

Особенности анти тромботической терапии у больных с ИБС и мерцательной аритмией

Е.Н.Данковцева, Д.А.Затейщиков
Учебно-научный медицинский центр
УД Президента РФ

Мерцательная аритмия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из наиболее частых комбинаций, с которой приходится сталкиваться в клинической практике. ИБС диагностируется у 20–30% больных с мерцательной аритмией. В настоящем обзоре обобщены данные по подходам к анти тромботической терапии в зависимости от варианта течения ИБС.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, ИБС, анти тромботическая терапия, варфарин.

Features of antithrombotic therapy in patients with IHD and atrial fibrillation

E.N Dankovtseva, D.A.Zateyshchikov
Educational and Science Medicine Center,
Department for Presidential Affairs

Atrial fibrillation and ischemic heart disease (IHD) is one of the most frequent disease combinations in clinical practice. 20–30% patients with atrial fibrillation have also been diagnosed with IHD. This review presents data on approaches to antithrombotic therapy depending on IHD clinical features.

Keywords: atrial fibrillation, IHD, antithrombotic therapy, warfarin.

Мерцательная аритмия и ИБС – одна из наиболее частых комбинаций, с которой приходится сталкиваться в клинической практике. ИБС диагностируется у 20–30% больных с мерцательной аритмией [1–3]. Проблема сочетания мерцательной аритмии с ИБС многопланова, и здесь можно представить как минимум 3 клинических сценария, диктующих различную лечебную тактику.

Первый вариант – это мерцательная аритмия у больных со стабильными проявлениями ИБС. Вторым вариантом – развитие обострения ИБС (инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии) у больных, уже имеющих мерцательную аритмию. И наконец, третий вариант – пароксизм мерцательной аритмии, впервые развившийся на фоне обострения ИБС.

Очевидно, что клиническая значимость мерцательной аритмии, прогноз заболевания и подходы к

проведению анти тромботической терапии в каждом из описанных случаев будут отличаться. Основной проблемой в выборе анти тромботической терапии у больного с мерцательной аритмией и ИБС является то, что у одного и того же больного появляются показания для использования двух принципиально различающихся классов препаратов: наличие ИБС диктует необходимость применения антиагрегантов, а мерцательная аритмия в большинстве случаев требует назначения антикоагулянтной терапии. Следует ли сочетать эти препараты, заведомо подвергая больного большому риску геморрагических осложнений, или существуют ситуации, когда можно обойтись лишь одним из них?

Мерцательная аритмия у больных со стабильным течением ИБС

Условно к больным со стабильным течением ИБС можно отнести лиц, которые не были госпитализированы в связи с обострением ИБС или не переносили процедур реваскуляризации в течение последнего 1 года [4]. По данным международного регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), у 12,5% больных со стабильным течением ИБС имела место мерцательная аритмия (по сравнению с 6,2% больных, имевших только факторы риска атеротромбоза) [5].

Исследование TPT (The Thrombosis Prevention Trial) было важным этапом в изучении варфарина. Оно убедительно доказало, что варфарин способен предупреждать не только тромботические осложнения мерцательной аритмии, но и развитие ИБС, и продемонстрировало его превосходство в этом отношении перед ацетилсалициловой кислотой. 5499 мужчин в возрасте 45–69 лет, имевших высокий риск развития ИБС, были рандомизированы для получения варфарина (n=1268), ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут (n=1268), их комбинации (n=1277) или плацебо (n=1272). Следует отметить, что целевая степень антикоагуляции при применении варфарина в данном исследовании была достаточно низкой (среднее значение МНО составило 1,47). Изучалась частота развития всех случаев ИБС (коронарная смерть, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда). В течение среднего периода наблюдения (6,4 года) было зафиксировано 410 случаев развития ИБС (142 фатальных, 269 нефатальных). Применение варфарина (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой) ассоциировалось со снижением частоты случаев развития ИБС на 21% (95% ДИ 4–35, $p=0,02$), главным образом за счет снижения частоты фатальных событий на 39% (95% ДИ 15–57, $p=0,003$) и смерти от любых причин на 17% (95% ДИ 1–30, $p=0,04$) (по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой и плацебо). Что касается ацетилсалициловой кислоты (в сочетании с варфарином или монотерапия), то на фоне ее применения частота развития всех случаев ИБС снизилась на 20% (95% ДИ 1–35, $p=0,04$), почти полностью за счет снижения числа нефатальных инфарктов миокарда – на 32% (95% ДИ 12–48, $p=0,004$). Абсолютное снижение частоты развития ИБС при использовании варфарина и ацетилсалициловой кислоты составило 2,6 и 2,3 на 1000 человек в год соответственно. Комбинированная терапия варфарином и ацетилсалициловой кислотой позволила снизить частоту развития ИБС на 34% (95% ДИ

Сведения об авторе:

Затейщиков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и общей терапии ФГУ Учебно-научного медицинского Центра Управления делами Президента РФ.

11–51%, $p=0,006$) по сравнению с плацебо, но при этом возрастала частота геморрагических и фатальных инсультов, а также разрывов аневризм аорты [6].

Косвенным признаком того, что варфарин может предупреждать инфаркты миокарда, служат результаты исследования RE-LY, в котором у больных с мерцательной аритмией обнаружена несколько большая частота развития инфарктов миокарда на фоне применения дабигатрана, чем при применении варфарина [7, 8].

При рандомизированном сравнении больных, включенных в исследования SPORTIF, было показано, что комбинированная терапия варфарином (МНО 2–3) и ацетилсалициловой кислотой ассоциируется с почти двукратным увеличением риска значимых кровотечений по сравнению с терапией варфарином, при этом не показано какого-либо значимого снижения частот инфарктов миокарда [9]. Подобное наблюдение было сделано и в исследовании RE-LY: частота кровотечений при комбинации ацетилсалициловой кислоты с варфарином или дабигатраном была приблизительно в 2 раза выше [10].

Таким образом, рандомизированных клинических исследований, целенаправленно изучавших наилучшую комбинацию антитромботических препаратов при сочетании стабильной ИБС и мерцательную аритмию, не проводилось. В рекомендациях АССР по антитромботической терапии при мерцательной аритмии (2012 г.) указано, что в случае, если больному в связи с мерцательной аритмией показано применение антикоагулянтов, предпочтительна монотерапия непосредственными антикоагулянтами (МНО 2–3), чем комбинация непрямых антикоагулянтов с ацетилсалициловой кислотой, однако класс рекомендаций и степень доказанности для этой рекомендации низкие (2С) [4].

Обострение ИБС у больных с мерцательной аритмией

В многочисленных исследованиях было показано, что смертность при инфаркте миокарда у больных, имеющих мерцательную аритмию существенно выше, чем у больных с синусовым ритмом, как при краткосрочном, так и долгосрочном наблюдении [11–14].

К настоящему времени проведено очень мало контролируемых исследований, которые позволили бы определить оптимальный режим антитромботической терапии у больных с мерцательной аритмией и острым коронарным синдромом [15–20]. В 2009 г. по инициативе рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества (The Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology, ESC) была создана комиссия, которая совместно с Европейской ассоциацией сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) и Европейской ассоциацией чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI) опубликовала консенсусный документ по применению антитромботической терапии у больных с острым коронарным синдромом и/или коронарными вмешательствами на фоне мерцательной аритмии [21]. Основные положения этого документа вошли в рекомендации Европейского общества кардиологов [22] и Российские рекомендации по ведению больных мерцательной аритмией [23].

Согласно этому документу, при развитии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у больного с мерцательной аритмией, вне зависимости от того, планируется ли выполнение чрескожного коронарного вмешательства или нет, необходимо назначение двойной антиагрегантной терапии (аце-

тилсалициловая кислота + клопидогрел), при этом у больных с умеренным и высоким риском инсульта также должна быть продолжена (или начата) антикоагулянтная терапия. В остром периоде, наряду с указанными препаратами бывает необходимо одновременное назначение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, бивалирудина и/или блокаторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов. При такой мощной комбинации антитромботических препаратов, учитывая высокий риск кровотечений, варфарин может быть временно отменен [21].

В дальнейшем тройная антитромботическая терапия (варфарин (Варфарин Никомед), ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) должна назначаться на срок от 3 до 6 мес, и лишь у избранных пациентов (с низким риском геморрагических осложнений) – на более длительное время. У больных с высоким риском сердечно-сосудистых (тромботических) осложнений (определяемым по шкалам GRACE или TIMI) комбинация варфарина и клопидогрела 75 мг/сут (или ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг/сут в сочетании с ингибиторами протонной помпы, блокаторами H_2 рецепторов или антацидами) может быть назначена на срок до 12 мес. В таком случае необходима более низкая интенсивность антикоагуляции (МНО 2–2,5) с частым лабораторным контролем [21].

Мерцательная аритмия, развившаяся на фоне обострения ИБС

Здесь также можно выделить два варианта развития событий. Первый вариант – причина мерцательной аритмии обратима и в дальнейшем пароксизмы не рецидивируют; второй – после манифестации мерцательной аритмии во время обострения ИБС пароксизмы будут периодически повторяться. В то же время распознать, к какой именно категории относится конкретный больной, часто бывает невозможно.

Пароксизмальная мерцательная аритмия является частым осложнением острого коронарного синдрома и встречается, по разным данным, у 4–21% больных [11, 24–33]. Наиболее часто мерцательная аритмия развивается по истечении первых суток острого коронарного синдрома [34–37].

Причины мерцательной аритмии, возникшей на фоне острого коронарного синдрома, многообразны. К ним относят окклюзию огибающей артерии проксимальнее отхождения от нее предсердных ветвей [38], растяжение предсердий вследствие перегрузки объемом, возрастание уровня катехоламинов и метаболические нарушения, поражение клапанов сердца [32, 39, 40]. Важным фактором, способствующим развитию мерцательной аритмии при инфаркте миокарда, является эпистенокардитический перикардит [41, 42].

Факторами риска мерцательной аритмии при остром коронарном синдроме являются пожилой возраст, артериальная гипертония в анамнезе, инфаркт миокарда передней локализации, а также низкое АД, высокая ЧСС, класс сердечной недостаточности по Killip выше II и остановка кровообращения при поступлении в стационар [25, 28].

С.W.Siu и соавт. [43] провели наблюдение за 431 больным, госпитализированным с инфарктом миокарда нижней локализации. Всем больным проводилась телеметрическая регистрация ЭКГ во время пребывания в стационаре. Пароксизмы мерцательной аритмии (с последующим восстановлением синусового ритма до выписки) были зарегистрированы во время госпитализации у 59 больных (13,7%). После

истечения периода наблюдения, который составил в среднем $38,5 \pm 1,4$ мес, у 34% больных пароксизмы мерцательной аритмии рецидивировали (период наблюдения составил более 3 лет). Эта цифра сравнима с данными, касающимися рецидивов мерцательной аритмии у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией в отсутствие инфаркта миокарда [44]. Наибольшее число рецидивов мерцательной аритмии (22%) зарегистрировано в течение 1 года после инфаркта миокарда. Новые случаи мерцательной аритмии также были выявлены в течение первого года наблюдения у 1,3% больных, у которых во время госпитализации по поводу инфаркта миокарда был синусовый ритм ($p < 0,01$). Однако следует заметить, что в исследование включали больных только с нижним инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса левого желудочка ($>45\%$), поэтому в реальной жизни частота мерцательной аритмии после инфаркта миокарда, вероятно, должна быть выше.

Несмотря на ее частую встречаемость, прогностическая значимость ФП, осложнившей течение ИМ, противоречива. Хотя некоторые исследования показали увеличение внутрибольничной и долгосрочной смертности, ассоциировавшейся с ФП [30, 40, 45–46], другие не выявили такой зависимости [24, 37, 47–49]. Возможно, другие сопутствующие состояния могут ассоциироваться с выживаемостью после ИМ. Остается неясным, является ли ФП маркером плохого клинического состояния вообще или независимо влияет на исходы.

В рамках проведенного нами многоцентрового исследования, посвященного поиску факторов риска неблагоприятного течения ИБС после перенесенного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, произведен анализ вклада мерцательной аритмии в долгосрочный прогноз у таких больных. В анализ вошли 453 больных, проходивших лечение в стационарах г. Москвы. Больные наблюдались до наступления любого из неблагоприятных исходов: инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом), нестабильная стенокардия, смертельный и несмертельный инсульт, смерть от других причин. На момент развития острого коронарного синдрома синусовый ритм был зарегистрирован у 419 (92,5%) больных, постоянная или персистирующая мерцательная аритмия – у 16 (3,5%). У 18 (4%) был зарегистрирован пароксизм мерцательной аритмии. Интересно, что только у 20% больных с мерцательной аритмией пароксизм был очередным, у остальных 80% больных пароксизм мерцательной аритмии развился впервые именно при остром коронарном синдроме. Развитие пароксизмальной мерцатель-

ной аритмии в течение 10 сут от момента обострения ИБС указывало на существенно менее благоприятный прогноз заболевания. Средний срок дожития до конечной точки у больных с синусовым ритмом составил $884,9 \pm 23,4$ сут, у больных с постоянной или персистирующей формой мерцательной аритмии – $827,3 \pm 123,3$ сут, а у больных с пароксизмом мерцательной аритмии, развившимся в первые 10 сут острого коронарного синдрома – $514 \pm 111,3$ сут ($p < 0,001$). Относительный риск любого из неблагоприятных исходов у больных с пароксизмом мерцательной аритмии, по сравнению с таковым у больных с синусовым ритмом, составил 1,75 (95% ДИ 1,284–2,393; $p < 0,001$). Самой важной находкой, однако, было то, что у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией в основном отмечались коронарные неблагоприятные исходы – смертельный и несмертельный инфаркт миокарда, а также эпизоды нестабильной стенокардии, в то время как риск инсульта возрастал существенно в меньшей степени. Таким образом, представляется, что главной целью профилактики у больных с пароксизмом мерцательной аритмии, развившимся на фоне острого коронарного синдрома, является предупреждение повторных эпизодов обострения ИБС [31].

Пожалуй, наиболее сложный вопрос касается риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных, у которых пароксизм мерцательной аритмии был впервые выявлен во время обострения ИБС. Можно ли оценивать риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших пароксизм мерцательной аритмии на фоне острого коронарного синдрома, с использованием традиционных схем оценки риска (AFI, SPAF, CHADS₂)? Здравый смысл подсказывает, что современные шкалы оценки риска применять в данной ситуации обоснованно, по крайней мере, если речь идет о больных, у которых пароксизмы мерцательной аритмии возникали и до острого коронарного синдрома.

Некоторые данные указывают на то, что при обострении ИБС риск инсульта на фоне пароксизмальной мерцательной аритмии может оказаться существенно более высоким. Так, в работе C.W.Siu и соавт. [43] в группе больных с пароксизмами мерцательной аритмии в остром периоде инфаркта миокарда ишемический инсульт в течение первого года наблюдения развился у 10,2%, а в группе больных с синусовым ритмом – у 1,8%; в течение 2-го года – у 7,5% и 0,5%, соответственно ($p < 0,01$). При этом в большинстве случаев ишемический инсульт у больных с пароксизмами мерцательной аритмии при инфаркте миокарда (77%) развился на фоне рецидива мерцательной

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антикоагулянт непрямого действия

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином), послеоперационный тромбоз, повторный инфаркт миокарда, при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий, рецидивирующий венозный тромбоз, наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов, тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий, вторичная профилактика тромбоза и тромбоземболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

ВАРФАРИН НИКОМЕД варфарин натрия

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Начальные дозы Варфарин Никомед составляют 2,5–5 мг/сут. Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от результатов определения международного нормализованного соотношения (МНО). При протезировании клапанов сердца, остром венозном тромбозе вен или эмболии (на начальных этапах), тромбозе левого желудочка и для профилактики сердечного приступа МНО должно достигать 2,8–4,5. В случае мерцания предсердий и при проведении поддерживающей терапии при тромбозе вен и эмболии – МНО 2,8–3,0. При совместном применении варфарина с препаратами ацетилсалициловой кислоты показатель МНО должен находиться в пределах 2,0–2,5.

Подробнее – см. в инструкции по применению препарата.

аритмии. Среди больных с синусовым ритмом во время инфаркта миокарда только у 1 больного ишемический инсульт развился на фоне пароксизма мерцательной аритмии (что составило 7% перенесенных инсультов в этой группе, $p < 0,01$). Регрессионный анализ показал, что мерцательная аритмия, осложнившая течение инфаркта миокарда (ОШ 5,1; 95% ДИ 2,4–11,2; $p < 0,01$), и возраст более 65 лет (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,2–9,2; $p < 0,03$) являются независимыми факторами риска ишемического инсульта после перенесенного инфаркта миокарда. Указанные данные свидетельствуют о высоком риске инсульта у больных, у которых пароксизм мерцательной аритмии развился во время госпитализации по поводу инфаркта миокарда. Кроме того, следует подчеркнуть, что такой высокий риск инсульта был зарегистрирован у больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту во время всего периода наблюдения.

В исследовании GUSTO-I, в которое включено 40 891 больной, во время госпитализации инсульты (подавляющее число которых были ишемическими) развились у 3,1% больных с мерцательной аритмией и у 1,3% больных с синусовым ритмом ($p = 0,0001$) [30].

В исследовании OPTIMAAL, включившем 3477 больных, риск инсульта при пароксизмальной мерцательной аритмии в первые 30 сут после инфаркта миокарда был в 14,6 раз выше, чем у больных с синусовым ритмом (95% ДИ 5,87–36,3; $p < 0,001$). В течение всего периода наблюдения риск инсульта был выше в 2,79 раз (95% ДИ 1,43–3,68; $p < 0,001$) [14].

Итак, обострение ИБС, очевидно, может являться дополнительным фактором риска тромбоэмболических осложнений. Однако пароксизмальная мерцательная аритмия, особенно возникшая впервые при обострении ИБС, прежде всего – существенный фактор риска повторного обострения ИБС.

В исследовании RIKS-HIA была проспективно собрана информация о больных, поступивших в отделения кардиореанимации 72 стационаров Швеции в период с 1995 по 2002 г. Из 6275 больных с инфарктом миокарда и персистирующей мерцательной аритмией на момент выписки 29% получали непрямые антикоагулянты, 60% – ацетилсалициловую кислоту, тиаенопиридины или их сочетание, 11% – не получали антитромботическую терапию. Период наблюдения составил от 1 до 8 лет. Смертность от всех причин была значительно ниже у больных, находившихся на монотерапии непрямыми антикоагулянтами (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,62–0,88). Она также была ниже у больных, получавших комбинированную терапию непрямыми антикоагулянтами и антиагрегантами (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,55–0,9), по сравнению с больными, получавшими только антиагреганты. Риск геморрагических осложнений между этими двумя группами был сопоставим (1,3% у получавших антиагреганты и 1,5% у получавших непрямыми антикоагулянтами), при этом не было отмечено ни одного смертельного кровотечения. Терапия непрямыми антикоагулянтами снижала относительный риск смерти в течение ближайшего года на 29% и абсолютный – на 7% [50].

E.L.Fosbol и соавт. [51] провели анализ терапии и исходов у больных >65 лет с ИМ без подъема ST и МА из регистра CRUSADE. Из 7619 больных 29% были выписаны на монотерапии АСК, 37% была назначена комбинация АСК и клопидогрела, 7% – варфарин, 17% – АСК с варфарином, 10% – варфарин, АСК и клопидогрел. Не было отличий в исходном риске инсульта между группами. В течение 1 года 12,2% больных были госпитализированы в связи с кровотечениями, у 33,1% развились значимые СС события. По

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии лёгочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика предрасполагающих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутримозговыми кровоизлияниями. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки жевательно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромбинного протеина C или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: зозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уретрит, тубулярный некроз. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.



Nycomed: a Takeda Company

сравнению с АСК, усиление антитромботической терапии ассоциировалось с увеличением риска кровотечений (для АСК + клопидогрел: ОШ 1,22; 95% ДИ 1,03–1,46; для варфарина + АСК: ОШ 1,46; 95% ДИ 1,21–1,80). Больные, получавшие терапию АСК + клопидогрел + варфарин, имели наибольший риск кровотечений (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,30–2,10). Риск значимых СС событий в течение 1 года был сходным между группами, хотя, по сравнению с монотерапией АСК, отмечалась тенденция к снижению риска в группе варфарина + АСК (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,78–1,00). Авторы делают вывод, что больные пожилого возраста с ИМ без подъема ST имеют высокий риск развития значимых СС событий и кровотечений. Усиление антитромботического лечения ассоциируется с увеличением риска кровотечений.

Хирургические вмешательства на коронарных артериях у больных с мерцательной аритмией

Более сложная ситуация складывается у больных с мерцательной аритмией, которым планируется инвазивное вмешательство на коронарных артериях. Двумя основными проблемами у больных, которым проводится имплантация коронарных стентов, являются рестеноз в области установки стента и тромбоз стента. Первая проблема была во многом решена благодаря введению в практику стентов, выделяющих лекарства. Однако появление таких устройств привело к необходимости применять двойную антиагрегантную терапию в течение длительного времени, для того, чтобы предотвращать поздние тромбозы стентов. Особую значимость этот факт приобретает у больных с мерцательной аритмией, так как комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела менее эффективна для предотвращения инсульта по сравнению с монотерапией непрямыми антикоагулянтами [52, 53], а монотерапия непрямыми антикоагулянтами не способна предотвратить тромбоз стентов [15, 16, 53, 54].

Около 5% больных, которым требуется проведение чрескожного коронарного вмешательства, имеют показания к длительной терапии непрямыми антикоагулянтами в связи с наличием мерцательной аритмии [55, 56]. Соответственно, у ряда больных эта процедура не проводится вообще (в силу боязни геморрагических осложнений), а у многих других время до проведения процедуры становится более длительным, чем у больных, не получающих варфарин [55]. Основной причиной этой задержки является мнение, что варфарин следует отменять за несколько дней до проведения чрескожного коронарного вмешательства, и значение МНО должно выйти за пределы терапевтического диапазона (<2).

Плановые чрескожные коронарные вмешательства на коронарных артериях на фоне постоянной антикоагулянтной терапии

Если у больного, страдающего мерцательной аритмией и принимающего варфарин (Варфарин Никомед), возникает необходимость в проведении коронарной ангиопластики и стентирования, возможны два подхода. Первый вариант – отмена варфарина и назначение на период его отмены прямых антикоагулянтов («антикоагулянтный мостик»). Такая тактика оправдана у больных с высоким риском тромбозов и осложнений [15]. Вторым вариантом – проведение коронарной ангиопластики и стентирования на фоне терапии варфарином. Рандомизированных исследований, которые бы сравнили эти подходы, проведено не было. По наблюдениям L.MacDonald и соавт. [57] у 4,2% из 119 больных развились энцефалические

ассоциированные кровотечения в месте пункции во время создания антикоагулянтного мостика. Данные других исследователей подтверждают, что продолжение терапии варфарином на время процедуры может оказаться более безопасным подходом, чем переход на гепарин [58–62]. Так, поддержание уровня МНО во время процедуры в диапазоне 2,1–4,8 ассоциировалось с наиболее низкой частотой тромбозомболических осложнений (без увеличения числа кровотечений) у 530 больных, которым была выполнена баллонная ангиопластика через бедренный доступ [63]. Немаловажно, что на возвращение МНО к устойчивым терапевтическим значениям требовалось, по различным данным, в среднем 9 дней, если использовался переход на антикоагулянтный мостик [64]. Кроме того, возобновление терапии варфарином может быть причиной транзиторного протромботического статуса вследствие снижения уровня прС и прS [65]. При необходимости, если прием варфарина не прекращался, его антикоагулянтный эффект может быть быстро прекращен при применении комбинации активированных факторов II, VII, IX и X или свежемороженой плазмы. Вероятно, временное прерывание терапии варфарином может быть необходимо лишь при коронарных вмешательствах с относительно высоким риском перфорации, то есть, если потребуются более агрессивное хирургическое лечение хронических тотальных окклюзий [62].

При плановом вмешательстве у больных с низким или промежуточным риском кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED 0–2) возможна установка стентов любого типа. При использовании непокрытых стентов в течение 1 мес после процедуры назначают тройную антитромботическую терапию: варфарин (МНО 2–2,5), ацетилсалициловую кислоту (75–100 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут), а также ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-рецепторов или антациды. По истечении 1 мес после вмешательства рекомендовано продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3).

При установке стента с лекарственным покрытием длительность тройной антитромботической терапии зависит от типа покрытия. Для стентов с сиролимусом, эверолимусом и такролимусом – длительность 3 мес, для стентов с паклитаксолом – 6 мес. До 12 мес продолжается терапия варфарином (МНО 2–2,5) в сочетании с клопидогрелом (75 мг/сут) или ацетилсалициловой кислотой (75–100 мг/сут). По истечении 12 мес после вмешательства рекомендовано продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3).

При высоком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥3) необходимо использовать только непокрытые стенты, в течение 2–4 нед – тройную антитромботическую терапию, затем продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3).

При проведении планового вмешательства применения стентов с лекарственным покрытием следует избегать или ограничивать их применение такими ситуациями, как протяженные стенозы, малый диаметр сосудов или сахарный диабет, то есть когда от их применения ожидается большая польза, чем от непокрытых стентов в сочетании с тройной антитромботической терапией [21–23].

Экстренные чрескожные коронарные вмешательства у больных с мерцательной аритмией

При низком или промежуточном риске кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED 0–2) возможна имплантация любого типа стента (непокрытого или с лекарственным покрытием). Всем

больным на протяжении 6 мес назначается тройная антитромботическая терапия: комбинация варфарина (МНО 2–2,5), ацетилсалициловой кислоты (≤ 100 мг/сут) и клопидогрела (75 мг/сут), а также ингибиторов протонной помпы по показаниям. От 6 до 12 мес продолжается терапия варфарином (МНО 2–2,5) в сочетании с клопидогрелом (75 мг/сут) или ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут). По истечении 12 мес после вмешательства рекомендовано продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3). При высоком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) необходимо избегать установки стентов с лекарственным покрытием. В течение первых 4 нед назначается тройная антитромботическая терапия (см. выше). От 4 нед до 12 мес продолжается терапия варфарином (МНО 2–2,5) в сочетании с клопидогрелом (75 мг/сут) или ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут). По истечении 12 мес после вмешательства рекомендовано продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3) [21–23].

Несколько иной подход к антитромботической терапии после стентирования коронарных артерий отражен в рекомендациях АССР 2012 г. Как уже было описано выше, ESC считает, что выбор стента и принципы антитромботического лечения главным образом зависят от риска кровотечений, т.е. терапия варфарином должна проводиться у всех больных с умеренным и высоким риском тромбоэмболических осложнений, меняются лишь сроки назначения антиагрегантов. АССР, в свою очередь, находит возможным отмену варфарина у больных не только с низким, но и с умеренным риском тромбоэмболических осложнений (индекс CHA₂DS₂ равен 1). В этом случае в течение первых 12 мес после имплантации любого вида стента предпочтение отдается двойной антиагрегантной терапии (Класс рекомендаций 2С). По истечении этого периода времени продолжается лечение по принципам ведения больных со стабильной ИБС [4].

Таким образом, разработка тактики ведения с использованием антитромботических лекарств у больных, имеющих ИБС и мерцательную аритмию, требует последовательного учета всех обстоятельств, включающих соотношение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и возможных осложнений лечения.

Литература

- Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009; 11: 423–434.
- Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J. et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2422–2434.
- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007; 9: 1006–1023.
- You J.J., Singer D.E., Howard P.A. et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e531S–e575S.
- Goto S., Bhatt D.L., Rother J. et al; REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008; 156 (5): 855–863.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anti-coagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*. 1998; 351 (9098): 233–241.

- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
- Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S. et al. Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation*. 2012; 125: 669–676.
- Flaker G.C., Gruber M., Connolly S.J. et al; SPORTIF Investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J*. 2006; 152 (5): 967–973.
- Clinical review for Pradaxa, NDA 22-512. In: United States Food and Drug Administration; 2010:96.
- Goldberg R.J., Yarzebski J., Lessard D. et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J*. 2002; 143: 519–527.
- Kinjo K., Sato H., Ohnishi Y. et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1150–1154.
- Wong C.K., White H.D., Wilcox R.G. et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003; 7:201–207.
- Lehto M., Snapinn S., Dickstein K. et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J*. 2005; 26:350–356.
- Bassand J., Hamm C., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598–1660.
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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; 29: 2909–2945.
- Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*. 2006; 27: 1979–2030.
- Silber S., Albertsson P., Avilez F.F. et al. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26: 804–847.
- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: e1–e157.
- Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: Suppl. 6: 776S–814S.
- Lip G.Y.H., Huber K., Andreotti F. et al, European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association [EHRA] and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI]. *European Heart Journal*. 2010; 31: 1311–1318.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31 (19): 2369–29.

23. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Проект рекомендаций ВНОК и ВНОА. 2011: <http://www.scardio.ru/recommendations/draft002F6/default.asp>
24. Goldberg R.J., Seeley D., Becker R.C. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community wide perspective. *Am Heart J.* 1990; 119:996–1001.
25. Rathore S.S., Berger A.K., Weinfurt K.P. et al. Acute Myocardial Infarction Complicated by Atrial Fibrillation in the Elderly. *Circulation.* 2000; 101:969–974.
26. Wong C.K., White H.D., Wilcox R.G. et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J.* 2000; 140: 878–85.
27. Pizzetti F., Turazza F.M., Franzosi M.G. et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart.* 2001; 86: 527–532.
28. Mehta R.H., Dabbous O.H., Granger C.B. et al. Comparison of Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes With and Without Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1031–36.
29. Van de Werf F., Ardissino D., Bertin A. et al. Management of acute myocardial infarction in patient with ST-elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003; 24: 28–66.
30. Crenshaw B.S., Ward S.R., Granger C.B. et al, for the GUSTO-I Trial Investigators. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 406–413.
31. Донецкая О.П. Прогностическое значение мерцательной аритмии у больных после перенесенного острого коронарного синдрома: Автореф. на соискание ученой степени канд. мед. наук. М.: 2009.
32. Hasdai D., Lev E.I., Behar S. et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003; 24 (7): 623–629.
33. Rosengren A., Wallentin L., Simoons M. et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *European Heart Journal.* 2006; 27 (7): 789–795.
34. Helmers C., Lundman T., Mogensen L. et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand.* 1973; 193: 39–44.
35. Cristal N., Szwarcberg J., Gueron M. et al. Supraventricular arrhythmias in acute myocardial infarction: Prognostic importance of clinical setting; mechanism of production. *Ann Intern Med.* 1975; 82: 35–39.
36. Hunt D., Sloman G., Penington C. Effect of atrial fibrillation on prognosis of acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1978; 40: 303–307.
37. Sugiura T., Iwasaka T., Ogawa A. et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1985; 56: 27–29.
38. Hod H., Lew A.S., Keltai M. et al. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. *Circulation.* 1987; 75: 146–150.
39. Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенкин С.Е. и др. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом миокарда: предикторы возникновения, влияние на ближайший и отдаленный прогноз. *Вестник аритмологии.* 2005; 39: 5–9.
40. Sakata K., Kurihara H., Iwamori K. et al. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1522–1527.
41. Liberthson R.R., Salisbury K.W., Hutter A.M. et al. Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Med.* 1976; 60: 956–960.
42. Tofler G.H., Muller J.E., Stone P.H. et al. Pericarditis in acute myocardial infarction: Characterization and clinical significance. *Am Heart J.* 1989; 117:86–90.
43. Siu C.W., Jim M.H., Ho H.H. et al. Transient Atrial Fibrillation Complicating Acute Inferior Myocardial Infarction. *Chest.* 2007; 132: 44–49.
44. Flaker G.C., Fletcher K.A., Rothbart R.M. et al. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 355–358.
45. Behar S., Zahavi Z., Goldbourt U., Reicher-Reiss H., for the SPRINT Study Group. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1992; 13: 45–50.
46. Eldar M., Canetti M., Rotstein Z. et al, for the SPRINT and Thrombolytic Survey groups. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation.* 1998; 97: 965–970.
47. Madias J.E., Patel D.C., Singh D. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a prospective study based on data from a consecutive series of patients admitted to the coronary care unit. *Clin Cardiol.* 1996; 19: 180–186.
48. Vaage-Nilsen M., Hansen J.F., Mellemegaard K. et al, for the DAVIT II Study Group. Short- and long-term prognostic implications of in-hospital postinfarction arrhythmias. *Cardiology.* 1995; 86: 49–55.
49. Serrano C.V., Ramiers J.A.F., Mansur A.P., Pileggi F. Importance of the time of onset of supraventricular tachyarrhythmias on prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 1995; 18: 84–90.
50. Stenestrand U., Lindback J., Wallentin L. et al. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation.* 2005; 112: 3225–3231.
51. Fosbol E.L., Wang T.Y., Li S. et al. Safety and effectiveness of anti-thrombotic strategies in older adult patients with atrial fibrillation and non-ST elevation myocardial infarction. *American Heart Journal.* 2012; 163 (4): 720–728.
52. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367: 1903–1912.
53. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J. et al, ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008; 118: 2029–2037.
54. Rubboli A., Milandri M., Castelvetti C., Cosmi B. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology.* 2005; 104: 101–106.
55. Rossini R., Musumeci G., Lettieri C. et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 1618–1623.
56. Rubboli A., Colletta M., Valencia J. et al. for the WARfarin, Coronary STENTing (WAR-STENT) Study Group. Periprocedural management and in-hospital outcome of patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *J Interv Cardiol.* 2009; 22: 390–397.
57. MacDonald L., Meyers S., Bennett C. et al. Post-cardiac catheterization access site complications and low-molecular-weight heparin following cardiac catheterization. *J Invasive Cardiol.* 2003; 15: 60–62.
58. Annala A., Karjalainen P., Porela P. et al. Safety of diagnostic coronary angiography during uninterrupted therapeutic warfarin treatment. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 386–390.
59. Karjalainen P., Vikman S., Niemelä M. et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1001–1010.
60. Wazni O., Beheiry S., Fahmy T. et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation.* 2007; 116: 2531–2534.
61. Jessup D., Coletti A., Muhlestein J. et al. Elective coronary angiography and percutaneous coronary intervention during uninterrupted warfarin therapy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003; 60: 180–184.
62. Helft G., Dambrin G., Zaman A. et al. Percutaneous coronary intervention in anticoagulated patients via radial artery access. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009; 73: 44–47.
63. ten Berg J., Hutten B., Kelder J. et al. Oral anticoagulant therapy during and after coronary angioplasty the intensity and duration of anticoagulation are essential to reduce thrombotic complications. *Circulation.* 2001; 103: 2042–2047.
64. El-Jack S., Ruygrok P., Webster M. et al. Effectiveness of manual pressure hemostasis following transfemoral coronary angiography in patients on therapeutic warfarin anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 485–488.
65. Palareti G., Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic–pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 30: 300–313.