

# Острый коронарный синдром у пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности использования современных антикоагулянтов

П.Г. Шахнович<sup>1</sup>, Д.О. Балахнов<sup>2</sup>, Д.В. Черкашин<sup>1</sup>, А.Е. Аланичев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное казенное учреждение «1469 Военно-морской клинический госпиталь», Североморск, Россия

Шахнович П.Г. — кандидат медицинских наук, докторант кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (ВМА им. С.М. Кирова); Балахнов Д.О. — главный терапевт ФГКУ «1469 Военно-морской клинический госпиталь»; Черкашин Д.В. — доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-морской терапии ВМА им. С.М. Кирова; Аланичев А.Е. — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-морской терапии ВМА им. С.М. Кирова.

**Контактная информация:** ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. Факс: +7(812)316–53–07. E-mail: dm-cherk@yandex.ru (Черкашин Дмитрий Викторович).

## Резюме

В статье приведены обзорные данные, которые освещают современные подходы к назначению пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий при развитии острого коронарного синдрома. В данной клинической ситуации необходима комбинация двух антиагрегантных препаратов в сочетании с антикоагулянтом, драматически увеличивающая риск кровотечений. В соответствии с накопленными научными данными и международными рекомендациями обобщены основные подходы к лечению больных на разных стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, антиагреганты, антикоагулянты.

## Acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation: the possibilities of modern anticoagulants

P.G. Shakhnovich<sup>1</sup>, D.O. Balakhnov<sup>2</sup>, D.V. Cherkashin<sup>1</sup>, A.E. Alanichev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Naval Hospital 1469, Severomorsk, Russia

**Corresponding author:** Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev street, St Petersburg, Russia, 194044. Fax: +7(812)316–53–07. E-mail: dm-cherk@yandex.ru (Dmitry V. Cherkashin, MD, PhD, the Chief of the Naval Medicine Department at Kirov Military Medical Academy).

## Abstract

Review of the literature shows modern approaches to prescription of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the development of acute coronary syndrome. This clinical situation requires a comb of two antiplatelet drugs in combination with an anticoagulant, dramatically increasing the risk of bleeding. In accordance with the accumulated scientific data and international guidelines the basic approaches to the treatment of patients at different stages of the disease are generalized.

**Key words:** atrial fibrillation, acute coronary syndrome, platelet antiaggregants, anticoagulants.

*Статья поступила в редакцию 23.07.14 и принята к печати 08.09.14.*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенный вид нарушения ритма сердца в клинической практике, который ассоциирован с повышением смертности (общей, сердечно-сосудистой, внезапной), риска инсульта и системной тромбоэмболии, сердечной недостаточности, острых коронарных синдромов (ОКС), ухудшением качества жизни [1].

ФП регистрируется у каждого пятого больного, госпитализированного с ОКС [2]. При развитии ФП пациенты с ОКС характеризуются двукратным увеличением 30-дневной летальности в сравнении с пациентами с синусовым ритмом [3]. В мета-анализе с поправкой на значимые факторы риска (возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет) ФП вносила самостоятельный дополнительный вклад в увеличение смертности больных ОКС: при ранее существовавшей аритмии — на 28 %, при остро развившемся нарушении ритма сердца — на 37 % [4].

Последние годы отмечены существенными достижениями в лечении пациентов с ФП и ОКС, а мощная доказательная база позволила разработать современные рекомендации по их лечению [5, 6].

Значительная их часть относится к совершенствованию пероральной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, эффективно и сравнительно безопасно снижающей риск тромбоэмболических осложнений ФП, профилактика которых должна быть частью лечебной тактики [7].

После почти 60 лет применения пероральных антикоагулянтов, механизм действия которых опосредован антагонизмом к витамину К, новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) с различными механизмами действия были одобрены к применению (в том числе и в России) для профилактики тромбоэмболических осложнений, чему в настоящее время уделяется особое внимание при ведении пациентов с ФП и больных ОКС. По сравнению с варфарином и его аналогами прямые ингибиторы тромбина и фактора Ха имеют более благоприятный фармакологический профиль. Они обладают прямым действием, которое не зависит от уровня плазменного антитромбина III, представлены малыми молекулами с предсказуемой фармакодинамикой, что позволяет использовать их 1 или 2 раза в сутки при фиксированных режимах дозирования без необходимости регулярного контроля антикоагулянтного эффекта. Стратегия прямого ингибирования тромбина или прямого подавления фактора Ха с использованием препаратов, применяемых перорально, стала альтернативой варфарину.

