62 (76,5)/ 19 (23,5)	0,8503
Возраст, лет, Med [ИКР 25%; 75%]	69,0 [63,0; 73,0]	66,0 [61,0; 73,0]	0,2061
«Наивные» больные, <i>n</i> (%)	39 (48,2)	44 (54,3)	0,5297
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Med [25%; 75%]	4,0; [3,0; 5,0]	4,0; [3,0; 5,0]	1,0000
Индекс Charlson, Med [25%; 75%]	6,0; [5,0; 8,0]	6,0; [5,0; 8,0]	0,9732
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Med [25%; 75%]	3,0; [3,0; 4,0]	3,0; [3,0; 4,0]	0,5106
Выполнение ЧКВ, <i>n</i> (%)	81 (100)	47 (58,0)	0,0000
ТАТ, <i>n</i> (%)	70 (86,4)	42 (51,9)	0,0000

Примечание: Med – медиана, ИКР – интерквартильный размах.

В группе варфарина медиана TTR составила 67,0% [ИКР 60,0; 75,0]. Доля пациентов с TTR<65% была небольшой - 38,3%, а медиана TTR у них оказалась близкой к целевым значениям – 60,0% [ИКР 50,0; 60,0]. Уменьшенную дозу ПОАК лечащие врачи назначили половине пациентов. В группе ПОАК МАТ (в 86,4% тройную) назначали в связи с выполнением плановых ЧКВ. В группе варфарина только у 58% пациентов показанием к назначению МАТ явилось выполнение ЧКВ. Эти обусловлено тем, что в ретроспективный анализ включались пациенты, длительно наблюдающиеся в отделе атеротромбоза НМИЦ кардиологии и получавшие варфарин в составе МАТ не только в связи с выполнением ЧКВ, но и по другим причинам (мультифокальный атеросклероз, консервативное лечение после инфаркта миокарда). При отдельном анализе 47 пар пациентов, получающих МАТ в связи с выполнением ЧКВ, обе группы оказались сопоставимы по всем характеристикам.

При сравнении выживаемости без ТС для групп больных, получавших ПОАК или в варфарин в составе МАТ, достоверных различий не выявлено (0,86 против 0,90, Log-Rank $p=0,2381$), рис. 2а.

Принимая во внимание актуальность уровня создаваемой антикоагуляции, определяемой дозой ПОАК и TTR для варфарина, были построены кривые выживаемости Каплана – Мейера для четырех подгрупп больных: принимавших уменьшенную и полную дозы ПОАК и варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ и $< 65\%$ (рис. 2б). При сравнении этих подгрупп выявлены достоверные отличия: между группами уменьшенной и полной доз ПОАК (отношение рисков (HR) 4,43; 95% ДИ 1,15 – 17,03) и между группами больных, принимавших ПОАК в уменьшенной дозе и принимавших варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ (HR 3,94; 95% ДИ 1,20 – 12,95). Группы пациентов, принимавших варфарин с уровнем \geq TTR 65% и ПОАК в полной дозе, оказались сопоставимы в отношении эффективности (HR 1,12; 95% ДИ 0,34 – 3,70).

Таким образом, эффективность варфарина и ПОАК в составе МАТ в целом оказалась сопоставима. Эти результаты согласуются с данными, полученными при субанализе больных с ФП, участвовавших в крупных рандомизированных клинических исследованиях и получавших сопутствующую антиагрегантную терапию. В группе уменьшенной дозы ПОАК, по нашим данным, было больше ТС в сравнении

с группами ПОАК в полной дозе и варфарина с уровнем TTR $\geq 65\%$. При этом назначение ПОАК в уменьшенной дозе не давало преимуществ в отношении безопасности.

