

СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.С. Рудой¹, Ю.С. Лысый²

Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹.

E-mail: andrewrudoj@gmail.com

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»².

E-mail: lysyyju@rambler.ru

УДК 616.12-008.313:615.273.53 (075.8)

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), фибрилляции предсердий, антиагреганты, новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К (НОАК), двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), ишемические события, кровотечения, чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. А.С. Рудой, Ю.С. Лысый. Сложные вопросы анти тромботической терапии при остром коронарном синдроме у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 1, С. 474–488.

Вопросы выбора антикоагулянта, количества антиагрегантов и длительности анти тромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, имеющим показания к приему оральных антикоагулянтов, в частности при фибрилляции предсердий, остаются сложными и неоднозначными. С одной стороны, развитие острого коронарного синдрома требует назначения двойной антиагрегантной терапии, с другой, совместный прием антикоагулянта и антиагрегантов значительно повышает геморрагические риски. Складывается клиниче-

ская ситуация, когда необходимы четкие знания в стратегии и выборе анти тромботических препаратов – соблюдении баланса между риском развития тромбоза стента, тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями. В представленном обзоре систематизированы данные, касающиеся режима анти тромботической терапии, при различных видах острого коронарного синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от выбора тактики лечения (фармако-инвазивной, либо консервативной).

COMPLEX PROBLEMS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

A.S. Rudoy¹, Yu.S. Lysyy²

Belarusian State Medical University Faculty of Military Medicine

State Institution "432nd Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus (winner of the "Red Star Order" award)"

Key words: acute coronary syndrome (ACS), atrial fibrillation, antiplatelet agents, oral anticoagulants, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC), double antiplatelet therapy (DAPT), ischemic events, bleeding, percutaneous coronary intervention (PCI).

FOR REFERENCES. A.S. Rudoy, Yu.S. Lysyy. Complex problems of antithrombotic therapy for acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 1, pp. 474–488.

The choice of anticoagulant, the number of antiplatelet agents and the duration of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome with indications for oral anticoagulants, in particular for atrial fibrillation, remain complex and ambiguous. On the one hand, the development of acute coronary syndrome requires the appointment of dual antiplatelet therapy, on the other, the combined use of anticoagulant and antiaggregants significantly increases hemorrhagic risks. There is a

clinical situation, when you need a clear knowledge of the strategy and choice of antithrombotic drugs, in particular the knowledge about the balance between the risk of developing stent thrombosis, thromboembolic and hemorrhagic complications. In the presented review, the data concerning the regime of antithrombotic therapy are systematized in various types of acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation, depending on the choice of treatment tactics (pharmaco-invasive or conservative).

На текущем этапе применения новых пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К (НОАК), несмотря на большое количество проведенных исследований и опубликованных клинических рекомендаций, по-прежнему возникает значительное число практических вопросов о порядке использования этих лекарственных средств в той или иной клинической ситуации. К сожалению, существующие рекомендации по применению антикоагулянтов в большей степени ориентированы на выбор препарата в достаточно простых клинических случаях, в частности при «изолированной» фибрилляции предсердий (ФП). В то же время реальная клиническая практика ставит многочисленные вопросы по назначению того или иного перорального антикоагулянта (ОАК) в условиях коморбидности или даже мультиморбидности, а также в случаях, не имеющих однозначного решения, основанного на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ). Одним из таких вопросов является оптимизация антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП при развитии у них такой часто встречающейся и непростой в курации проблемы, как острый коронарный синдром (ОКС). Согласно данным современных исследований [1] и регистров [2, 3, 4], около 15% пациентов с ФП имеют в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). Примечательно, что среди них 5–15% пациентам выполняется стентирование в различные сроки [5].

Сразу уточним вопросы терминологии, чтобы избежать путаницы в последующем. Двойная антитромбоцитарная терапия или сокращенно ДАТ – это прием двух антиагрегантов (аспирин + блокатор P2Y₁₂). Двойная антитромботическая терапия – это антикоагулянт + один из антиагрегантов. Тройная антитромботическая терапия это антикоагулянт + двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + клопидогрел, так как другие блокаторы P2Y₁₂ не разрешены к применению в данной комбинации).

Известно, что ДАТ достоверно лучше снижает риск развития тромбоза стента в сравнении с ОАК, однако антикоагулянты в свою очередь, достоверно эффективнее снижают риск тромбоэмболических осложнений у пациентов ФП. Появляется дилемма в вопросе лечебной тактики для пациентов с ФП, подвергшихся ЧКВ на

фоне ОКС. Ситуация объясняется необходимостью использования антикоагулянта и одного или двух антиагрегантов, а это автоматически повышает риск геморрагических осложнений в 2 раза. В частности, совместный прием ОАК и двойной антиагрегантной терапии (т.н. «тройная» терапия), увеличивает абсолютный риск большого кровотечения [6, 7, 8]. В недавнем мета-анализе у пациентов с перенесенным ОКС (n = 30 866) проведена оценка эффекта назначения НОАК дополнительно к моно (4 135 пациентов) или двойной (26 731 пациентов) антиагрегантной терапии [9]. Присоединение НОАК увеличивало риск кровотечения на 79–134%, одновременно только незначительно сокращая частоту повторных ишемических событий у пациентов без ФП. Таким образом, складывается клиническая ситуация, когда необходимы четкие знания по соблюдению баланса между рисками развития тромбоза стента, тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями. Это означает, что у пациентов с любым типом ОКС на фоне ФП стратегия выбора антитромботических препаратов, длительность их назначения должна определяться комплексной оценкой тромбоэмболического (ассоциированного с ФП), ишемического (обусловленного ОКС) и геморрагического рисков.

В представленном обзоре сделана попытка систематизировать данные и согласованные представления о данной проблеме и кратко изложить их с учетом последних рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2015, 2016 и 2017 годов, разработанных и одобренных при особом участии ряда других ассоциаций, таких как Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS), Европейской организацией по изучению инсульта (ESO) [10, 11, 12, 13, 14].

Общие принципы ведения пациентов с ФП

Согласно Рекомендациям ЕОК 2016 года по лечению пациентов с ФП в случае отсутствия противопоказаний к приему НОАК их применение более предпочтительно, чем прием АВК (IA). И только при отказе пациента (вследствие высокой стоимости препарата или по другим причинам) следует рассмотреть возможность назначения варфарина.

Более того, пациентов уже принимающих АВК по поводу ФП, можно перевести на НОАК при плохом контроле времени пребывания его в терапевтическом диапазоне (ТДВ) (менее 70%), даже несмотря на хорошую приверженность приему АВК, или если пациент предпочтет прием НОАК, даже при хорошем контроле (IIb A) [12].

В классической клинической ситуации согласно современным представлениям необходимость в терапии НОАК (стандартно оценивается по шкале CHA₂DS₂-VASc) рекомендована всем пациентам с ФП при наличии 2-х и более баллов тромбоэмболического риска для мужчин, 3-х и более баллов для женщин (IA). В случае кардиоэмболического риска 1 и 2 балла (для мужчин и женщин соответственно) терапию НОАК следует только рассмотреть, принимая во внимание индивидуальные характеристики и предпочтения пациента (IIa B) [12].

У мужчин и женщин с ФП без дополнительных факторов риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc антикоагуляционная либо антиагрегантная терапия для профилактики инсульта не рекомендована – (III B) [12].

Отдельно следует остановиться на категории пациентов с ФП на фоне так называемой «клапанной патологии». Сегодня под это достаточно условное понятие попадают только механические клапаны сердца и митральный стеноз средней и тяжелой степени. НОАК (апиксабан, дабигатран,

ривароксабан, эдоксабан) не рекомендованы для использования у данной категории пациентов для искусственных клапанов сердца (ФП III B), для митрального стеноза (III C) [12]. У таких пациентов антикоагуляционная терапия проводится только с использованием варфарина.

Причиной неназначения никакого орального антикоагулянта (ни АВК, ни НОАК) у пациентов с ФП, при наличии показаний к их приему, может быть только отказ пациента, оформленный по стандартным требованиям лечебного учреждения.