Длительная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия доказала свои преимущества в профилактике тромботических и тромбоэмболических осложнений. Однако часто приходится решать сложную задачу — какова тактика при наличии одновременных показаний и к приему антиагрегантных средств, и к приему перорального антикоагулянта? Позволит ли такая комплексная антитромботическая терапия обеспечить дополнительную защиту или будет опасной в связи с увеличением риска кровотечений?

Столь сложные клинические ситуации оговариваются в обновляющихся практических рекомендациях, но довольно часто приходится принимать решение, взвешивая преимущества и риски такой достаточно агрессивной антитромботической терапии. Существующая доказательная база в этом отношении полна противоречий и «слепых пятен»: многие исследования указывают на значительное возрастание риска геморрагических осложнений при незначительном увеличении эффективности или отсутствии преимуществ такой комбинации.

В предлагаемом обзоре излагаются современные представления о возможностях использования антикоагулянтов и антиагрегантов при ОКС у лиц с ФП.

## Современные подходы к реализации стратегий к профилактике системных (артериальных) тромбоэмболий у больных ФП

После выхода в свет Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА) по диагностике и лечению ФП в 2011 году произошли значительные изменения в подходах к реализации стратегий к профилактике инсульта и системных (артериальных) тромбоэмболий у больных ФП. Это связано с опубликованием результатов двух крупных клинических исследований — ARISTOTLE и ROCKET-AF [8, 9].

Эти два исследования существенно расширили спектр НПОАК, которые могут применяться с целью предупреждения инсульта и системных тромбоэмболий у больных ФП. В 2012 году опубликовано дополнение к рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [10]. Европейские эксперты акцентируют внимание на наличии прямой зависимости между количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и вероятностью развития инсульта у больных ФП, на дополнительных факторах риска развития этого осложнения, а также ориентируют врачей на назначение длительной (пожизненной) терапии пероральными антикоагулянтами пациентам высокого риска. В соответствии с этими рекомендациями ESC

пациентам с ФП и наличием клапанной патологии сердца следует назначать антагонисты витамина К (АВК). Пациентам без клапанной патологии даже при наличии 1 балла по шкале оценки степени риска инсульта  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  рекомендована антикоагулянтная терапия с использованием НПОАК.

Кроме того, в апреле 2013 года для лечения неклапанной ФП Европейская ассоциация нарушений ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) опубликовала практическое руководство по применению НПОАК в конкретных клинических ситуациях [11].

В руководстве обсуждаются особенности применения трех препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП, которые одобрены в Европейском союзе и США, а именно:

- дабигатран — прямой ингибитор тромбина, дозы — 150 и 110 мг 2 раза в сутки, ключевое исследование — RE-LY;
- ривароксабан — ингибитор фактора Ха, дозы — 20 и 15 мг 1 раз в сутки, ключевое исследование — ROCKET-AF;
- апиксабан — ингибитор фактора Ха, дозы — 5 и 2,5 мг 2 раза в сутки, основные исследования — ARISTOTLE и AVERROES.

В обновленном руководстве ESC по лечению ФП сказано, что НПОАК имеют определенные преимущества перед варфарином.

Новые рекомендации по лечению ФП Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association, АНА), Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Общества Сердечного Ритма (Heart Rhythm Society, HRS) в сотрудничестве с Обществом Торакальной хирургии (Society of Thoracic Surgery) опубликованы 28 марта 2014 года в журналах «JACC», «Circulation» и «Heart Rhythm» [12] и заменяют опубликованные ранее рекомендации 2006 года [13] с двумя обновлениями 2011 года [14, 15], а также отражают некоторые изменения Европейских рекомендаций 2012 года [10].

Рекомендации указывают, как проводить лечение большинства пациентов с ФП; в том числе описан более точный калькулятор риска инсульта — для оценки риска инсульта у пациентов с ФП неклапанной этиологии шкала  $\text{CHADS}_2$  в рекомендациях изменена на более всеобъемлющую шкалу  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ; определены показания к использованию ацетилсалициловой кислоты (АСК), НПОАК.