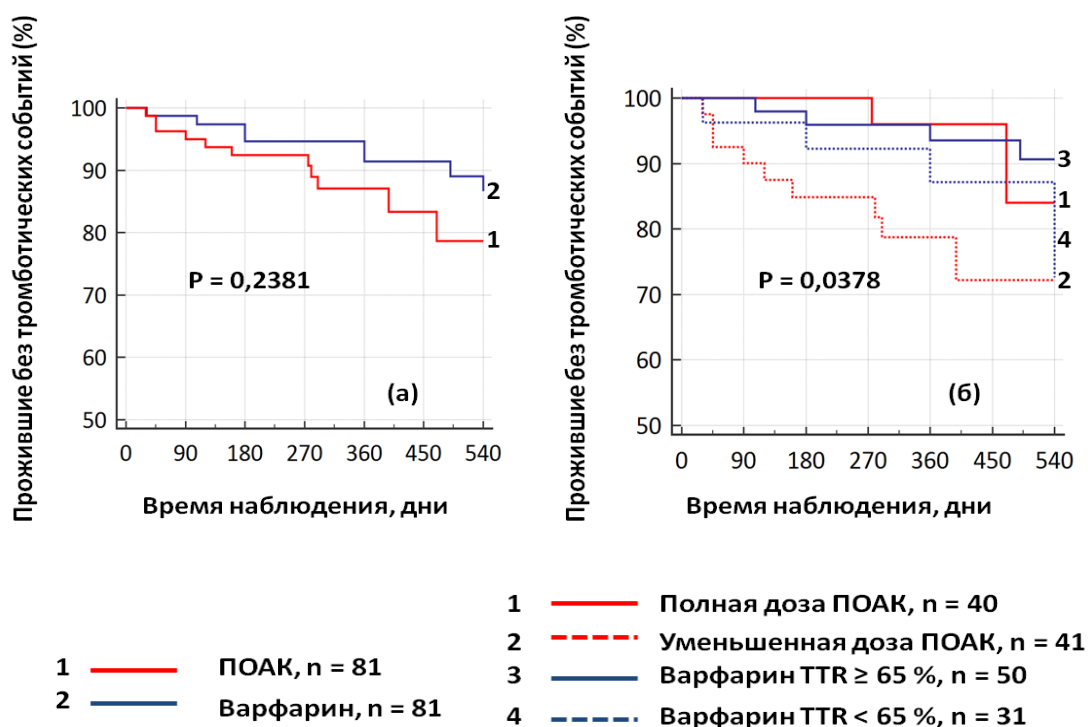


Рисунок 2. Доля больных фибрилляцией предсердий, проживших период наблюдения без развития тромботических осложнений (кривые Каплана-Мейера) и получающих в составе многокомпонентной антитромботической терапии ПОАК или варфарин (а); уменьшенную и полную дозы ПОАК, или варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ и $< 65\%$ (б).

При анализе групп больных, принимавших ПОАК или варфарин (рис. 3а), а также уменьшенную и полную дозы ПОАК и варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ и $< 65\%$, достоверных различий в отношении частоты кровотечений не выявлено, рис. 3б.

По нашим данным, варфарин и ПОАК в составе МАТ оказались сопоставимы по частоте ГО. При этом важно отметить, что пациенты из группы варфарина регулярно совершали визиты в клинику, где помимо антикоагулянтной терапии проводили коррекцию факторов риска кровотечений и сопутствующего лечения. А в группе ПОАК было предусмотрено телефонное анкетирование и визит больных для осмотра 1 раз в полгода. Ранее продемонстрировано, что уровень TTR пропорционально ассоциирован с развитием больших кровотечений у больных, принимающих варфарин в составе ТАТ [Proietti M., Airaksinen K., Rubboli A. et al., 2017]. В нашем исследовании у пациентов, получавших варфарин, МНО

поддерживали на уровне 2,0 – 2,5, медиана TTR составила 67,0. Наши данные согласуются с результатами исследования ENTRUST-AF PCI.