Напомним, что рекомендации ЕОК 2010 года по лечению пациентов с ФП допускали прием антиагрегантов в ряде клинических ситуаций. Однако, в сравнении с 2010 годом, год 2016 для аспирина оказался неудачным из-за обновления данных рекомендаций. В настоящее время монотерапия любым антиагрегантом пациентам с ФП не показана – вред (III A), несмотря на расчетное значение риска инсульта [12].

Таким образом, назначение НОАК сопровождается значительным терапевтическим преимуществом, однако следует оговориться, что упрощение методологического принятия решения о назначении ОАК возможно только в группе пациентов с ФП без сопутствующей патологии [12]. Оптимальный же антитромботический режим у пациентов, принимающих ОАК и, одновременно, подвергающихся коронарному стентированию, остается спорным в ряде моментов и рассматривается ниже (в разделе правила антитромботической терапии при проведении ЧКВ).

Особое положение на современном этапе занимает вопрос оценки геморрагического риска

«Надо ли сегодня выделять группы геморрагического риска (низкий, умеренный, высокий)»?

В рекомендациях ЕОК 2016 года от использования шкал риска кровотечений отказались. Отказ обосновывается тем, что прогнозируемый высокий риск кровотечения не должен останавливать врачей в назначении антикоагулянтов, либо способствовать прекращению терапии ОАК. Акцент сделан на потенциально корригируемые ФР кровотечения, которые должны быть выявлены и модифицированы. Риск крупных

Таблица 1.
Модифицируемые и немодифицируемые ФР кровотечения, основанные на шкалах оценки риска у пациентов, принимающих антикоагулянты [12]

1. Модифицируемые ФР кровотечения

Артериальная гипертензия, особенно когда САД больше 160 мм рт. ст.
Лабильное МНО или ТДВ менее 60 % у пациентов, принимающих АВК
Совместный применение препаратов (антиагреганты, НПВС)
Чрезмерное употребление алкоголя (≥8 доз в неделю)

2. Потенциально модифицируемые ФР кровотечения

Анемия
Нарушение функции почек
Нарушение функции печени
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции

3. Немодифицируемые ФР кровотечения

Возраст > 65 лет для мужчин и > 75 лет для женщин
Большие кровотечения в анамнезе
Перенесенный инсульт
Заместительная почечная терапия (хронический диализ или трансплантированная почка)
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы

4. Биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечений

Высокочувствительный тропонин
Фактор роста дифференцировки – 15
Креатинин сыворотки / расчетный клиренс креатинина

Сокращения: ТДВ – период времени в терапевтическом диапазоне.

кровотечений у пациентов с ФП, принимающих ОАК должен оцениваться с учетом модифицируемых факторов (IIa B). Здесь же впервые упомянуты биомаркеры (высокочувствительный тропонин и натрийуретический пептид), которые могут быть использованы для уточнения категории риска при ФП (IIb B) [12].

Однако с появлением новых рекомендаций ЕОК 2017 года по двойной антиромбоцитарной терапии и ОКСпСТ, наряду с сохраняющимся акцентом на модифицируемые ФР кровотечения, произошел возврат к оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED [15] и появление наряду с ней для оценки геморрагического риска шкалы ABC (Age, Biomarkers, Clinical history) [16]. Остановимся на этом подробнее. Длительное время для оценки риска развития кровотечений на фоне приема оральных антикоагулянтов использовалась шкала HAS-BLED. Риск по этой шкале расценивается как низкий/умеренный при величине индекса <3 , как высокий при значении индекса 3 и более. Данная шкала подходит для варфарина, однако предсказательная ценность ее для НОАК невысока. При назначении НОАК необходимо, учитывать, что для дабигатрана и апиксабана важными факторами риска развития кровотечений являются сниженный уровень гемоглобина/гематокрита, наличие кровотечений в анамнезе, возраст старше 75 лет, нарушение функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), уровни биомаркеров – цистатина С и высокочувствительного тропонина I, для ривароксабана дополнительными факторами являются, кроме того, анамнез анемии и прием антиагрегантов. Новая шкала для оценки риска кровотечений, в которой были учтены эти переменные, получила название ABC (от английских слов «возраст» [age, A], «биомаркеры» [biomarkers, B] и клинический анамнез [clinical history, C]). Для нее удалось продемонстрировать более высокие показатели чувствительности и целесообразности, чем у популярных клинических шкал HAS-BLED и ORBIT [16].

Новая шкала для оценки риска кровотечения была валидизирована в когорте пациентов исследования ARISTOLE, сравнивавшим апиксабан и варфарин. Наиболее сильными предикторами больших кровотечений явились GDF-15, гемоглобин, вЧ-ТнТ, возраст и наличие ранее перенесенных

кровотечений в анамнезе. Указанные пять переменных и были включены в усовершенствованный алгоритм ABC. Оценку прогнозирования геморрагического риска сравнили с аналогичным потенциалом шкал HAS-BLED и ORBIT. Так называемый с-индекс составил для шкалы ABC 0,68 (его значение 1,0 соответствует идеальной разрешающей способности модели, а значение 0,5 ассоциируется с прогностической ценностью эквивалентной эффекту «подбрасывания монетки»). У шкалы HAS-BLED значение с-индекса составило 0,61, а у шкалы ORBIT с-индекс равнялся 0,65 ($p < 0,01$).

В популяционном исследовании RE-LY валидизация шкалы ABC также продемонстрировала более высокое значение с-индекса, чем у двух конкурирующих с ней шкал: для ABC с-индекс составил 0,71, для шкалы HAS-BLED – 0,62, для шкалы ORBIT – 0,68 ($p < 0,0001$).

Важной особенностью шкалы ABC является более высокая разрешающая способность прогноза внутричерепных кровоизлияний в сравнении со шкалами HAS-BLED и ORBIT (значения с-индекса для трех шкал составили 0,66, 0,58 и 0,60, соответственно).

Также следует отметить, что новая шкала одинаково хорошо оценивала риск кровотечений в различных подгруппах пациентов с ФП и даже оказалась способной достаточно точно прогнозировать риск у пациентов с низкими показателями по шкалам HAS-BLED и ORBIT.

Отвечая на вопрос о доступности новой шкалы для реального практического применения, можно сказать, что уже сейчас доступны высокочувствительные методы определения тропонина, а в 2016 году компания Roche выпустила на рынок набор для определения биомаркера GDF-15. Что касается сложности подсчетов, то уже сегодня в интернете доступна оценка риска кровотечений по шкале ABC по ссылке: www.ucsuii.se/en/services/abc-risk-calculators и в ближайшее время следует ожидать появления приложения для оценки риска кровотечения по шкале ABC для мобильных устройств.

Общая стратегия предотвращения кровотечений у пациентов, принимающих НОАК, критерии высокого риска повторных ишемических событий, обусловленных ЧКВ и неблагоприятный профиль пациента для комбинации НОАК и антиромбоцитарной терапии представлена в таблицах 2–4 [13].