АСК несет с собой небольшой, но определяемый риск кровотечений, и множество исследований показали либо отсутствие пользы, либо слабую пользу

в снижении риска развития тромбоэмболических осложнений.

В предшествующих рекомендациях указана антикоагулянтная терапия только варфарином, тогда как в рекомендации 2014 года для лечения ФП неклапанной этиологии включены три новых антикоагулянта. Для пациентов с ФП неклапанной этиологии и перенесенным инсультом, транзиторной ишемической атакой (ТИА) или индексом  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  от 2 и выше рекомендуются пероральные антикоагулянты. Варианты антикоагулянтной терапии: варфарин (под контролем международного нормализованного отношения — МНО — в рамках 2,0–3,0) (уровень доказательности А), дабигатран этексилат (уровень доказательности В), ривароксабан (уровень доказательности В) и апиксабан (уровень доказательности В).

Дабигатран и ривароксабан противопоказаны пациентам с терминальной почечной недостаточностью и лицам, которым проводится гемодиализ. Утверждены показания к апиксабану для пациентов, находящихся на гемодиализе.

Барьером на пути широкого применения НПОАК является высокая стоимость лекарственных препаратов.

### Антитромботическая терапия у больных ФП при ОКС

Тромбозы коронарных артерий обуславливают до 95 % всех крупноочаговых инфарктов миокарда и 80 % инсультов. Внутрисердечный тромбоз (в частности, тромбоз ушка левого предсердия), который выявляется примерно у 30 % пациентов с ФП, нередко приводит к ишемическому инсульту. При этом ФП можно считать одним из наиболее частых случаев кардиологической патологии, приводящей к тромбозам.

Частота неблагоприятных исходов (случаи смерти, инфаркта миокарда, а также возобновление ишемии миокарда, требующие выполнения процедур реваскуляризации) у больных, перенесших ОКС, остается высокой на протяжении достаточно длительного времени даже при современном лечении заболевания [16, 17].

Поэтому больные ОКС на протяжении 1 года нуждаются в более активной антитромботической терапии. Если за этот срок реактивации заболевания не произошло, предполагают, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) перешла в фазу стабильного течения, и интенсивность воздействия на процессы тромбообразования можно уменьшить [18–21].

При выборе оптимальной длительности и компонентов антитромботической терапии у лиц с ИБС и ФП необходимо учитывать ключевые факторы:

- риск тромбозомболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc;
- риск кровотечений по шкале HAS-BLED;
- наличие/тип имплантированного стента и давность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ);
- характер течения ИБС (стабильное или ОКС);
- риск смерти в течение 6 месяцев по шкале GRACE у больных ОКС.

У пациентов с ФП имеется ряд существенных особенностей в проведении антитромботического лечения как в ранние, так и в отдаленные сроки ОКС. В первую очередь это касается необходимости одновременного использования пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, что существенно увеличивает риск крупных кровотечений. Появление новых антитромбоцитарных препаратов (prasugrel, ticagrelor) для лечения больных ОКС еще больше усложнило имеющуюся ситуацию.

Согласно современным рекомендациям по лечению больных ОКС, они (в отсутствие противопоказаний) должны как можно раньше получить нагрузочную дозу АСК (150–300 мг), блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора или prasugrela), и им должно быть начато парентеральное введение антикоагулянтов (бивалирудина, нефракционированного гепарина, фондапаринукса или эноксапарина).

У больных ФП, постоянно принимающих пероральные антикоагулянты, у которых развился ОКС с подъемом сегмента ST, методом выбора реперфузии миокарда является первичное ЧКВ, выполняемое доступом через лучевую артерию. При этом, если больной постоянно получает АВК, ЧКВ рекомендуется выполнять на фоне его продолжающегося приема.