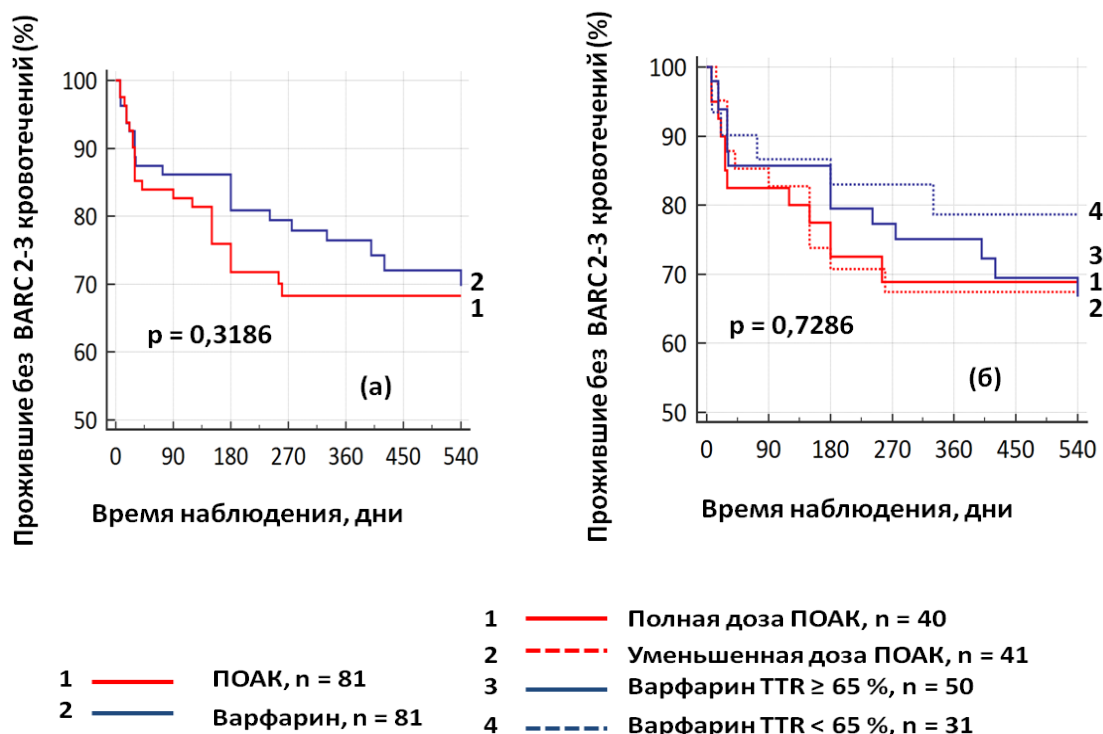


Рисунок 3. Доля больных фибрилляцией предсердий, проживших период наблюдения без развития кровотечений BARC 2–3 (кривые Каплана-Мейера) и получающих в составе многокомпонентной антитромботической терапии ПОАК или варфарин (а); уменьшенную и полную дозы ПОАК или варфарин с уровнем TTR ≥ 65% и < 65% (б).

Второй этап исследования. Данный фрагмент исследования касается только проспективной когорты больных, принимающих ПОАК в составе МАТ. Медиана длительности наблюдения составила 12 мес. [ИКР 8,0; 12,0].

Клиническая характеристика обследованных больных. Всего в настоящий фрагмент исследования включено 207 пациентов (146 мужчин), принимающих ПОАК в составе МАТ, медиана возраста составила 70 лет [64; 77]. Клиническая характеристика представлена в таблице 2. Пациенты, нуждающиеся в МАТ, характеризуются одновременно высокими рисками инсульта и системных эмболий, кровотечений, имеют большое количество сопутствующих заболеваний. Несмотря на это, половине больных ФП с высоким риском тромбоэмболических осложнений после планового ЧКВ лечащие врачи назначали ПОАК в уменьшенных дозах (дабигатран

110 мг 2р/сут, ривароксабан 15 мг/сут, апиксабан 2,5 2р/сут). Самым часто назначаемым антикоагулянтом оказался ривароксабан.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, принимающих ПОАК в составе МАТ после планового ЧКВ (n=207)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	146/61(70,5/29,5)
Возраст, лет Med [ИКР 25%; 75%]	70,0 [64,0; 77,0]
Артериальная гипертония, n (%)	200 (96,6)
Сахарный диабет, n (%)	70 (33,8)
СКФ (СКД-ЕРІ) <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	56 (27,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	103 (49,8)
ХСН со снижением ФВ, n (%)	56 (27,1)
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе, n (%)	44 (21,3)
Периферический атеросклероз*, n (%)	96 (46,4)
«Наивные» больные, n (%)	63 (30,4)
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Med [ИКР 25%; 75%]	3,0; [3,0; 4,0]
Сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT, Med [ИКР 25%; 75%]	21,0; [15,0; 31,0]
Индекс Charlson, Med [ИКР 25%; 75%]	7,0; [5,0; 9,0]
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Med [ИКР 25%; 75%]	5,0; [4,0; 6,0]
ТАТ/ДАТ, n (%)	178 (86,0)/29 (14,0)
Назначение ПОАК в уменьшенной дозе, n (%)	102 (49,3)
Назначение дабигатрана, n (%)	32 (15,5)
Назначение ривароксабана, n (%)	122 (58,9)
Назначение апиксабана, n (%)	53 (25,6)

Примечание: ИКР – интерквартильный размах, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ДАТ – двойная антитромботическая терапия, Med – медиана.

*Степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий $\geq 50\%$; перемежающаяся хромота, подтвержденная данными дуплексного сканирования (стенозирование артерий нижних конечностей $\geq 50\%$) или лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$; процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне.

Характеристика исходов. За время наблюдения частота ССО оказалась достаточно высокой – 16,4%. ССО зарегистрированы у 34 больных в различных сосудистых бассейнах (ОКС 2; фатальный ИИ 4; нефатальный ИИ 3, ВТЭО 3, включая

2 фатальные тромбоэмболии легочной артерии; сердечно-сосудистые смерти 4; незапланированные ЧКВ 17; 1 тромбоз стента в почечной артерии).

Частота кровотечений BARC 2-3 оказалась еще выше - они зарегистрированы у 54 больных, что составляет 26,1%. Мы анализировали большие ($n=5$) и клинически значимые кровотечения ($n=49$), которые зарегистрированы у каждого четвертого больного. Кровотечений, связанных с операцией коронарного шунтирования и фатальных (BARC 4-5), зарегистрировано не было. В структуре кровотечений наиболее часто регистрировались желудочно-кишечные (46,3%) и обильные носовые кровотечения (31%).