Таблица 2.
Стратегия предотвращения кровотечений у пациентов, принимающих ОАК

Оценить ишемический и геморрагический риски с учетом ФР (CHA ₂ DS ₂ -VASc, ABC, HAS-BLED), сделав акцент на модифицируемые факторы риска
Держать продолжительность тройной терапии как можно короче; двойная терапия после ЧКВ (НОАК и клопидогрель) может быть рассмотрена вместо тройной терапии
В случае отсутствия противопоказаний к назначению НОАК, их назначение более предпочтительно, чем прием АВК
Интенсивность дозы АВК должна быть тщательно отрегулирована с помощью целевого МНО в нижней части рекомендуемого диапазона (2,0–2,5 или 2,5–3,0 у больных с механическими протезами митрального клапана) и времени в терапевтическом диапазоне более 65–70%
Коррекция дозы НОАК (прием в минимальных дозах) на основании данных, полученных в клинических исследованиях
Клопидогрель является препаратом выбора в группе блокаторов P2Y ₁₂
Показано использование низких доз аспирина (≤100 мг в сутки)
Рутинное использование блокаторов протонной помпы

Таблица 3. Высокий риск повторения ишемических событий, обусловленных ЧКВ

Предшествующий тромбоз стента на адекватной антитромбоцитарной терапии
Стентирование последней оставшейся доступной коронарной артерии
Диффузное многососудистое поражение, особенно у пациентов с сахарным диабетом
Хронический диализ (клиренс креатинина менее 60 мл минуту)
Имплантация 3-х и более стентов
Стентирование 3-х и более сегментов
Бифуркационное стентирование 2-мя и более стентами
Общая длина стентов более 60 мм
Лечение хронической окклюзии

Таблица 4.
Неблагоприятный профиль пациента для комбинации ОАК и антитромбоцитарной терапии

Вероятность короткой продолжительности жизни
Наличие злокачественного новообразования
Ожидаемая низкая приверженность лечению
Низкий психический статус
Конечная стадия почечной недостаточности
Пожилкой возраст
Предшествующее крупное кровотечение/геморрагический инсульт
Хроническое злоупотребление алкоголем
Анемия
Клинически значимое кровотечение на ДАТТ

Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST у пациентов с фибрилляцией предсердий – общие принципы ведения

В клинической ситуации с развитием ОКС следует обязательно учитывать тот факт, что кардиоэмболический риск на фоне существующей ФП сразу увеличивается на 1 балл, что, следовательно, автоматически

переводит пациентов, исходно имеющих 1 и 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc (для мужчин и женщин соответственно), в группу обязательного приема ОАК. У пациентов без дополнительных факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc после проведения ЧКВ по поводу ОКС антикоагуляционная терапия в первые 12 месяцев может не назначаться, а использоваться только двойная антиагрегантная терапия [14]. После завершения необходимого срока ДАТ, следует рассмотреть вопрос о назначении антикоагулянта, либо продолжить прием одного из антиагрегантов, но уже по вновь возникшим показаниям в связи с перенесенным ОКС.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST): правила тройной антитромботической терапии во время проведения ЧКВ

Применение ОАК у пациентов с ФП и ОКСпST имеет целый ряд важных особенностей.

В отношении тактики ведения пациентов, принимавших до развития ОКСпST варфарин, все более-менее ясно. В этой ситуации ЧКВ представляются безопасными без гепаринового моста и без дополнительного введения гепарина периоперационно, если международное нормализованное отношение (МНО) ≥ 2,5. Если же МНО при госпитализации менее 2,5 (анализ проводится непосредственно перед ЧКВ), – требуется обязательное дополнительное введение парентеральных антикоагулянтов (предпочтительно использовать НФГ (70 Ед/кг), эноксапарин или бивалирудин; фондапаринукс в настоящее время при ОКСпST не показан).

Все понятно и у пациентов, не получавших ОАК до экстренного ЧКВ (низкий риск инсульта, либо ошибочная тактика ведения), – проводится стандартная тактика перипроцедурного назначения парентеральных антикоагулянтов.

В отношении пациентов, уже принимавших НОАК до развития ОКСпST, на сегодняшний день не всё так однозначно. В публикациях, посвященных применению НОАК в различных клинических ситуациях, авторами которых являются, в подавляющем большинстве, аритмологи, тактика ведения таких пациентов представлена следующим образом. При развитии ОКСпST на фоне приема НОАК последние следует отменить

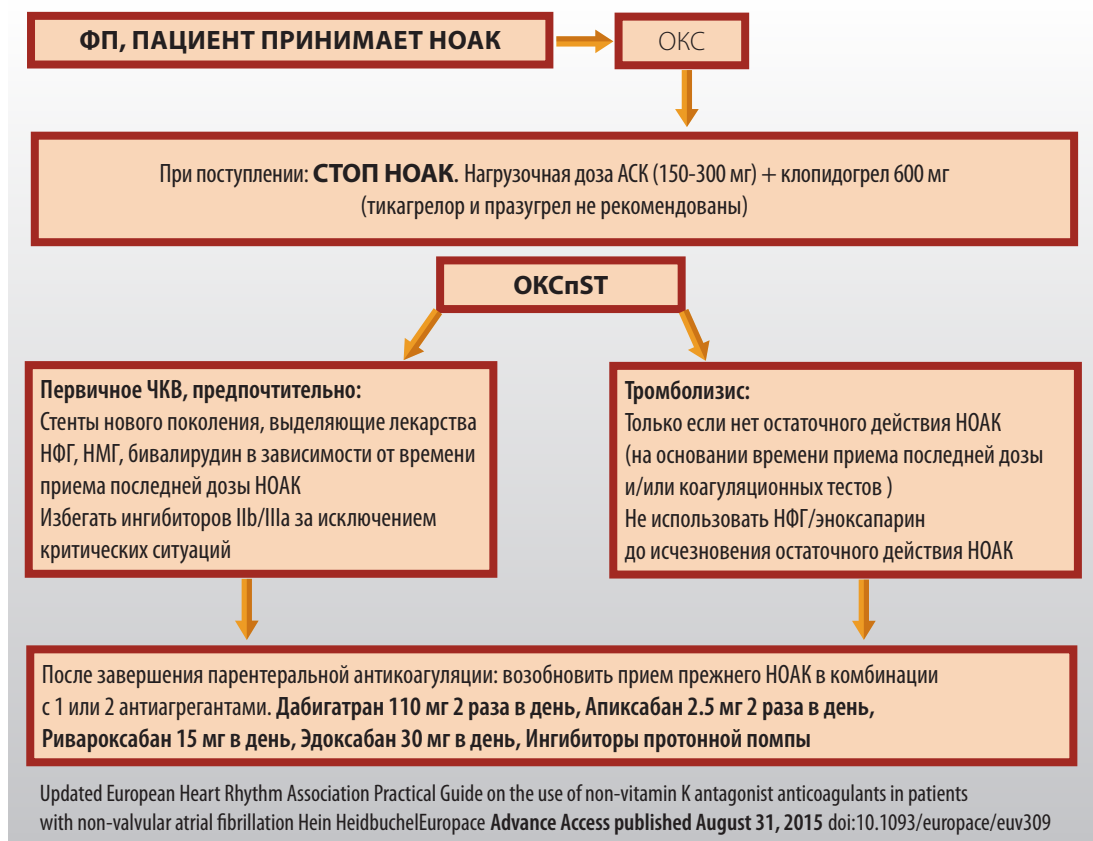


Схема 1.
ОКС у пациентов с ФП, принимающих НОАК

и назначить аспирин и клопидогрел в стандартных дозах под прикрытием блокаторов протонной помпы. Далее при проведении ЧКВ необходимо перейти на обязательное парентеральное введение антикоагулянта, независимо от времени приема последней дозы препарата (НОАК) (схема 1).

При этом в связи со значительным увеличением геморрагического риска разумно использовать стандартные дозы парентеральных антикоагулянтов с возможным предпочтением бивалирудина (наиболее короткодействующий препарат, внутривенную инфузию которого можно прекратить после окончания процедуры; особенно показан, если пациент принимает дабигатран). Может использоваться НФГ или эноксапарин (ряд экспертов считают, что эноксапарин может быть предпочтительным, если пациент принимает ривароксабан или аликсабан). Введение парентерального антикоагулянта прекращается сразу после окончания процедуры ЧКВ, и первая доза НОАК должна быть принята сразу после прекращения действия парентерального антикоагулянта. Использование блокаторов IIb/IIIa-рецепторов (абциксимаба, тирофиба, эптифибатид и пр.) у данной категории

пациентов возможно только в случае развития тромботических осложнений.