Терапевтические значения МНО — относительное противопоказание к тромболитической терапии, причем чем выше МНО, тем больше опасность кровотечения. Очевидно, в случаях, когда принято решение применить фибринолитик, следует воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов. МНО ниже 1,5 на фоне приема АВК — основание считать эффект препаратов этой группы клинически незначимым, что дает возможность использовать стандартные подходы в лечении ОКС. У данной категории больных разумно предпочесть более управляемый способ антикоагуляции (в частности, внутривенную инфузию нефракционированного гепарина), способный создать меньше проблем при возникновении клинически значимого кровотечения. Накопленный опыт свидетельствует

о возможности безопасно выполнять ангиопластику / стентирование коронарных артерий на фоне терапевтических значений МНО (от 2 до 3) без дополнительного парентерального введения антикоагулянтов.

Подходы к раннему лечению ОКС с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне приема НПОАК, не разработаны; перед выполнением ЧКВ их прием рекомендуется прекратить.

Если единственным возможным способом реперфузии является тромболитическая терапия, то у больных, находившихся на постоянном приеме АВК, ее проведение имеет относительные противопоказания. Начало применения парентеральных антикоагулянтов следует отложить до снижения МНО ниже 1,8 (для больных, получавших АВК), либо до прекращения действия НПОАК (не менее 12 часов после последнего приема). У больных, получавших НПОАК, проведение тромболитической терапии возможно только при условии нормальных значений некоторых лабораторных показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время в разведении или экариновое время свертывания для дабигатрана этексилата; протромбиновое время или тест анти-Ха активности для ривароксабана и апиксабана [22, 23].

Если у пациента с ФП, постоянно принимающего пероральные антикоагулянты, развился ОКС без подъема сегмента ST, то тактика лечения, в том числе антитромботического, во многом будет зависеть от риска смерти, оцениваемого по шкале GRACE (или по другой шкале оценки риска), и риска кровотечений, оцениваемого по шкале CRUSADE [24, 25].

При ОКС без подъема сегмента ST с очень высоким риском смерти, оцениваемым по шкале GRACE, когда показано применение срочной инвазивной стратегии (ЧКВ в первые 120 минут после контакта с медицинским работником), у лиц, получающих НПОАК, тактика лечения не отличается от лечения больного ОКС с подъемом сегмента ST (за исключением невозможности применения тромболитической терапии).

У больных высокого (более 140 баллов по шкале GRACE) и промежуточного риска (109–140 баллов по шкале GRACE) имеется возможность отложить выполнение коронарной ангиографии с намерением выполнить ЧКВ на 24–72 часа. В большинстве случаев этого интервала времени будет достаточно для прекращения антикоагулянтного эффекта НПОАК и может оказаться достаточным для снижения МНО ниже 1,8 в случаях предшествующего приема АВК.

Начало применения парентеральных антикоагулянтов также следует отложить до снижения МНО ниже 1,8 (для больных, получавших АВК), либо до прекращения действия НПОАК (не менее 12 часов после последнего приема).

Больные, перенесшие ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST), вне зависимости от выбранной тактики ведения (ЧКВ или медикаментозное лечение) должны продолжать прием АСК в сочетании с одним из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов (клопидогрелом, тикагрелором или прасугрелом) в течение 12 месяцев.

Известно, что по эффективности вторичной профилактики тромботических осложнений коронарного атеросклероза сочетание АСК с АВК при целевом МНО 2,0–2,5 превосходит монотерапию АСК и у больных с низким и умеренным риском кровотечений польза такого подхода перевешивает риск геморрагических осложнений. Монотерапия АВК с целевым МНО 2,8–4,2 также эффективнее АСК; при этом риск кровотечений ниже, чем при сочетании АСК с АВК (при целевом МНО 2,0–2,5). При более низком уровне антикоагуляции или плохом контроле МНО эффективность вторичной профилактики коронарных тромбозов с помощью АВК низкая.

Вместе с тем у ряда больных в течение определенного периода времени требуется проведение «тройной антитромботической терапии» — одновременное использование пероральных антикоагулянтов и двойной антитромбоцитарной терапии (АСК в сочетании с одним из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов), что существенно увеличивает риск крупных кровотечений. Поэтому следует стремиться максимально сократить период «тройной терапии», а также попытаться минимизировать риск больших кровотечений в период ее проведения. С этой целью рекомендуется:

- использовать лучевой доступ для выполнения ЧКВ;
- назначать низкие дозы АСК (75–100 мг в день);
- поддерживать более низкие дозы АВК (целевой уровень МНО 2,0–2,5) или предпочесть НПОАК;
- отдавать предпочтение голометаллическим (непокрытым) стентам перед стентами, выделяющими лекарственные препараты.

На сегодняшний день максимальный опыт клинического применения в составе «тройной антитромботической терапии» имеет сочетание АВК (варфарин) с АСК и клопидогрелом. Эффективность и безопасность сочетания АВК с новыми антитромбоцитарными препаратами (тикагрелор, прасугрел), а также использование НПОАК в сочетании с антиагрегантами не изучено.

Кроме того, имеются данные о том, что у больных, нуждающихся в пероральных антикоагулянтах, которым выполнялись ЧКВ, эффективность «двойной антитромботической терапии» (сочетание АВК с клопидогрелом) в отношении профилактики смерти, инфаркта миокарда и инсульта не отличалась от «тройной терапии» (сочетание АВК с АСК и клопидогрелом), однако сопровождалась двукратным снижением частоты крупных кровотечений. Таким образом, продолжительная «тройная антитромботическая терапия» не всегда является необходимой, и у части больных можно ограничиться «двойной терапией»: АВК и один антитромбоцитарный препарат. Однако какой это должен быть препарат — АСК или клопидогрел — пока не известно [26].

Специальных клинических исследований, посвященных оценке оптимальной длительности периода «тройной антитромботической терапии» у лиц с ФП, перенесших ОКС, не проводилось. Также неизвестно, должны ли различаться эти периоды в зависимости от выбранной тактики лечения (ЧКВ или медикаментозная терапия).

При выполнении элективных ЧКВ у больных ФП рекомендуется отдавать предпочтение непокрытым голометаллическим стентам, а покрытые стенты использовать лишь в тех ситуациях, где они имеют явное преимущество (длинные стенозы, малый диаметр артерий, сахарный диабет и другие).

Для больных, которым был имплантирован голометаллический (непокрытый) стент, длительность «тройной антитромботической терапии» может быть ограничена 1 месяцем, после чего на протяжении последующих 11 месяцев продолжается «двойная терапия» (сочетание перорального антикоагулянта и антитромбоцитарного препарата, предпочтительнее АВК и клопидогрела). По истечении 12 месяцев после ОКС последующая антитромботическая терапия может быть ограничена только одним пероральным антикоагулянтом [27].

У больных с высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED (> 3 баллов) и низким (< 8 %) риском смерти в течение 6 месяцев после ОКС по шкале GRACE (< 118 баллов) вопрос о монотерапии пероральным антикоагулянтом (предпочтительнее АВК) может рассматриваться по истечении 1 месяца «тройной терапии». У больных с высоким (> 8 %) риском смерти в течение 6 месяцев после ОКС по шкале GRACE (> 118 баллов) и низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED (< 3 баллов) «двойная терапия» может быть продлена до 6–12 месяцев.

Известно, что прекращение приема клопидогрела с переходом на монотерапию АСК может способствовать рецидиву заболевания, проявляющемуся в увеличении частоты коронарных осложнений в ближайшие 3 месяца [28].

Однако существуют больные, у которых не удается использовать сочетание АСК с блокатором рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов из-за непереносимости АСК и/или невозможности ее сочетания ни с одним из блокаторов рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов, одобренных для широкого клинического использования. Кроме того, при ряде заболеваний требуется длительное применение антикоагулянтов, которые нельзя заменить на антиагреганты. К подобным случаям относится и ФП, при которой показан пожизненный прием антикоагулянтов [29–33].

Поскольку длительное применение антикоагулянтов для парентерального введения (препаратов гепарина) неудобно (они используются при беременности, при венозных тромбоэмболических осложнениях у лиц со злокачественными новообразованиями, а также в периоперационный период при хирургических вмешательствах с повышенным риском кровотечений), первостепенное значение в указанных клинических ситуациях имеют лекарственные средства для приема внутрь — АВК. Среди препаратов этой группы лучше всего изучен и наиболее часто применяется варфарин [34–36].

У больных ФП и венозными тромбоэмболическими осложнениями через 1 год после ОКС допустимо использовать также монотерапию НПОАК (без добавления к ним АСК) в сочетании с гастропротективными препаратами (ингибиторы протонной помпы / H<sub>2</sub> блокаторы / антациды) [31].

Все больше фактов говорит в пользу того, что в качестве антиагреганта к АВК лучше добавить клопидогрел, а не АСК. У больных с высоким риском кровотечений при имплантации голометаллического стента длительность тройной антитромботической терапии может быть уменьшена до 4 недель.

При высоком риске кровотечений для проведения ЧКВ альтернативой НМГ может быть фондапаринукс (при ОКС без подъема ST).

### **Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий в составе комбинированной антитромботической терапии острого коронарного синдрома**

В течение последних 5 лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с ФП в сравнении с варфарином изучалась эффективность НПОАК дабигатрана [37], ривароксабана [38],

апиксабана [39], эдоксабана [40]. Результаты этих исследований показали, что НПОАК не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторных артериальных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений [10–13]. На основании результатов этих исследований в большинстве стран мира, включая РФ, при неклапанной ФП были рекомендованы к применению дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабан по 20 мг в сутки и апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки [5].

Единственное исследование по эффективности НПОАК предупреждать развитие атеротромботических осложнений в коронарном бассейне при ОКС, давшее положительный результат, было выполнено с использованием низкой дозы ривароксабана, который применялся в добавление к монотерапии АСК или ее сочетанию с клопидогрелом [34].

В настоящее время существующая доказательная база недостаточна для того, чтобы отдать предпочтение какому-либо из НПОАК и сформулировать оптимальные клинические рекомендации по применению НПОАК в лечении больных ИБС.

В России было зарегистрировано новое показание к применению ривароксабана — снижение риска сердечно-сосудистой смертности и повторных инфарктов при назначении в комбинации с АСК и клопидогрелом после перенесенного ОКС с учетом результатов исследования ATLAS-ACS-TIMI 51 [40].

При стабильном течении ИБС и отсутствии обострений заболеваний, развивающихся на фоне атеросклероза, пациентам с ФП можно проводить монотерапию пероральными антикоагулянтами. Тем не менее, согласно рекомендациям EHRA [11], при выборе в качестве НПОАК дабигатрана у пациентов с высоким коронарным риском (предпочтительно в меньшей дозе) его целесообразно комбинировать с АСК. В то же время при назначении ривароксабана такой рекомендации нет, что связано со свойствами ривароксабана уменьшать коронарные риски. В 2012 году опубликован мета-анализ, включивший результаты 28 рандомизированных клинических исследований по НПОАК [37]. Ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан и в меньшей степени апиксабан) наиболее предпочтительны в сравнении с прямыми ингибиторами тромбина.

На основании исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 представляется, что кандидаты для добавления к сочетанию АСК и клопидогрела очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) после окончания стандартного периода лечения парентеральными антикоагулянтами — это стабилизированные

пациенты с ОКС без стойких подъемов сегмента ST с умеренным или высоким риском неблагоприятного исхода или ОКС с подъемами сегмента ST, не имеющие высокого риска кровотечений (включая, по-видимому, пожилой возраст, умеренную почечную недостаточность), без инсульта или ТИА в анамнезе, ФП, с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, без значимой патологии печени, не принимающие регулярно сильные ингибиторы цитохрома P450 3A4 и гликопротеина P [38].

Доказано, что применение достаточно высоких доз НПОАК не уступает варфарину с достижением целевого уровня МНО 2–3 в профилактике кардиоэмболических осложнений при ФП [34, 39].

В настоящее время у лиц с неклапанной ФП лубой из НПОАК разрешено использовать в качестве монотерапии через 1 год после ОКС [20].

Однако судить о возможности их применения в более ранние сроки после выраженного обострения ИБС по имеющимся фактам не представляется возможным.

Установлено, что при сопоставимой эффективности риск кровотечений был наиболее низким при использовании дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки. Эти данные можно рассматривать как свидетельство в пользу потенциальной возможности применения дабигатрана вместо АВК при необходимости тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования при ОКС, что обеспечивает не меньшую, чем варфарин, степень защиты от кардиоэмболических осложнений, и сохраняет безопасность в отношении возникновения кровотечений [8].

При этом стоит обратить внимание на то, что в настоящее время ни у одного из НПОАК нет специфического антидота; с гемостатической целью может быть использована свежезамороженная плазма крови или концентрат протромбинового комплекса. Кроме того, учитывая относительно короткий период полувыведения НПОАК (8–17 часов), важным гемостатическим фактором является фактор времени [5].

#### **Переход с приема одного перорального антикоагулянта на другой**

При переходе с приема одного перорального антикоагулянта на другой крайне важно сохранить адекватную степень антикоагуляции при минимальном риске геморрагических осложнений [5].

При переходе с приема АВК на НПОАК применение последних может быть начато, как только величина МНО станет ниже 2, поскольку все НПОАК характеризуются быстрым наступлением антикоагулянтного эффекта (общий принцип заклю-

чается в необходимости согласовать исчезающий эффект варфарина и нарастающий антикоагулянтный эффект НПОАК). Если МНО находится в диапазоне от 2–2,5, начинать прием НПОАК лучше на следующий день; при МНО более 2,5 целесообразно повторить его определение через 36–42 часа (если используется варфарин), после чего принимать решение о назначении НПОАК.

Благодаря медленному наступлению и окончанию действия АВК, переход с приема НПОАК на АВК может занять 5–10 дней. При этом в течение определенного периода времени, необходимого для достижения терапевтического диапазона МНО, НПОАК принимаются одновременно с АВК. Поскольку НПОАК могут оказывать определенное влияние на величину МНО (особенно блокаторы Ха фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан), в период их совместного приема важно с практической точки зрения:

а) проводить определение МНО непосредственно перед очередным приемом НПОАК;

б) осуществлять повторное определение МНО через 24 часа после последнего приема НПОАК (то есть только на фоне действия АВК).

Также рекомендуется тщательно мониторировать МНО в течение первого месяца после перехода с НПОАК на АВК до тех пор, пока не будут получены стабильные терапевтические значения МНО (2–3) как минимум при трех последовательных определениях.

Переход с приема одного НПОАК на другой может быть осуществлен одномоментно: в соответствующее время больной принимает другой НПОАК.

Переход с терапии нефракционированным гепарином на прием НПОАК может быть осуществлен сразу после прекращения внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, период полувыведения которого составляет 2 часа.

При переходе с терапии НМГ на терапию НПОАК первый прием НПОАК должен совпадать со временем запланированного очередного введения НМГ.

Ключевую роль играет соблюдение режима лечения и аккуратный прием назначенных препаратов, потому что НПОАК характеризуются относительно коротким периодом полувыведения, и при пропуске более чем одной дозы пациент остается без антикоагулянтной защиты.

#### **Выводы**

Современная тактика ведения пациентов с ОКС претерпела значительные изменения и в настоящее время включает проведение реваскуляризации

миокарда в ранние сроки, активную анти тромботическую терапию, что позволяет уменьшить риск развития ишемических осложнений. Однако оптимальная тактика выбора анти тромботической терапии при ведении больных ОКС и ФП в настоящее время не разработана.

В последние годы существенно расширились возможности пероральной антикоагулянтной терапии и антиагрегантной терапии для профилактики тромботических осложнений при ФП. Новые лекарственные препараты с различными механизмами действия (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) обладают более прогнозируемым фармакологическим профилем, меньшим риском развития кровотечений, а также меньшей частотой вариабельности между пациентами. Отсутствие необходимости рутинного мониторинга биохимических показателей может облегчить пациентам соблюдение клинических назначений.

Безусловно, для комплексной оценки эффективности новых антиагрегантов и антикоагулянтов, преимуществ одного режима терапии перед другим у пациентов с ОКС при ФП требуется проведение дополнительных сравнительных исследований.