Сразу после плановых ЧКВ ТАТ была назначена большинству больных – 86%. Общая медиана длительности приема ТАТ составила 61 день [ИКР 31; 153]. Длительность ТАТ до развития первого Б/КЗ кровотечения составила 31 день [ИКР 17; 150]. Длительность приема ТАТ до первого Б/КЗ кровотечения была одинакова при приеме полной и уменьшенной доз ПОАК ($p = 0,7302$).

Сравнение эффективности и безопасности полной и уменьшенной доз ПОАК у больных ФП, перенесших плановое ЧКВ

Мы проанализировали факторы, определяющие выбор врача в пользу назначения уменьшенной дозы ПОАК в составе МАТ. По результатам многофакторного анализа логистической регрессии предиктором выбора уменьшенной дозы ПОАК пациентам с ФП, подвергнутым запланированному ЧКВ, оказался индекс Charlson, определяющий соматическую тяжесть пациентов ≥ 8 (отношение шансов (ОШ) 2,78; 95% ДИ 1,53-5,08, $p=0,0008$) и индекс массы тела ≤ 27 кг/м² (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,01-3,64, $p=0,0457$).

Наиболее вероятным объяснением назначения уменьшенной дозы ПОАК половине больных являются преобладающие опасения врачей в отношении риска кровотечения, особенно у т.н. «хрупких» больных с множеством сопутствующих заболеваний, имеющих небольшую массу тела и нуждающихся в назначении антиагрегантной терапии. При этом известно, что риски кровотечений и ишемических событий у больных ФП взаимосвязаны [Mennuni M., Halperin J., Bansilal S. et al. et al., 2015] и определяются коморбидностью пациента.

По нашим данным назначение уменьшенной дозы ПОАК в составе МАТ ассоциировалось с достоверным уменьшением количества больных, проживших однолетний период наблюдения без развития ССО, по сравнению с пациентами, принимающими ПОАК в полной дозе (0,76 против 0,90, Log-Rank $p=0,0068$), рис. 4а. В группе пациентов, принимавших ПОАК в уменьшенной дозе, риск развития ССО был достоверно выше, чем в группе полной дозы (HR 2,66, 95% ДИ 1,29 – 4,98). В группе полной дозы в сравнении с группой уменьшенной дозы ПОАК была ниже не только частота ССО, но и сердечно-сосудистой смерти, в том числе фатального ИИ: соответственно 9,5% против 23,5% ($p=0,0082$) и 1,0% против 8,8% ($p=0,0091$); 0 против 1,9% ($p=0,0572$).

Важно, что назначение ПОАК в уменьшенных дозах не повышало безопасности лечения в сравнении с ПОАК в полных дозах: при сравнении кривых Каплана–Майера, отражающих отсутствие Б/КЗ кровотечений, достоверных отличий не выявлено (0,75 против 0,73, Log-Rank $p=0,6011$), рис. 4б.

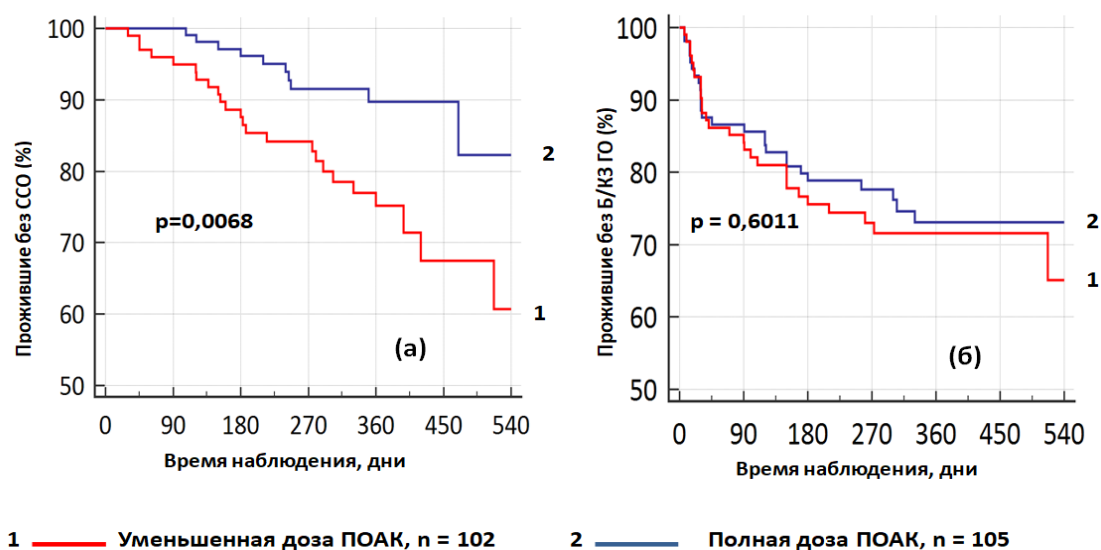


Рисунок 4. Доля больных фибрилляцией предсердий, получающих ПОАК в полной и уменьшенной дозах в составе МАТ, проживших период наблюдения без развития ССО (а) Б/КЗ кровотечений (б) (кривые Каплана-Мейера).