Рекомендации ЕОК 2017 года по ведению пациентов с ОКСnST в разделе, касающемся стратегии лечения пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, вышеизложенные положения подтверждаются лишь частично:

- в случае, если пациент до госпитализации принимал НОАК, обязательно требуется дополнительное введение парентерального антикоагулянта, независимо от времени приема последней дозы препарата;

- всем пациентам показано назначение нагрузочной дозы аспирина и прием нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг до или непосредственно во время ЧКВ;

- режим постоянной (хронической) антикоагуляции не должен быть остановлен во время проведения ЧКВ. Более того, считается, что перевод пациента, принимающего НОАК, на парентеральные антикоагулянты (*имеется ввиду продленное введение последних после выполнения процедуры ЧКВ, а затем только возврат к приему НОАК*), чреват ростом как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений;

– всем пациентам на время использования тройной и двойной антитромботической терапии показана терапия ингибиторами протонной помпы.

Как мы видим, одно из ключевых положений данных рекомендаций говорит о вреде прерывания постоянной (хронической) антикоагуляции НОАК, и это логично.

Рассмотрим конкретную клиническую ситуацию. У пациента с ФП, принимающего НОАК, развился ОКСнСТ. Он поступает в стационар, как правило, еще на фоне действия НОАК. У всех пациентов с ОКСнСТ независимо от приема ОАК предусмотрен определенный алгоритм действий. Процедура ЧКВ должна быть проведена в течение ближайших 90 минут (AI), либо через 2–24 часов после успешного тромболизиса (AI). Как уже было указано, у пациентов, принимающих НОАК, обязательно требуется дополнительное введение парентерального антикоагулянта, независимо от времени приема последней дозы препарата. После экстренного ЧКВ введение парентеральных антикоагулянтов прекращается сразу после окончания процедуры (стандартные правила выполнения ЧКВ). В большинстве случаев действие НОАК еще сохраняется, и, следовательно, логично будет продолжить постоянную (хроническую) антикоагуляцию НОАК. Если же действие НОАК к моменту окончания ЧКВ уже закончилось, НОАК следует принять сразу после завершения процедуры ЧКВ.

Отдельно рассмотрим ситуации, когда после проведения ЧКВ показано продленное введение парентеральных антикоагулянтов. В первую очередь это необходимо у пациентов после осложненного ЧКВ (рецидивы ишемии), если планируется повторное вмешательство или отсроченное удаление интродьюсера.

При неосложненном ЧКВ показаниями к продлению терапии парентеральными антикоагулянтами является ситуация, когда ЧКВ выполнено на фоне приема варфарина и МНО <2 (или <2,5 для больных с механическими протезами митрального клапана). Необходимо продлить введение парентерального антикоагулянта совместно с варфарином до достижения первого целевого МНО.

Может случиться и так, что пациент не принимал варфарин до ЧКВ из-за ошибочной тактики ведения. В этой ситуации необходимо продлить введение

парентерального антикоагулянта, сразу после ЧКВ начать прием варфарина, и продолжать введение парентерального антикоагулянта до достижения первого целевого МНО. Опять налицо преимущество НОАК, которые в данной ситуации могут быть назначены после завершения процедуры ЧКВ без использования продленного введения парентеральных антикоагулянтов.

Тромболитическая терапия на фоне приема НОАК

В целом, следует избегать введения тромболитиков в случае приема пациентом ОАК до развития ОКС. Вместе с тем может возникнуть ситуация, когда доступна только тромболитическая терапия (ТЛТ). При принятии решения о возможности проведения реперфузионного лечения (время как правило исчисляется первыми 6–12 часами после появления симптомов, и редко когда эти границы могут быть расширены до 24 часов при жизнеопасных осложнениях) требуется учитывать значения показателей, характеризующих содержание и активность НОАК в крови (тромбиновое время в разведении, экариновое время свертывания крови или АЧТВ для дабигатрана этексилата; протромбиновое время для ривароксабана), которое не должно быть выше ВГН. Оценить эффект апиксабана по стандартной коагулограмме невозможно.

В целом введение тромболитика возможно через 12–24 часа после приема последней дозы НОАК при условии отсутствия резидуального антикоагулянтного эффекта. Если пациент принимает варфарин, введение тромболитика возможно при значениях МНО менее 1,7.

После проведения ТЛТ тактика назначения антитромботических препаратов определяется выбранной стратегией ведения пациента – фармако-инвазивная или консервативная.

Если до ОКС пациент принимал НОАК, после проведения тромболизиса рекомендуется воздержаться от назначения парентеральных антикоагулянтов минимум в течение 12 ч и обязательно до полной нормализации параметров коагулограммы.

Длительность назначения парентеральных антикоагулянтов определяет выбранной тактикой: при фармако-



Схема 2.
ОКСбпСТ у пациентов
с ФП, принимающих
НОАК

инвазивной тактике парентеральные антикоагулянты отменяют сразу после ЧКВ, при консервативной тактике длительность назначения определяется типом антикоагулянта (48 часов для НФГ, до 8 дней для НМГ) и отсутствием/наличием рецидивов ишемии. После прекращения введения парентеральных антикоагулянтов возобновляется приём НОАК.

Если пациент до развития ОКС принимал варфарин, после выполнения тромболизиса введение дополнительных парентеральных антикоагулянтов не требуется, если МНО находится в целевом диапазоне (при высоком геморрагическом риске более 1,7). Если МНО ниже целевого диапазона (или менее 1,7 при высоком геморрагическом риске), после тромболизиса начать введение парентерального антикоагулянта совместно с варфарином до достижения первого целевого МНО.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) – правила тройной антитромботической терапии во время проведения ЧКВ

Примерно 6–8% пациентов, перенесших ЧКВ, имеют показания к долгосрочной пероральной коагуляции АВК или НОАК [11].

Инвазивная тактика лечения пациентов данного профиля к 2018 году не претерпела кардинальных изменений и определяется рекомендациями 2015 года (схема 2). Первичное ЧКВ является предпочтительной стратегией ведения пациентов с ОКСбпСТ умеренного, высокого и очень высокого риска. Сроки выполнения ЧКВ определяются по стандартным правилам с алгоритмом выбора стратегии экстренного (менее 2 ч), раннего (первые сутки) или отсроченного (первые 3 суток) вмешательства. У пациентов очень высокого риска, нуждающихся в экстренной реваскуляризации (нестабильная гемодинамика/шок/рефрактерная ишемия/жизнеугрожающие желудочковые аритмии/острая левожелудочковая недостаточность), ЧКВ должно быть выполнено в первые 2 часа, несмотря на прием НОАК (тактика лечения как у пациентов с ОКСпСТ).

Существуют стратегии минимизации осложнений, связанных с ЧКВ у пациентов, принимающих ОАК [11], приведены в таблице 5.

Кратко остановимся на положениях, изложенных в таблице 5. Что касается первых трех пунктов, то они рутинно используются у пациентов с ЧКВ, принимающих ОАК. Это корректировка дозы парентерального

Доза антикоагулянтов должна быть скорректирована с учетом массы тела и функции почек, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста.

Предпочтительно использовать радиальный доступ.

Рекомендовано применение ингибиторов протонной помпы у пациентов, нуждающихся в ДАТТ и имеющих риск желудочно-кишечных кровотечений выше среднего (гастроинтестинальные язвы/кровотечения в анамнезе, антикоагулянтная терапия, хронический прием НПВС/кортикостероидов, или 2 и более ФР: возраст старше 65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя).

Пациенты на пероральных антикоагулянтах:

- ЧКВ проводится без прерывания приема АВК или НОАК;
- пациентам с АВК не назначать НФГ при МНО >2,5;
- пациенты, принимающие пероральные антикоагулянты, не являющиеся АВК, независимо от времени последнего приема дополнительно нуждаются в назначении парентерального антикоагулянта (эноксапарин 0,5 мг/кг в/в или НФГ 60 МЕ/кг);
- аспирин показан, но следует избегать предварительного назначения ингибиторов P2Y12;
- ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa используются только в ситуации развития перипроцедурных осложнений ЧКВ.

Таблица 5.
Предлагаемые
стратегии
по сокращению
риска кровотечения,
связанного с ЧКВ

антикоагулянта в зависимости от массы тела и функции почек, с учетом возраста и пола пациента, предпочтение радиальному доступу при проведении ЧКВ и рутинное назначение блокаторов протонной помпы.

А вот положения стратегии, касающиеся пациентов на «пероральных антикоагулянтах» требуют пояснения. Тактика ведения пациентов, принимающих АВК, та же, что и при ОКСнСТ. Безопасность ЧКВ на антикоагулянтах, не являющихся АВК, без дополнительной парентеральной антикоагуляции неизвестна [17, 18, 19]. Поэтому, если пациент до госпитализации принимал НОАК и выполняется экстренное ЧКВ на фоне сохраняющегося антикоагуляционного эффекта препарата (менее 12 часов после последнего приема препарата либо изменения в коагулограмме), все равно требуется дополнительное введение парентерального антикоагулянта. Предпочтительно использование эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг в/в, НФГ 60 МЕ/кг. Если пациент до госпитализации принимал НОАК, и на момент выполнения ЧКВ действие препарата закончилось, введение вышеуказанных парентеральных антикоагулянтов обязательно, но четких критериев оптимального выбора препарата не существует, необходимо руководствоваться индивидуальной оценкой тромботического и геморрагического рисков.

Сегодня аргументы за и против предварительного лечения ингибиторами P2Y12 у пациентов с ОКСбпСТ широко обсуждаются, тема остается спорной [20, 21]. Рекомендовано назначение ингибиторов P2Y12 сразу

после подтверждения диагноза ОКСбпСТ независимо от стратегии лечения [22, 23]. Это означает предварительное назначение ингибиторов P2Y12 до коронарной ангиографии пациентам с инвазивной стратегией. Но по результатам исследования ACCOAST, изучавшего применение ингибитора P2Y12 при ОКСбпСТ, не было показано никакого снижения по результатам первичной конечной точки (сосудистая смерть, рецидивирующий ИМ, инсульт, неотложная реваскуляризация, применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa по неотложным показаниям) ни к 7, ни к 30 дню [24]. С другой стороны, случаев больших кровотечений по TIMI было значительно больше в группе предварительного лечения к 7 дню (2,6% против 1,4%).

Поэтому логично положение, согласно которому следует избегать предварительного назначения ингибиторов P2Y12, ведь в случае выбора консервативной тактики ведения пациента тройная антитромбоцитарная терапия не показана из-за значительного риска геморрагических осложнений, и следует ограничиться двойной антитромботической терапией (ОАК+антиагрегант). Это положение в рекомендациях ЕОК 2015 года по ведению пациентов с ОКСбпСТ имеет класс III (вред), уровень С: предварительная двухкомпонентная дезагрегантная терапии с помощью аспирина и ингибитора P2Y12 в дополнение к ОАК до проведения коронарографии не рекомендована.

В рекомендациях ЕОК по ДАТ 2017 года – это положение уточнено: всем пациентам с ФП, подвергаемым ЧКВ, показано перипроцедурное назначение клопидогрела и аспирина [13].

Использование блокаторов IIb/IIIa-рецепторов показано только в случае развития тромботических осложнений. Если ЧКВ выполняется на фоне сохраняющегося антикоагулянтного эффекта пероральных препаратов, использования блокаторов IIb/IIIa-рецепторов рекомендуется избегать.

Прерывать или нет прием ОАК до проведения процедуры ЧКВ? Считается, что в перипроцедурный период должно быть рассмотрено проведение коронарной ангиографии на фоне пероральной антикоагуляции (в том числе на фоне НОАК) [11], т. к. ее прерывание или переход к парентеральным

антикоагулянтам может повыситься как случаи тромбоэмболий, так и кровотечений [25, 26, 27].

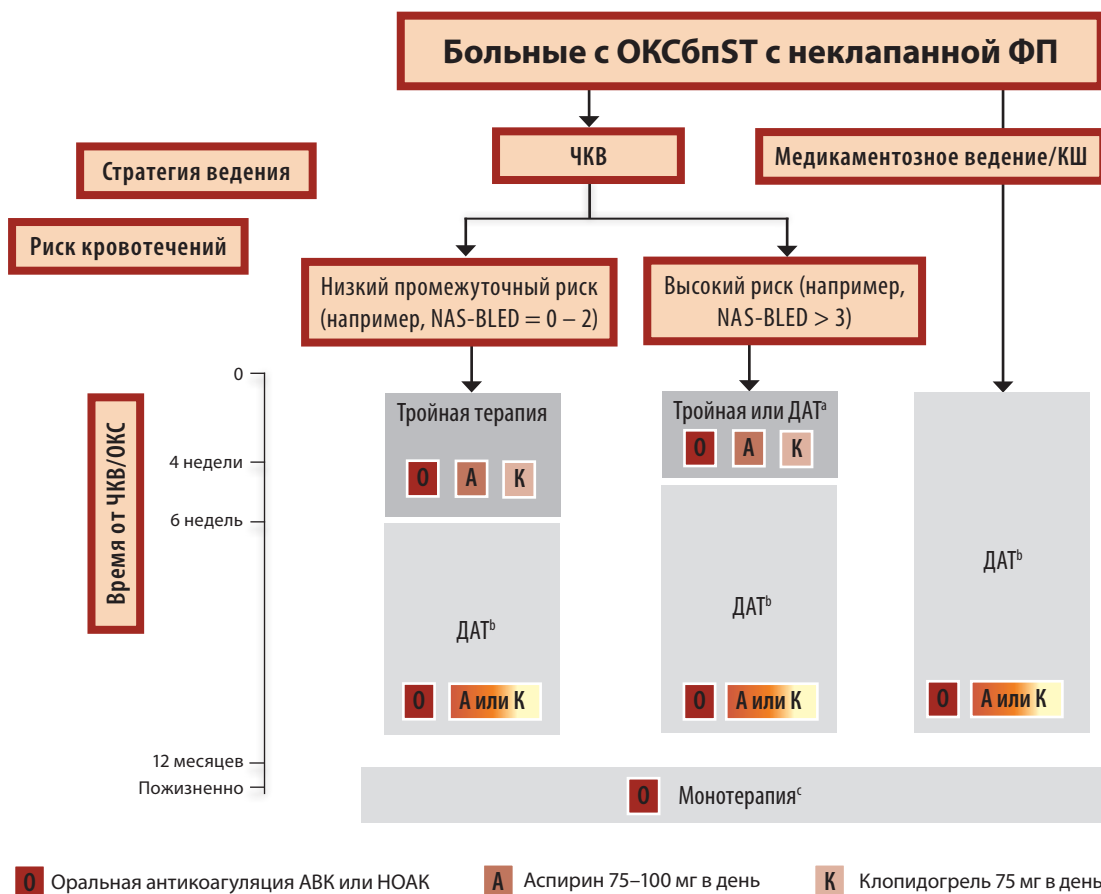
Однако сегодня в публикациях, посвященных использованию НОАК, в данной клинической ситуации рекомендуется отметить НОАК и отсрочить стентирование на 24–72 часа, чтобы дождаться полного прекращения эффекта НОАК. Рекомендуется выполнять ЧКВ не ранее, чем через 12 ч от приема последней дозы НОАК или при нормальных значениях АЧТВ/ТВ (для дабигатрана), ПВ (для ривароксабана). Спустя 12 часов после приема последней дозы НОАК могут быть назначены фондапаринукс, эноксапарин или НФГ. После ЧКВ и прекращения введения парентеральных антикоагулянтов терапия НОАК должна быть продолжена. *Таблетка любого нового НОАК назначается вместо очередной инъекции парентерального препарата.*

Если пациент с ФП до экстренного ЧКВ не получал антикоагулянтов (низкий риск инсульта, ошибочная тактика ведения), предполагается стандартная тактика интраоперационного назначения парентеральных антикоагулянтов.

Экстренное коронарное шунтирование на фоне приема пероральных антикоагулянтов у больных с ОКСбпСТ и ОКСпСТ

Если клиническая ситуация требует экстренного хирургического вмешательства, для снижения геморрагического риска возможно использование концентрата факторов протромбинового комплекса, концентрата активированных факторов протромбинового комплекса или специфических антидотов к НОАК после их регистрации в РФ. В настоящее время в США и ЕС зарегистрирован антидот для дабигатрана (идаруцизумаб, торговое название «Праксбайнд»). После выполнения экстренного коронарного шунтирования у больных с ФП и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений независимо от типа ОКС рекомендуется двойная антитромботическая терапия (пероральный антикоагулянт и один антиагрегант – АСК или клопидогрел) в течение 1 года, далее монотерапия ОАК (схема 3).

Схема 3. Антитромботическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и неклапанной фибрилляцией предсердий, адаптировано из Roffi M. (2015) [11].
Сокращения:
О – оральные антикоагулянты,
А – аспирин,
К – клопидогрель,
ДАТ – двойная антитромботическая терапия,
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, **ФП** – фибрилляция предсердий,
КШ – коронарное шунтирование,
АВК – антагонисты витамина К,
НОАК – новые оральные антикоагулянты,
ОКС – острый коронарный синдром,
ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST



Консервативная тактика ведения больных с острым коронарным синдром с подъемом и без подъема сегмента ST – правила длительной антитромботической терапии

У пациентов с любым типом ОКС, которым не выполнялось ЧКВ, позиция по использованию пероральных антикоагулянтов при консервативном ведении ОКС более четкая. Прием варфарина можно продолжить, не заменяя на парентеральные препараты. Прием НОАК следует прекратить, провести стандартный курс парентеральных антикоагулянтов, затем возобновить прием НОАК. Использование тройной антитромботической терапии (пероральный антикоагулянт, АСК, клопидогрел) нецелесообразно, так как существенно увеличивает геморрагический риск без существенного снижения ишемического риска. Поэтому для длительной терапии больных с ФП и ОКС, имеющих высокий риск развития инсульта, планируемых на консервативное лечение, рекомендуется использование только антикоагулянта в сочетании с одним антиагрегантом (клопидогрелом) (IIa C) [11].

Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST – правила длительности антитромботической терапии (в течение 12 месяцев после ЧКВ и далее)

Данных по длительному применению пероральных антикоагулянтов при ОКС на фоне ФП и ЧКВ сегодня недостаточно [27, 28]. Когортное исследование, включающее 82854 пациентов с ФП, показало, что длительное применение пациентами тройной терапии в составе аспирина, клопидогреля и перорального антикоагулянта в течение 1 года было связано с достоверным увеличением риска больших (14,3% против 6,9%) и фатальных кровотечений (0,9% против 0,3%) по сравнению с ДАТ [29]. Продолжительность тройной терапии должна быть сокращена насколько возможно в зависимости от клинической ситуации, такой как риск тромбоэмболий (по шкале CHA₂DS₂-VASc), риск кровотечений (оцененный по шкалам HAS-BLED и ABC) [27].

Пациентам с ФП со стабильной ИБС, при отсутствии анамнеза ОКС и/или коронарного

вмешательства за предыдущие 12 месяцев рекомендована монотерапия ОАК, а не комбинированная терапия с антиагрегантами. Для пациентов, перенесших ОКС и/или коронарное стентирование, представляется оправданным назначение на короткий период тройной антитромботической терапии в составе комбинации ОАК, клопидогреля и аспирина. При этом показания для пероральной гипокоагуляции у пациентов с ФП и ОКС пересматривались по мере выхода новых Рекомендаций ЕОК в 2015 году [11], 2016 году [12] и 2017 году [13, 14]. Динамика взглядов на эту проблему представлена на схемах 3–5.

Рассмотрим положения, приведенные на схеме 3. Всем пациентам, при высоком риске развития тромбоэмболических осложнений (индекс CHA₂DS₂-VASc до развития ОКС – 2 балла и более (мужчины), 3 балла и более (женщины), если было выполнено ЧКВ проводится тройная антитромботическая терапия, включающая ОАК (АВК либо НОАК) + ДАТ:

- при низком/промежуточном геморрагическом риске по шкале HAS-BLED (0–2 балла) в течение 6 недель;

- при высоком риске по шкале HAS-BLED (3 и более баллов) в течение 4 недель.

Спустя 6 и 4 недели соответственно пациентов переводят на двойную антитромботическую терапию (ОАК+антиагрегант, где аспирин может назначаться в качестве альтернативы клопидогрелю). У пациентов с очень высоким риском коронарных событий может рассматриваться возможность проведения тройной терапии до 12 месяцев, в этой же группе двойная антитромботическая терапия (ОАК + аспирин или клопидогрел) может быть продолжена свыше одного года.

Более длительные сроки тройной терапии, более 12 месяцев, могут быть рекомендованы очень ограниченному количеству пациентов с высоким риском ишемических событий (например, первичный тромбоз стента при адекватной антитромбоцитарной терапии, стентирование левой основной или последней оставшейся у пациента коронарной артерии, множественное стентирование в проксимальных коронарных сегментах, при лечении бифуркации двумя стентами или диффузном мультисосудистом заболевании, особенно у больных с диабетом).



Схема 4. Антитромботическая терапия после ОКС у пациентов с ФП при необходимости антикоагулянтной терапии, где ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФП – фибрилляция предсердий, ОАК – оральные антикоагулянты (включая антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты); * – двойная терапия ПАК + аспирин A или клопидогрел K может быть рассмотрена у отдельных пациентов; ** – ПАК O + антиагрегант A или K; *** – двойная терапия, включая ПАК O и аспирин или клопидогрел A или K, может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском коронарных событий; адаптировано из Kirchhof P. (2016) [12].

Пациент с ФП и показаниями для антитромботической терапии после ЧКВ

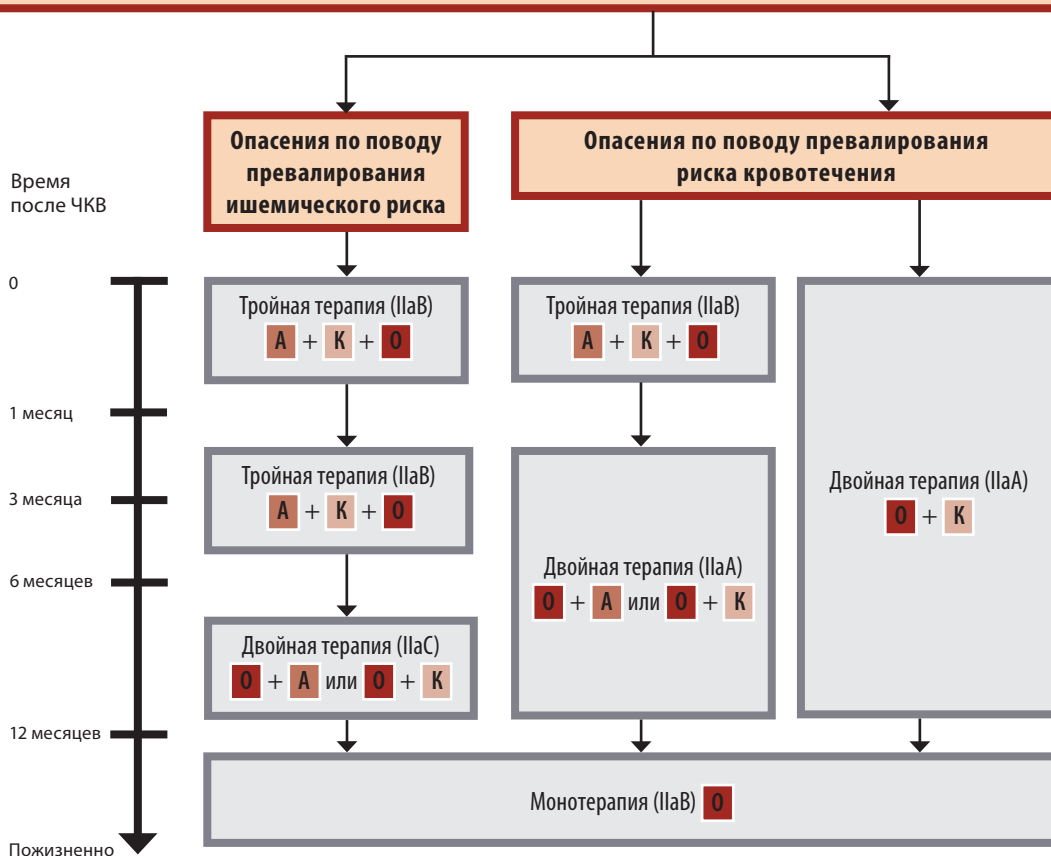


Схема 5. Алгоритм двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ФП после ЧКВ на фоне ОКС при необходимости антикоагулянтной терапии, где ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФП – фибрилляция предсердий, ОАК – оральные антикоагулянты (включая антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты); тройная терапия – ОАК O + аспирин A + клопидогрел K; двойная терапия ОАК O + аспирин A или клопидогрел K; монотерапия ОАК O; адаптировано из Costa F. (2017) [13].

По результатам исследования WOEST [30], в котором сравнивали эффективность и безопасность двойной (ОАК+клопидогрел) и тройной антитромботической терапии (ОАК+клопидогрел+аспирин в дозе 80 мг/сутки) в рекомендациях ЕОК 2015 года по ведению пациентов с ОКСбпСТ появляется вывод, что у ограниченного числа больных подвергшихся ЧКВ (с низким риском ишемии), двойная антитромботическая терапия (ОАК + клопидогрел) может быть альтернативой тройной антитромботической терапии.

Пациентам, у которых была исходно выбрана консервативная тактика ведения, либо выполнено экстренное коронарное шунтирование, в течение года проводится двойная антитромботическая терапия (ОАК+антиагрегант) с последующей монотерапией ОАК.

При низком риске развития тромбоэмболических осложнений – значение индекса CHA₂DS₂-VASc (с учетом ОКС + 1 балл) – 1 балл (мужчины), 2 балла (женщины) при любом типе ОКС (консервативная и/или инвазивная тактика) должна быть рассмотрена двойная антитромбоцитарная терапия включающая АСК и новый ингибитор P2Y₁₂ в течение 12 месяцев, как альтернатива тройной (ОАК+ДАТ) или двойной антитромботической терапии (ОАК+один из антиагрегантов) [11]. После окончания ДАТ у данной категории пациентов необходимо решить вопрос о назначении монотерапии антикоагулянтами (варфарин или НОАК), либо продолжить прием одного из антиагрегантов (вновь возникшие показания после ОКС).

В рекомендациях 2016 года [12] по лечению пациентов с ФП (схема 4) уточнены ряд положений по антитромботической терапии после перенесенного ОКС вне зависимости с подъемом или без подъема сегмента ST.

В частности, уточнены группы пациентов: низкий риск кровотечения в сравнении с риском повторного ОКС или тромбоза стента и высокий риск кровотечения в сравнении с риском повторного ОКС или тромбоза стента.

Уточнены максимальные сроки тройной терапии – до 6 месяцев в группе преобладания риска тромботических осложнений, в группе преобладания геморрагических осложнений сроки тройной терапии остались прежними до 1 месяца (класс IIa, уровень C).

Со ссылкой на исследование WOEST [30], рекомендация «двойная терапии с любым ОАК и клопидогрелем в дозе 75 мг в сутки может рассматриваться как альтернатива тройной антитромботической терапии у отдельных пациентов», приобретает класс IIb, уровень C.

Пациентам, у которых была выбрана консервативная тактика ведения и не проводилось стентирование, должна рассматриваться двойная антитромботическая терапия (ОАК+антиагрегант) в течение 12 месяцев класс IIa, уровень C.

Сохраняет силу положение, что для пациентов с высоким риском коронарных событий может рассматриваться возможность проведения двойной антитромботической терапии свыше одного года.

Актуальные положения по антитромботической терапии у пациентов с ФП после перенесенного ОКС вне зависимости с подъемом или без подъема сегмента ST отражены в рекомендациях ЕОК 2017 года по ДАТТ [13]:

Показано перипроцедурное назначение клопидогрела и аспирина всем пациентам, подвергаемым ЧКВ (I C).

Пациентам, подверженным ЧКВ, независимо от типа используемого стента, показана тройная терапия аспирином, клопидогрелем и ОАК (IIa B).

Тройную терапию аспирином, клопидогрелем и ОАК длительностью более 1 месяца и до 6 месяцев следует рассмотреть у пациентов с высоким ишемическим риском из-за ОКС или других анатомических/процедурных характеристик, которые перевешивают риск кровотечения (IIa B).

Двойную терапию клопидогрелем 75 мг в сутки и ОАК следует рассматривать как альтернативу 1-месячной тройной антитромбоцитарной терапии пациентов, у которых риск кровотечения перевешивает ишемический риск ОАК (IIa A).

Прекращение приема антитромбоцитарных препаратов у пациентов, получавших ОАК, должно быть рассмотрено после 12 месяцев терапии (IIa B).

У пациентов с показанием к приему АВК в сочетании с аспирином и/или клопидогрелем интенсивность дозы АВК должна быть тщательно отрегулирована с помощью целевого МНО в нижней части рекомендуемого диапазона (2,0–2,5 или 2,5–3,0 у больных

с механическими протезами митрального клапана) и времени в терапевтическом диапазоне более 65–70% (IIa B).

Когда НОАК используются в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем, следует выбирать самую низкую одобренную дозу, эффективную для профилактики инсульта, испытанную в исследованиях у пациентов с ФП (дабигатран – 110 мг 2 р/д, апиксабан – 2,5 мг 2 р/д) (IIa C).

При использовании ривороксабана в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем, доза ривороксабана 15 мг в сутки может быть использована вместо ривороксабана 20 мг в сутки (IIa B).

Использование тикагрелора или прасугрела не рекомендуется в качестве части тройной антитромбоцитарной терапии с аспирином и ОАК (III B).

Альтернативная стратегия – двойная терапия (НОАК+ингибитор P2Y₁₂) вместо тройной антитромботической терапии – прошла проверку в исследованиях PIONEER-PCI [31] и RE-DUALPCI [32]. В первом сравнивались различные схемы тройной терапии с двойной терапией (ривороксабан+ингибитор P2Y₁₂), во втором двойная терапия дабигатран, в различных дозировках, плюс ингибитор P2Y₁₂ (клопидогрел либо тикагрелор) против тройной терапии (варфарин+ДАТ). И если в первое исследование включались пациенты, которым ЧКВ проводилось в плановом порядке, то во втором 50% пациентов, включенных в исследование, стентирование было выполнено в связи с ОКС. В обоих исследованиях двойная терапия (НОАК+ингибитор P2Y₁₂) позволила снизить риск кровотечений в сравнении с тройной терапией (варфарин+ДАТ) при не меньшей эффективности в отношении профилактики тромбоэмболических событий. Вторым важным выводом исследования RE-DUALPCI было то, что обе дозы дабигатрана 110 и

150 мг были эффективны и безопасны и могут применяться в комбинации с антитромбоцитарными препаратами в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Учитывая важность проблемы поиска оптимальных схем антикоагуляционной и антиагрегантной терапии у пациентов с ФП в случае проведения ЧКВ, а также сложность исследований в этой области, исследования PIONEER-PCI и RE-DUALPCI представляют значимый шаг вперед.

В настоящее время ожидается завершения ряда исследований с НОАК в контексте ЧКВ или ОКС у пациентов с ФП – это AUGUSTUS с апиксабаном и ENTRUST-AF-PCI с эдоксабаном [33].

Заключение. Возможно, объединенный анализ результатов этих работ даст более точную информацию о составе оптимального антитромботического «коктейля». Однако имеющиеся на сегодняшний день данные не свидетельствуют в пользу использования полных доз антикоагулянтов и антиагрегантов у данной категории пациентов в условиях повседневной практики. Выражая собственное мнение, считаем, что длительность тройной терапии не должна превышать 1 месяца – период нахождения пациента в стационаре плюс стационарный этап реабилитации, а в идеале лучше ограничиться двойной антитромботической терапией в течение года: НОАК в самой низкой одобренной в исследованиях дозе, эффективной для профилактики инсульта, плюс клопидогрел в дозе 75 мг. Следует отметить, что подходы к терапии ОКС у пациентов с ФП, изложенные при написании статьи, во многом совпали с положениями последних совместных рекомендаций EOK и EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 года, представленных на конгрессе ESC в августе 2018 года в Мюнхене [34].

References

- Ruiz-Nodar J.M., Marín F., Hurtado J.A., Valencia J., Pinar E., Pineda J., Gimeno J.R., Sogorb F., Valdés M., Lip G.Y. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol. 51, no. 8, pp. 818–825. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.035.
- Hansen M.L., Sørensen R., Clausen M.T., Fog-Petersen M.L., Raunso J., Gadsbøll N., Gislason G.H., Folke F., Andersen S.S., Schramm T.K., Abildstrøm S.Z., Poulsen H.E., Køber L., Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010, vol. 170, no. 16, pp. 1433–1441. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271.
- Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., Hansen C.M., Karasoy D., Kristensen S.L., Køber L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H., Hansen M.L. Bleeding after initiation of multiple anti-thrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2013, vol. 127, no. 17, pp. e585. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
- Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A. et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, vol. 46, no. 4, pp. 517–592. doi: 10.1007/s12265-015-9632-6.
- Gao X.F., Chen Y., Fan Z.G., Jiang X.M., Wang Z.M., Li B., Mao W.X., Zhang J.J., Chen S.I. Antithrombotic regimens for patients taking oral anticoagulation after coronary intervention: a meta-analysis of 16 clinical trials and 9185 patients. *Clin Cardiol*, 2015, vol. 38, no. 8, pp. 499–509. doi: 10.1002/clc.22411.
- Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M., Ezekowitz M., Oldgren J., Eikelboom J.W., Reilly P.A., Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*, 2013, vol. 127, no. 5, pp. 634–640. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.063.
- Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M., Gutterman D.D., Sonnenberg F.A., Alonso-Coello P., Akl E.A., Lansberg M.G., Guyatt G.H., Spencer F.A. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American

- ican College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, vol. 141, no. 2, pp. e6375–e6685. doi: 10.1378/chest.11-2306.
8. Rubboli A., Faxon D.P., Juhani Airaksinen K.E., Schlitt A., Marín F., Bhatt D.L., Lip G.Y. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Thromb Haemost*, 2014, vol. 112, no. 6, pp. 1080–1087. doi: 10.1160/TH14-08-0681.
9. Oldgren J., Wallentin L., Alexander J.H., James S., Jönellid B., Steg G., Sundström J. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, no. 22, pp. 1670–1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehd049.
10. Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A. et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, vol. 46, no. 4, pp. 517–592. doi: 10.1007/s12265-015-9632-6.
11. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen S., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Kardiol Pol*, 2015, vol. 73, no. 12, pp. 1207–1294. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026418.
12. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castellà M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hindricks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Alexandru Popescu B., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, vol. 37, no. 38, pp. 2893–2962. doi: 10.1016/j.rec.2017.07.009.
13. Gorenek B., Pelliccia A., Benjamin E.J., Boriani G., Crijns H.J., Fogel R.I., Van Gelder I.C., Halle M., Kudaiberdieva G., Lane D.A. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 190–225. doi: 10.1093/europace/euw242.
14. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Vahrenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017, vol. 39, no. 2, pp. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
15. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R., De Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010, vol. 138, no. 5, pp. 1093–1100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
16. Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J., Alexander J.H., Connolly S.J., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Held C., Hylek E.M., Lopes R.D., Siegbahn A., Yusuf S.S., Granger C.B., Wallentin L. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10035, pp. 2302–2311. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.
17. Bach R.G., Cannon C.P., Weintraub W.S., Dibattiste P.M., Demopoulos L.A., Anderson H.V., DeLuca P.T., Mahoney E.M., Murphy S.A., Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*, 2004, vol. 141, no. 3, pp. 186–195. doi: 10.7326/0003-4819-141-3-200408030-00007.
18. Rosengren A., Wallentin L., K Gitt A., Behar S., Battler A., Hasdal D.M. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2004, vol. 25, no. 8, pp. 663–670. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.023.
19. Alfredsson J., Stenestrand U., Wallentin L., Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart*, 2007, vol. 93, no. 11, pp. 1357–1362. doi: 10.1136/hrt.2006.102012.
20. White H.D., Ohman E.M., Lincoff A.M., Bertrand M.E., Colombo A., McLaurin B.T., Cox D.A., Pocock S.J., Ware J.A., Manoukian S.V., Lansky A.J., Mehran R., Moses J.W., Stone G.W. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am College Cardiology*, 2008, vol. 52, no. 10, pp. 807–814. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.036.
21. Lincoff A.M., Steinhilb S.R., Manoukian S.V., Chew D., Pollack C.V. Jr., Feit F., Ware J.H., Bertrand M.E., Ohman E.M., Desmet W., Cox D.A., Mehran R., Stone G.W. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, vol. 1, no. 6, pp. 639–648. doi: 10.1016/j.jcin.2008.10.004.
22. O'Donoghue M., Antman E.M., Braunwald E., Murphy S.A., Steg P.G., Finkelstein A., Penny W.F., Fridrich V., McCabe C.H., Sabatine M.S., Wiviott S.D. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, no. 8, pp. 678–685. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.025.
23. Buller C.E., Pate G.E., Armstrong P.W., O'Neill B.J., Webb J.G., Gallo R., Welsh R.C. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can J Cardiol*, 2006, vol. 22, no. 6, pp. 511–515. doi: 10.1016/S0828-282X(06)70271-9.
24. Jolly S.S., Faxon D.P., Fox K.A., Afzal R., Boden W.E., Widimsky P., Steg P.G., Valentin V., Budaj A., Granger C.B., Joyner C.D., Chrolavicius S., Yusuf S., Mehta S.R. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, no. 5, pp. 468–476. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.062.
25. Lopes R.D., Alexander K.P., Marcucci G., White H.D., Spinler S., Col J., Aylward P.E., Califf R.M., Mahaffey K.W. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J*, 2008, vol. 29, no. 15, pp. 1827–1833. doi: 10.1093/eurheartj/ehn236.
26. Wallentin L., Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Ståhle E., Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*, 2000, vol. 356, no. 9223, pp. 9–16. doi: 10.1159/000054175.
27. Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Ståhle E., Swahn E., Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*, 2006, vol. 368, no. 9540, pp. 998–1004. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69416-6.
28. Diercks D.B., Owen K.P., Kontos M.C., Blomkalns A., Chen A.Y., Miller C., Wiviott S., Peterson E.D. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: A temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J*, 2010, vol. 160, no. 1, pp. 80–87. doi:10.1016/j.ahj.2010.04.017.
29. Hvelplund A., Galatius S., Madsen M., Rasmussen J.N., Rasmussen S., Madsen J.K., Sand N.P., Tilsted H.H., Thaysen P., Sindby E., Højbjerg S., Abildstrom S.Z. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J*, 2009, vol. 31, no. 6, pp. 684–690. doi: 10.1093/eurheartj/ehp493.
30. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P., Adriaenssens T., Vrolix M., Heestermans A.A., Vis M.M., Tijssen J.G., van 't Hof A.W., ten Berg J.M. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, vol. 381, no. 9872, pp. 1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61777-1.
31. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F., Wildgoose P., van Eickels M., Lip G.Y., Cohen M., Husted S., Peterson E., Fox K. 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). *Am Heart J*, 2015, vol. 169, no. 4, pp. 472–478. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.006.
32. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T., Maeng M., Merkely B., Zeymer U., Gropper S., Nordaby M., Kleine E., Harper R., Manassie J., Januzzi J.L., Ten Berg J.M., Steg P.G., Hohnloser S.H. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, no. 16, pp. 1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
33. Vranckx P., Lewalter T., Valgimigli M., Tijssen J.G., Reimertz P.E., Eckardt L., Lanz H.J., Zierhut W., Smolnik R., Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*, 2018, vol. 196, pp. 105–112. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.009.
34. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2018, no. 25. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394.