Результаты исследований, которые позволили бы ответить на вопрос, какой из антикоагулянтов лучше и безопаснее или предпочтительнее в особых клинических ситуациях, отсутствуют. В связи с этим в настоящее время каждый врач вправе использовать имеющиеся данные мета-анализов и не-прямых сравнений, позволяющих принять взвешенное решение в каждой конкретной ситуации, когда необходима профилактика тромбоэмболических осложнений на фоне ФП неклапанной этиологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература

1. Camm A.J. Atrial fibrillation and risk // Clin. Cardiol. — 2012. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 1–2.
2. Saczynski J.S., McManus D., Zhou Z. et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 104, № 2. — P. 169–174.
3. Lopes R.D., Pieper K.S., Horton J.R. et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation // Heart. — 2008. — Vol. 94, № 7. — P. 867–873.
4. Jabre P., Roger V.L., Murad M.H. et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // Circulation. — 2011. — Vol. 123, № 15. — P. 1587–1593.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ // Рос. кардиол. журн. — 2013. — Т. 4, № 102, прил. 1. — С. 1–100. / National Guidelines of Atrial Fibrillation 2012 // Russian Cardiology Journal [Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal]. — 2013. — Vol. 4, № 102, Appendix 1. — P. 1–100 [Russian].
6. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. — 2011. — Vol. 32, № 23. — P. 2999–3054.
7. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation // Lancet. — 2012. — Vol. 379, № 9816. — P. 648–661.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365, № 11. — P. 981–992.
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365, № 10. — P. 883–891.
10. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // Eur. Heart. J. — 2012. — Vol. 33, № 21. — P. 2719–2749.
11. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. — 2013. — Vol. 15, № 5. — P. 625–651.
12. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. [Electronic resource]. — URL: <http://content.onlinejacc.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=6551685&PDFSource=13>
13. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Circulation. — 2006. — Vol. 114, № 7. — P. e257–e354.
14. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 11. — P. 1330–1337.
15. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 223–242.
16. Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K. et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-st-elevation myocardial infarction // Circulation. — 2009. — Vol. 119, № 24. — P. 3110–3117.
17. Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C. et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study // Lancet. — 2008. — Vol. 371, № 9628. — P. 1915–1920.
18. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 61, № 4. [Electronic resource]. — URL: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=1486352>
19. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The

Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart. J.* — 2012. [Electronic resource]. — URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/08/23/eurheartj.ehs215.full.pdf>.

20. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart. J.* — 2012. [Electronic resource]. — URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/21/2719.full.pdf>

21. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* — 2012. — Vol. 141, Suppl. — P. e637S–e668S.

22. Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P. et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> Edition) // *Chest.* — 2008. — Vol. 133, № 6, Suppl. — P. 670S–707S.

23. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28, № 13. — P. 1598–1660.

24. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163, № 19. — P. 2345–2353.

25. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119, № 14. — P. 1873–1882.

26. Dewilde W.J.M. WOEST: First randomized trial that compares two different regimens with and without aspirin in patients on oral anticoagulant therapy (OAC) undergoing coronary stent placement (PCI). Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 28, 2012; Munich, Germany. [Electronic resource]. — URL: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=113292>

27. Сулимов В.А. Комментарии к рекомендациям европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2010 года // *Рационал. фармакотер. кардиол.* — 2011. — Т. 7, № 1–2, приложение. — С. 67–72. / Sulimov V.A. Comments on the European Society of Cardiology Guidelines for the management of atrial fibrillation (2010) // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology [Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii]*. — 2011. — Vol. 7, № 1–2, Suppl. — P. 67–72 [Russian].

28. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 23. — P. 2909–2345.

29. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* — 2012. — Vol. 141, Suppl. — P. e419S–e494S.

30. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart. J.* — 2012. [Electronic resource]. — URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/19/2451.full.pdf>

31. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulants therapy in patients with coronary artery disease. A meta-analysis // *J. Am. Med. Acad.* — 1999. — Vol. 282, № 21. — P. 2058–2067.

32. Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D., Lawler E., Cook J.R. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 143, № 4. — P. 241–250.

33. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients // *Eur. Heart. J.* — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 519–526.

34. Connolly S., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 12. — P. 1139–1151.

35. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369, № 22. — P. 2093–2104.

36. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. on behalf of the ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374, № 9683. — P. 29–38.

37. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366, № 1. — P. 9–19.

38. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // *Br. Med. J. Open.* — 2012. — [Electronic resource]. — URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/5/e001592.full>

39. Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 Trial (Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction-51) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 18. — P. 1853–1859.

40. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L. et al. 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, № 5. — P. 634–640.