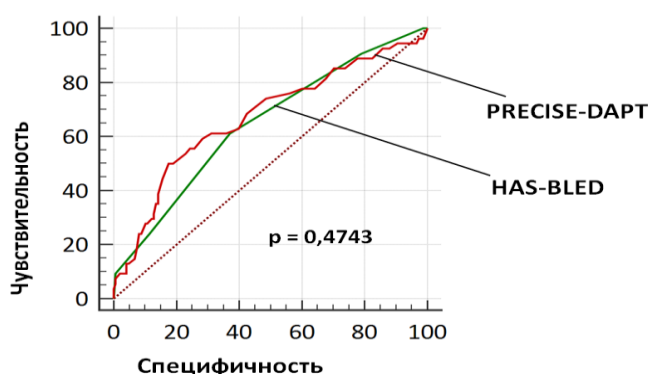
Больным с высоким тромботическим риском особенно необходимо назначение адекватной дозы антикоагулянтного препарата, исходя из имеющихся показаний для предотвращения фатальных и инвалидизирующих ССО. Выбор правильной дозы ПОАК в составе МАТ долгое время оставался открытым, и только в 2019 г. большинство экспертов признало необходимость назначения полной дозы ПОАК

после ЧКВ в стандартной ситуации [2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes].

Поиск показателей, связанных с риском развития кровотечений у больных ФП, получавших ПОАК в составе МАТ после планового ЧКВ

По результатам многофакторного анализа логистической регрессии клиническими показателями, ассоциированными с развитием Б/КЗ ГО, оказались ГО в анамнезе (ОШ 3,37; 95% ДИ 1,58-7,18; $p=0,0017$) и хроническая болезнь почек (ОШ 2,74; 95% ДИ 1,37-5,49; $p=0,0044$). Эти показатели являются общепризнанными факторами риска кровотечений у больных ФП и входят во все стандартные шкалы оценки риска кровотечения. Связь уровня GDF-15 и коагуляционных показателей с кровотечениями не обнаружена.

Мы сравнили предсказательную значимость двух шкал: HAS-BLED, рекомендованную для оценки риска кровотечений у больных ФП, и PRECISE-DAPT, используемую для оценки риска кровотечений на фоне двойной антиагрегантной терапии у больных, подвергнутых ЧКВ, рис. 5.



Показатель	AUC	95% ДИ	p	Связанный критерий
PRECISE-DAPT	0,671	0,601-0,735	0,0002	>30
HAS-BLED	0,652	0,583-0,717	0,0003	>3

Рисунок 5. Сравнение предсказательной значимости шкал оценки риска кровотечений HAS-BLED и PRECISE-DAPT.

Оказалось, что прогностическая ценность шкалы PRECISE-DAPT сопоставима со шкалой HAS-BLED (z-statistic 0,715, $p=0,4743$). Отрезные значения, значимые в отношении риска развития кровотечений BARC 2-3, для шкал PRECISE-DAPT и HAS-BLED составили соответственно > 30 и > 3 баллов.

В модель пропорциональных рисков Кокса, помимо обнаруженных ранее факторов (ГО в анамнезе и хроническая болезнь почек), мы включили значения суммы баллов по шкалам $\text{PRECISE-DAPT} > 30$ и $\text{HAS-BLED} > 3$ баллов. Единственным независимым предиктором Б/КЗ ГО оказалась сумма баллов по шкале $\text{PRECISE-DAPT} > 30$ (HR 3,22; 95% ДИ 1,89-5,51). Предсказательная значимость для модели многофакторного риска: коэффициент $\chi^2=17,38$; $p < 0,0001$.

Формально и шкала PRECISE-DAPT , и шкала HAS-BLED могут быть использованы для оценки риска Б/КЗ кровотечений у больных ФП, подвергнутых плановым ЧКВ. Преимуществом шкалы PRECISE DAPT является оценка клиренса креатина в качестве непрерывной переменной, что особенно важно в случае применения ПОАК, учитывая возможность почечного пути их выведения (у дабигатрана на 80%, ривароксбана на 35% и апиксабана на 25%).

Поиск показателей, связанных с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ФП после планового ЧКВ

По данным ROC-анализа значения двух лабораторных показателей $\text{GDF-15} > 1191$ пг/мл и $\text{ИАП-1} > 13,2$ Ед/мл, а также индекса $\text{SYNTAX} > 26,5$ повышают вероятность развития ССО, рис. 6.

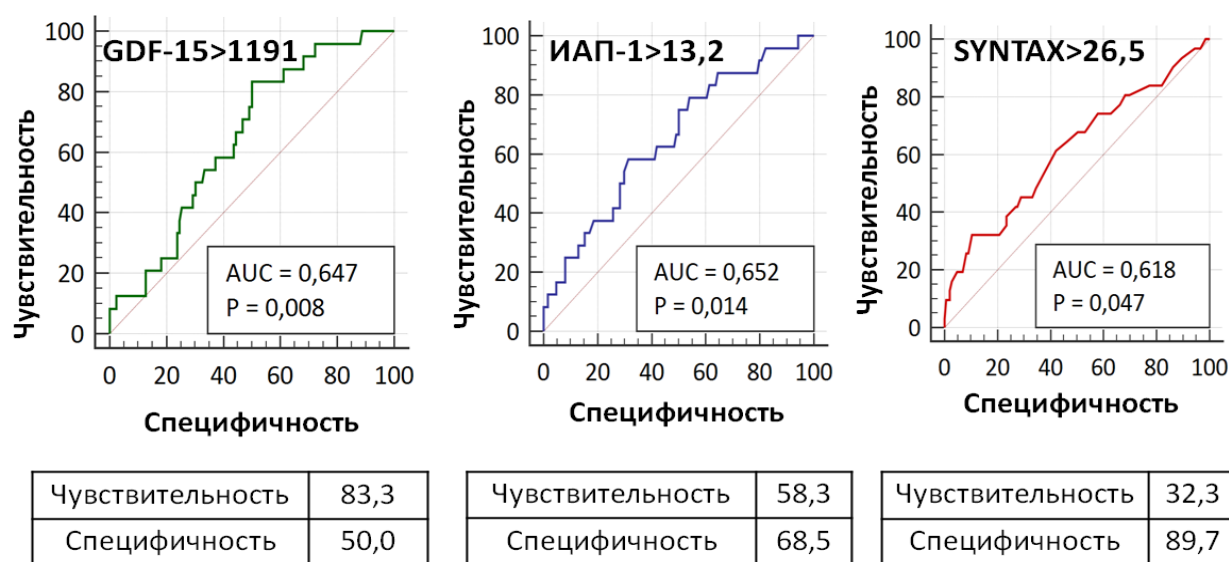


Рисунок 6. Диагностическая значимость биомаркеров (GDF-15, ИАП-1) и индекса SYNTAX в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Полученные значения использовали для дальнейшего анализа. Взаимосвязи между такими показателями, как Д-димер и АТИФ с развитием ССО не выявлено.

Перед построением модели Кокса выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ. Клиническими факторами риска, ассоциированными с развитием ССО, оказались следующие показатели: проведение многоэтапных ЧКВ (ОШ 3,02; 95% ДИ 1,33-6,84; $p=0,0080$) и прием ПОАК в уменьшенной дозе (ОШ 2,98; 95% ДИ 1,32-6,71; $p=0,0083$). Биохимическими маркерами, ассоциированными с развитием ССО, оказались значения $GDF-15 > 1191$ пг/мл (ОШ 4,86; 95% ДИ 1,55-15,55; $p=0,0068$) и $ИАП-1 > 13,2$ Ед/мл (ОШ 2,94; 95% ДИ 1,17-7,41; $p=0,0222$). Ангиографическими показателями, ассоциированными с развитием ССО, оказались значение индекса SYNTAX $> 26,5$ (ОШ 3,57; 95% ДИ 1,36-9,36; $p=0,0098$) и эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии коронарной артерии (ОШ 3,11; 95% ДИ 1,08-8,92; $p=0,0354$).

В модель пропорциональных рисков Кокса были включены все факторы, продемонстрировавшие достоверную связь с развитием ССО в многофакторном логистическом регрессионном анализе. Независимыми предикторами ССО оказались три показателя: прием ПОАК в уменьшенной дозе (HR 2,50; 95% ДИ 1,02-6,15; $p=0,0454$), уровень $GDF-15 > 1191$ пг/мл (HR 3,76; 95% ДИ 1,26-11,18; $p=0,0172$), уровень $ИАП-1 > 13,2$ Ед/мл (HR 2,67; 95% ДИ 1,13-6,26; $p=0,0245$). Предсказательная значимость для модели многофакторного риска: коэффициент $\chi^2=17,64$; $p = 0,0005$.

Ряд метаанализов сообщает о взаимосвязи уровня $ИАП-1$ в плазме с ССО и риском ИИ у пациентов с ФП [Wu N., Chen X., Cai T. et al., 2014; Jung R., Motazedian P., Ramirez F. et al., 2018]. Можно предположить, что обнаруженная значимость $ИАП-1$ в отношении ССО отражает имеющееся у данной категории больных так называемое «бремя» атеротромбоза. Полученные данные о предсказательной значимости стресс-индуцированного цитокина $GDF-15$ в отношении ССО согласуются с данными о предикторной значимости $GDF-15$ в отношении смертности у больных ФП, включённых в исследования ARISTOTLE и RE-LY [Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J. et al., 2017], а также с данными о взаимосвязи $GDF-15$ с ССО и смертностью у больных ИБС [Wollert K., Kempf T., Wallentin L., 2017].

**Поиск показателей, связанных с риском развития КС у больных ФП,
получающих МАТ после планового ЧКВ**

За период наблюдения зарегистрировано 19 КС (незапланированное ЧКВ - 17; инфаркт миокарда - 2). В анализ включали отрезные значения индекса SYNTAX и биохимических маркеров (GDF-15 и ИАП-1), продемонстрировавшие ранее свою прогностическую значимость в отношении риска развития ССО.

Перед построением модели Кокса с целью определения риска КС выполнен многофакторный регрессионный анализ, куда были включены показатели, продемонстрировавшие свою значимость по данным однофакторного анализа. По результатам многофакторного анализа исходные характеристики пациентов, ассоциированные с развитием КС: индекс SYNTAX > 26,5 (ОШ 3,60; 95% ДИ 1,02-12,75; $p=0,0471$) и уровень GDF-15 > 1191 пг/мл (ОШ 4,42; 95% ДИ 1,17 - 16,70; $p=0,0286$); из проводимого лечения прием ингибиторов протонного насоса (ОШ 5,43; 95% ДИ 1,17 - 24,87; $p=0,0292$) и эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии коронарной артерии (ОШ 4,90; 95% ДИ 1,56 - 15,42; $p=0,0066$).

Перечисленные выше переменные были включены в регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Независимыми предикторами КС оказались: индекс SYNTAX > 26,5 (HR 4,5; 95% ДИ 1,45-13,60; $p=0,0090$), эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии коронарной артерии (HR 3,21; 95% ДИ 1,10-9,33; $p=0,0326$), уровень GDF-15 > 1191 пг/мл (HR 4,70; 95% ДИ 1,32-16,81; $p=0,0172$). Предсказательная значимость для модели многофакторного риска: коэффициент $\chi^2=16,61$; $p=0,0009$. Вмешательство на окклюзированной артерии и величина индекса SYNTAX > 26,5 отражают состояние коронарного русла больного и не свидетельствуют в пользу выполнения ЧКВ. Тем не менее в случае проведения ЧКВ таким больным оно должно быть одноэтапным, так как выполнение многоэтапных ЧКВ негативно влияет на прогноз ССО.

ВЫВОДЫ:

1. Пациенты со стабильной ИБС и ФП, нуждающиеся в приёме МАТ в связи с перенесенным ЧКВ, характеризуются высоким риском инсульта и кровотечений, а также большим количеством сопутствующей патологии. В течение года наблюдения частота сердечно-сосудистых осложнений у них составила 16%, а больших и клинически значимых кровотечений 26%.

2. У больных ФП, получающих МАТ после плановых ЧКВ, медиана длительности тройной антитромботической терапии (ПОАК + аспирин + клопидогрел) до первого большого или клинически значимого кровотечения составляет 31 день, наиболее частой их локализацией является желудочно-кишечный тракт.

3. При условии ежемесячного контроля уровня МНО и состояния пациентов, а также поддержания величины $TTR \geq 65\%$ эффективность и безопасность варфарина в составе МАТ сравнима с ПОАК.

4. Половине больных ФП с высоким риском инсульта и тромбоэмболий лечащие врачи безосновательно назначали уменьшенные дозы ПОАК в составе МАТ после планового ЧКВ. Показателями, связанными с назначением уменьшенной дозы ПОАК, оказались индекс Charlson ≥ 8 и индекс массы тела ≤ 27 кг/м².

5. Назначение больным ФП, перенесшим плановое ЧКВ, в составе МАТ уменьшенной дозы ПОАК, ассоциируется с увеличением частоты тромботических сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, получающими полную дозу антикоагулянтов, при сопоставимом числе кровотечений.

6. Независимым предиктором развития больших и клинически значимых кровотечений у больных ФП, принимающих МАТ (в 86% ТАТ) после плановых ЧКВ, является сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30 .

7. У пациентов с ИБС и ФП, получающих МАТ после планового ЧКВ, обнаружены три новых независимых предиктора сердечно-сосудистых осложнений: приём уменьшенной дозы ПОАК, уровень GDF-15 >1191 пг/мл и содержание ИАП-1 $>13,2$ Ед/мл.

8. У больных ФП, получающих МАТ после плановых ЧКВ, независимыми предикторами коронарных событий, объединивших потребность в незапланированной реваскуляризации в связи с развитием ОКС и/или усугублением/возобновлением стенокардии, являются: величина индекса SYNTAX $>26,5$, вмешательство на хронической окклюзии коронарной артерии и уровень GDF-15 >1191 пг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ФП, перенесшим ЧКВ, при отсутствии общепринятых критериев для уменьшения дозы в составе МАТ необходимо назначение полной дозы ПОАК.

2. При наличии противопоказаний к ПОАК (механические протезы клапанов, тромбоз полости левого желудочка, ревматическое поражение клапанов) назначение варфарина в составе многокомпонентной антитромботической терапии требует тщательного врачебного патронажа, контроля МНО 1 раз в 4-6 нед. и величины показателя $TTR \geq 65\%$.

3. У больных ФП, нуждающихся в постоянной антикоагулянтной терапии, величина индекса SYNTAX более 26,5, а также вмешательство на хронической окклюзии коронарной артерии повышают риск развития коронарных осложнений (ОКС и потребности в повторной реваскуляризации).

4. У больных ФП при наличии нескольких пораженных коронарных артерий целесообразно выполнение одноэтапной реваскуляризации.

5. У большинства больных ФП длительность ТАТ должна составлять 7-30 дней. Сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT более 30 ассоциируется с развитием кровотечений, поэтому требует ограничения длительности ТАТ до 31 дня. Целесообразно, чтобы длительность тройной антитромботической терапии у пациентов с величиной индекса SYNTAX > 26,5 и уровнем GDF-15, превышающем 1191 пг/мл, составляла не менее 7 дней.

Список опубликованных работ:

1. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., **Кривошеева Е.Н.** Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). Атеротромбоз. 2017;(1):145-62

2. **Кривошеева Е.Н.**, Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. Терапевтический архив. 2019; 91 (9): 38–46

3. **Кривошеева Е.Н.**, Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Землянская О.А., Самко А.Н. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов и варфарина у больных фибрилляцией предсердий в составе многокомпонентной антитромботической терапии. Кардиологический вестник. 2020; 16 (2): 46-56
4. **Кривошеева Е. Н.**, Панченко Е. П., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию в условиях клинической практики. Кардиология. 2020;60(8): 30–41.
5. **Кривошеева Е.Н.**, Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., «Динамика функции почек у больных фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты в течение 1 года», сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, 2018 г., стр. 130
6. **Elena Krivosheeva**, Ekaterina Kropacheva, Anatoly Samko, Elizaveta Panchenko, «Reduced direct oral anticoagulants dosage as part of triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention increase risk of thrombotic events», 26th Anniversary International Congress on Thrombosis European and Mediterranean League against Thrombotic Diseases, 2019, abstract supplement, p. 123
7. **Кривошеева Е.Н.** Кропачева Е.С., Самко А.Н., Панченко Е.П., «Выбор сниженной дозы прямых пероральных антикоагулянтов в составе тройной антитромботической терапии – предиктор тромботических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству», тезисы международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019», стр. 58
8. **Е. Krivosheeva**, E. Kropacheva, E. Panchenko., "Efficacy and safety of DOACs and warfarin as part of multicomponent antithrombotic therapy", The Internationale conference of the ESC Council on stroke, ESC heart and stroke, 2020, Barcelona, books of abstracts, p. 105.
9. **Кривошеева Е.Н.**, Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Самко А.Н. «Предикторы коронарных событий у

больных фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства», сборник тезисов VIII Евразийского конгресса кардиологов, 27-28 мая 2020 г., стр. 72

10. **Кривошеева Е.Н.**, Кропачева Е.С., Титаева Е.В., Хакимова М.Б., Добровольский А.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П., «Предикторы сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства», сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, 2020 г., стр. 432

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТИФ – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
 Б/КЗ – большие и клинически значимые
 ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
 ГО – геморрагические осложнения
 ДАТ – двойная антитромботическая терапия
 ДИ – доверительный интервал
 ИАП-1 – ингибитора активатора плазминогена - 1
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИИ – ишемический инсульт
 ИКР – интерквартильный размах
 КС – коронарные события
 МАТ – многокомпонетная антитромботическая терапия
 МНО – международное нормализованное отношение
 ОКС – острый коронарный синдром
 ОШ – отношение шансов
 ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ТАТ – тройная антитромботическая терапия
 ТС – тромботические события
 ФВ – фракция выброса
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
 BARC – Bleeding Academic Research Consortium – академическое сообщество по кровотечениям
 GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки 15
 HR, hazard ratio – отношение рисков
 Med – медиана
 REGATTA-2 – REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2
 TTR – Time in Therapeutical Range – время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне