

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Подбор антиагрегантной/антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
clinpharm@mtu-net.ru.

Для цитирования:
Моисеев С.В. Подбор антиагрегантной/антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома. Клин фармакол тер 2019;28(1):18-25. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-18-25.

Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), ассоциируется со значительным увеличением риска ишемического инсульта и других неблагоприятных исходов и является основанием для длительного лечения пероральными антикоагулянтами. Предпочтение следует отдавать прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК), которые имеют преимущества перед антагонистами витамина К по эффективности, безопасности и удобству применения. В течение первых 12 мес после ОКС ± стентирования коронарной артерии ПОАК целесообразно применять в комбинации с одним или двумя антиагрегантами. При этом длительность тройной антитромботической терапии не должна превышать 6 мес, особенно при высоком риске геморрагических осложнений. Двойная антитромботическая терапия, например, ривароксабаном в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут, по эффективности не уступает тройной антитромботической терапии, но значительно реже вызывает кровотечения. Однако тактику антитромботической терапии в течение первого года после ОКС следует выбирать индивидуально с учетом риска ишемических осложнений, в частности тромбоза стента, и геморрагических осложнений. При стабильном течении коронарной болезни сердца показана монотерапия ПОАК, поэтому через 1 год после ОКС ± стентирования коронарной артерии следует отменить антиагреганты и продолжить лечение одним пероральным антикоагулянтом.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, прямые оральные антикоагулянты.*

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), оказывающие ингибирующее действие на факторы свертывания

крови, в том числе фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан*) или тромбин (дабигатран), широко применяются для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). По эффективности и безопасности, а также удобству применения они имеют преимущества перед антагонистами витамина К (варфарин и др.) и рассматриваются как препараты выбора в современных рекомендациях по лечению ФП [1]. Эффективность и безопасность ПОАК были установлены в крупных рандомизированных клинических исследованиях, в которых принимали участие десятки тысяч пациентов с неклапанной ФП (ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF и др.), в том числе страдавших сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом и т.д.

ФП чаще всего встречается у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых имеются различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Основой первичной и вторичной профилактики атеротромботических осложнений у таких пациентов остаются антиагреганты (аспирин, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел), однако по эффективности в профилактике тромбоемболических осложнений у больных с ФП они уступают антикоагулянтам. В связи с этим выбор тактики ведения пациентов с ФП, сочетающейся с острым коронарным синдромом (ОКС) или хронической ишемической болезнью сердца, часто вызывает вопросы у врачей: нужно ли сочетать антиагреганты с ПОАК? обоснована ли двойная антитромбоцитарная терапия при приеме ПОАК или достаточно одного антиагреганта? в течение какого срока следует

продолжать комбинированную терапию антитромботическими препаратами разных классов? В статье обсуждается тактика антитромботической терапии после ОКС у пациентов с ФП на основе последних рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации аритмологов.

ПОАК у пациентов с коронарной болезнью сердца без фибрилляции предсердий

В последние годы были проведены несколько крупных плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность присоединения ПОАК к терапии антиагрегантами у пациентов с ОКС, не страдающих ФП. Два исследования — APPRAISE-2 и RE-DEEM — не подтвердили пользу апиксабана и дабигатрана, соответственно, у таких пациентов [2,3], в то время как в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51, в которое были включены 15 526 больных с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, лечение ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки было относительно безопасным и привело к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (на 16%, $p=0,008$), прежде всего за счет сердечно-сосудистой смертности (на 20%, $p=0,04$) и инфаркта миокарда (на 15%, $p=0,047$) [4]. На основании результатов этого исследования применение ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг два раза в сутки) у пациентов с ОКС без ФП было одобрено в разных странах.

Еще в одном крупном контролируемом исследовании COMPASS эффективность ривароксабана изучалась у 27 395 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий без ФП [5]. В этом исследовании сравнивали три схемы антитромботической терапии: ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + аспирин 100 мг один раз в сутки, только ривароксабан 5 мг два раза в сутки или только аспирин 100 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия двумя антитромботическими препаратами по сравнению с монотерапией аспирином привела к достоверному снижению риска инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24%. Благоприятный эффект ривароксабана в комбинации с аспирином определялся в основном значительным снижением риска развития инсульта на 42% и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 22%.

Таким образом, результаты исследований ATLAS ACS 2-TIMI 51 и COMPASS подтвердили эффективность и безопасность ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с антиагрегантами в профилактике сердечно-сосудистых исходов у пациентов как с ОКС, так и хронической ишемической болезнью сердца. Необходимо подчеркнуть, что полученные данные НЕЛЬЗЯ экстраполировать на пациентов с ФП, так как в обоих исследованиях доза ривароксабана была низкой и недостаточной для профилактики системных эмболий (при ФП зарегистрированная доза ривароксабана составляет 20 мг один раз в сутки или 15 мг один раз в сутки при низком клиренсе креатинина). Если ОКС

сочетается с ФП, то именно аритмия диктует выбор антитромботической терапии, обязательно включающей в себя антикоагулянт, и его дозу.

Эпидемиология фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме

Основным фактором риска развития как сердечно-сосудистых заболеваний в целом, включая ОКС, так и ФП является пожилой возраст, поэтому неудивительно, что они часто сочетаются друг с другом. Например, в российском регистре РЕКОРД-3 эта аритмия была выявлена у 227 (12,3%) из 2248 пациентов с ОКС [6]. В целом ФП встречается у 6-21% больных с ОКС и ассоциируется со значительным ухудшением прогноза, в том числе увеличением риска ишемического инсульта, госпитальной летальности и смертности в отдаленном периоде [7]. В недавно опубликованном исследовании частота ФП более чем у 8700 пациентов с ОКС составила 12,4% [8]. Наличие ФП сопровождалось двукратным увеличением риска смерти во время госпитализации (10,2% против 4,4% у пациентов без ФП; $p<0,01$) и развития инсульта в течение около 4 лет после выписки (7,8% и 3,3%, соответственно; $p<0,01$). Сходные данные были получены в исследовании GUSTO-I, в котором более чем у 40000 больных острым инфарктом миокарда частота инсульта во время госпитализации составила 3,1% при наличии ФП и 1,3% при ее отсутствии ($p<0,0001$) [9]. В исследовании OPTIMAAL риск инсульта в течение первых 30 дней после инфаркта миокарда у больных с впервые выявленной ФП был повышен в 14,6 раза ($p<0,001$), а после выписки из стационара — в 2,8 раза ($p<0,001$) [10].

ФП может как предшествовать развитию ОКС, так и осложнить его течение. G. Vatra и соавт. сопоставили прогностическое значение впервые развившейся ФП, в том числе преходящей, и ФП, имевшейся до госпитализации, более чем у 155 000 пациентов с острым инфарктом миокарда, включенных в шведские регистры [11]. ФП была выявлена у 24 023 (15,5%) больных. Частота сердечно-сосудистых исходов (смерть от любых причин, инфаркт миокарда или ишемический инсульт) в течение 90 дней после госпитализации у пациентов с любым типом ФП или синусовым ритмом составила 90,9 и 45,2 на 100 пациенто-лет, соответственно (скорректированное отношение рисков 1,28; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,19-1,37), и существенно не отличалась у больных с разными вариантами аритмии. В наибольшей степени увеличился риск ишемического инсульта (2,29, 95% ДИ 1,92-2,74). Увеличение риска сердечно-сосудистых исходов, ассоциированное с ФП, было сопоставимым у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST.

C. Siu и соавт. оценивали клинические исходы преходящей ФП, которая наблюдалась во время госпитализации у 59 (13,7%) из 431 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, не сопровождавшимся нарушением функции сердца [12]. В течение 1 года частота инсульта у больных, перенесших и не пере-

несших ФП во время госпитализации, составила 10,2% и 1,8%, соответственно ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что у каждого пятого пациента с преходящей ФП было отмечено развитие повторных эпизодов аритмии после выписки из стационара.

По данным мета-анализа 14 исследований более чем у 292 000 пациентов с ОКС, впервые развившаяся ФП ассоциировалась с достоверным увеличением риска ишемического инсульта (относительный риск 2,84, 95% ДИ 1,91-4,23), особенно у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (4,01, 95% ДИ 2,61-6,18) [13]. Сходное увеличение риска развития ишемического инсульта было выявлено у больных с преходящей ФП, впервые развившейся на фоне ОКС (3,05, 95% ДИ 1,63-5,70). Связь между впервые развившейся ФП и ишемическим инсультом была подтверждена при анализе чувствительности, который проводился с поправкой на известные факторы риска, входящие в шкалу CHA₂DS₂-VASc (2,32, 95% ДИ 1,53-3,52).

Таким образом, в случае развития ФП в острую фазу инфаркта миокарда (*de novo*) необходимо обсуждать целесообразность назначения пероральных антикоагулянтов [14]. Как и в других случаях, решение следует принимать на основании величины индекса CHA₂DS₂-VASc. Восстановление синусового ритма перед выпиской не должно служить основанием для отказа от антикоагуляции, учитывая повышенный риск развития рецидивов ФП и ишемического инсульта у таких пациентов.

Показания к лечению ПОАК у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий

В современных рекомендациях по ведению пациентов с неклапанной ФП необходимость в антикоагуляции предлагается определять на основании индекса CHA₂DS₂-VASc, величина которого зависит от возраста, пола и наличия других факторов риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий, в том числе инсульта в анамнезе, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сахарного диабета и др. Постоянная антикоагулянтная терапия обоснована, если величина индекса составляет по крайней мере 2 балла у мужчин и 3 балла у женщин (так как женский пол сам по себе относят к факторам риска развития инсульта), хотя антикоагуляция возможна и при наличии только одного фактора риска тромбоэмболических осложнений [1,15]. При этом не следует учитывать форму ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), выраженность симптомов или частоту приступов аритмии [16].

Одним из компонентов индекса CHA₂DS₂-VASc является поражение сосудов (1 балл), которое включает в себя ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или бляшку в аорте. Таким образом, значение индекса CHA₂DS₂-VASc у мужчины или женщины с ОКС составляет по крайней мере 1 или 2, соответственно. Однако у большинства пациентов с ОКС имеются дополнительные

факторы риска ишемического инсульта, поэтому индекс CHA₂DS₂-VASc, как правило, превышает 1-2. Например, в российском регистре РЕКОРД-3 ($n=2248$) средний возраст пациентов с ОКС составил $64,1 \pm 11,9$ лет, доля пациентов старше 75 лет – 22,9%, частота хронической сердечной недостаточности – 48,0%, сахарного диабета – 18,3%, инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе – 6,5% [6]. Соответственно, в случае развития ФП антикоагуляция необходима подавляющему большинству (если не всем) пациентам с ОКС.

Применение ПОАК у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий

Двойная антитромбоцитарная терапия (аспирином в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором) необходима для профилактики тромботических осложнений, в частности тромбоза стента, после ОКС и/или стентирования коронарных артерий, однако она недостаточно эффективна в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП. В то же время применение одних антикоагулянтов для снижения риска атеротромботических осложнений считают нецелесообразным, особенно в острой ситуации, что определяет необходимость в комбинированной терапии антиагрегантами и ПОАК. Одновременное лечение двумя или тремя антитромботическими препаратами неизбежно приводит к увеличению риска кровотечений, поэтому в клинической практике длительность комбинированной терапии, особенно тройной, следует по возможности ограничивать, чтобы обеспечить необходимый баланс между эффективностью и безопасностью лечения.

Тактика антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП была недавно рассмотрена в практическом руководстве Европейской ассоциации аритмологов [17]. Авторы выделили три возможных сценария: (1) ОКС у пациента с ФП, получающего антикоагулянты; (2) ФП у пациента, перенесшего ОКС менее 1 года назад; (3) ФП у пациента, перенесшего ОКС более 1 года назад.

ОКС у пациента с ФП, получающего антикоагулянты. При поступлении всем пациентам с ОКС назначают аспирин в дозе 75-100 мг/сут (лечение начинают с нагрузочной дозы 150-300 мг) в сочетании с блокатором P2Y₁₂ рецепторов, в то время как ПОАК на время отменяют, если планируется чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧКВ) или тромболизис [17]. Тактика антитромботической терапии в зависимости от стратегии лечения ОКС изображена на рис. 1. Прием ПОАК следует возобновить после стабилизации состояния пациентов (т.е. при отсутствии рецидивирующей ишемии миокарда и необходимости в инвазивных вмешательствах) и прекращения парентерального введения антикоагулянтов. Тип (два или три антитромботических препарата) и длительность дальнейшей антитромботической терапии подбирают индивидуально с учетом риска атеротромботических осложнений и кровотечений. К факторам риска ишемических осложнений, свя-

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

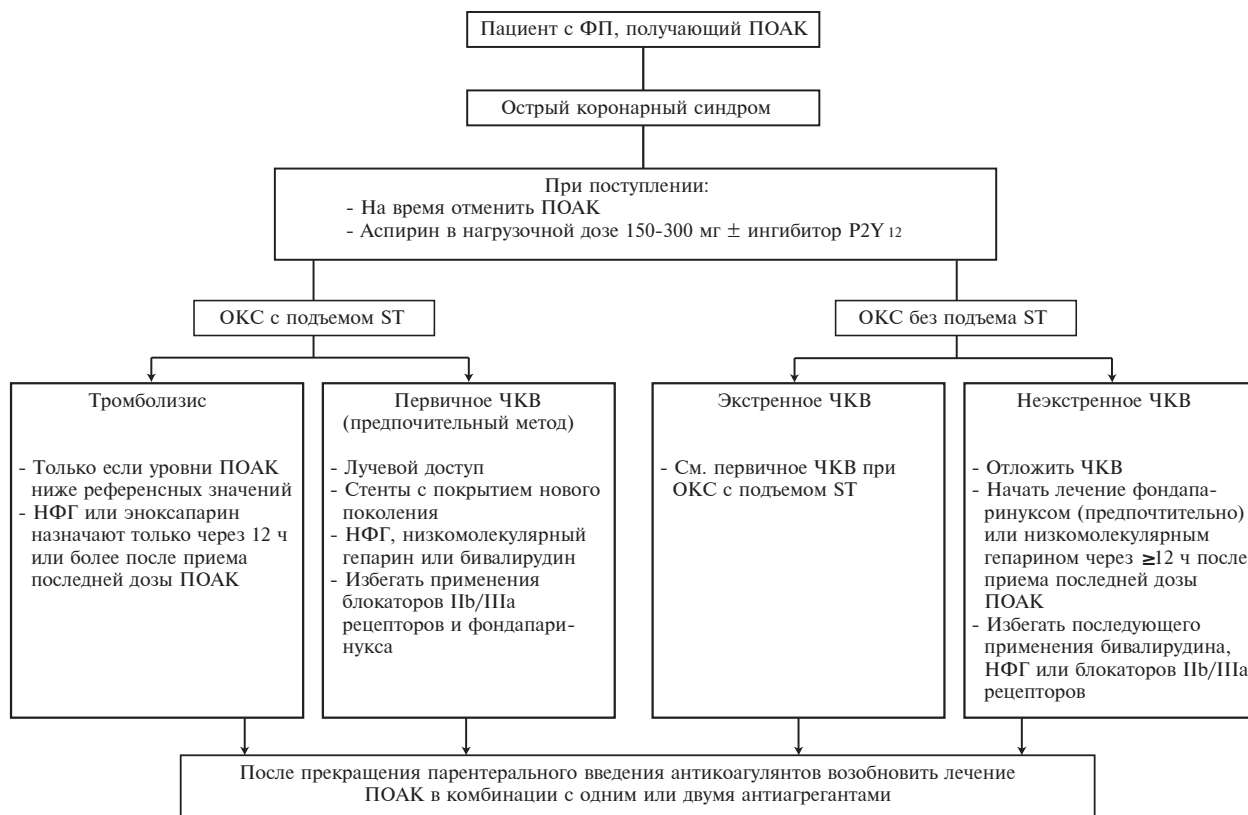


Рис. 1. Тактика ведения пациентов с ОКС и ФП, получающих ПОАК

занных со стентированием, относят тромбоз стента в анамнезе на фоне адекватной антитромбоцитарной терапии, стентирование последней проходимой коронарной артерии, диффузное многососудистое поражение, особенно у больных сахарным диабетом, хроническую болезнь почек, имплантацию трех стентов, восстановление проходимости по крайней мере трех стенозов, имплантацию двух стентов в области бифуркации, общую длину стента более 60 мм, вмешательство при хронической полной окклюзии коронарной артерии [18].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов пациентам с ОКС и ФП, перенесшим стентирование коронарной артерии, предлагается проводить тройную антитромботическую терапию пероральным антикоагулянтом, аспирином и клопидогрелом в течение от 1 до 6 мес с последующим переходом на лечение двумя препаратами – пероральным антикоагулянтом и антиагрегантом [1]. Длительность тройной антитромботической терапии следует сводить к минимуму, особенно при высокой угрозе кровотечения. Через 12 мес целесообразно отменить антиагрегант и продолжить лечение только пероральным антикоагулянтом. Если стентирование не проводилось, то в течение первых 12 мес проводят двойную антитромботическую терапию пероральным антикоагулянтом и антиагрегантом (аспирином или клопидогрелом), а затем продолжают только антикоагулянтную терапию [1]. В рамках тройной анти-

тромботической терапии следует избегать применения тикагрелора или прасугрела за исключением тех случаев, когда имеются четкие показания к их применению (например, тромбоз стента на фоне приема аспирина и клопидогрела). Возможность применения тикагрелора или прасугрела для двойной антитромботической терапии, т.е. в комбинации с антикоагулянтом, в рекомендациях Европейского общества кардиологов не обсуждается. Тем не менее, в рекомендациях Европейской ассоциации аритмологов указано, что тикагрелор можно применять в комбинации с ПОАК для двойной антитромботической терапии в определенных клинических ситуациях, например, у пациентов с высоким риском атеротромботических осложнений или тромбозом стента [17]. Всем пациентам рекомендуется назначать ингибиторы протонной помпы.

Доводом в пользу более широкого применения двойной антитромботической терапии после стентирования коронарной артерии у пациентов с ОКС служат недавно опубликованные результаты исследований PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI [19]. В исследование PIONEER AF-PCI были включены 2124 больных с неклапанной ФП, которым было выполнено стентирование коронарной артерии [20]. Примерно в половине случаев показанием к вмешательству был ОКС. Пациенты были рандомизированы на три группы и получали ривароксабан в дозе 15 мг один раз в день (сниженная доза по сравнению со стандартной дозой 20 мг) + ингибитор

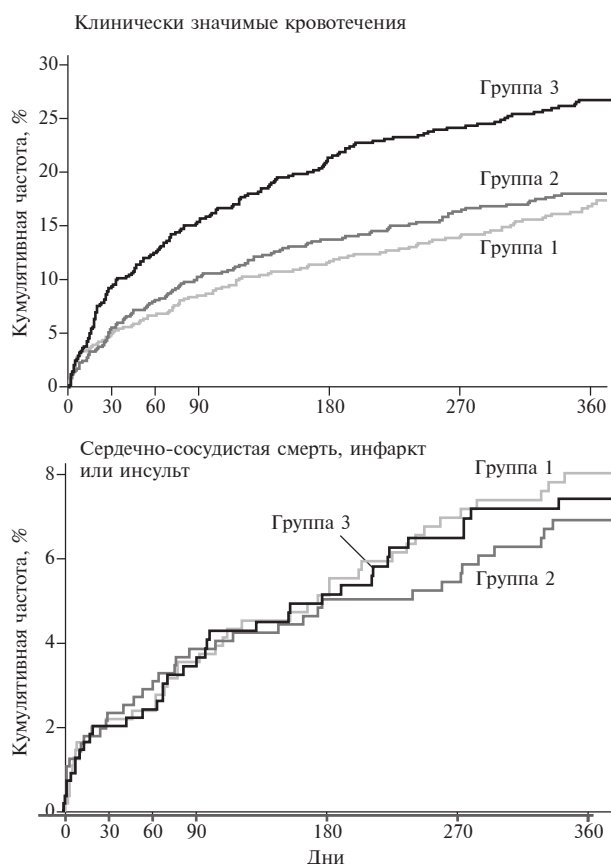


Рис. 2. Частота клинически значимых кровотечений и сердечно-сосудистых исходов в исследовании PIONEER AF-PCI. Группа 1 - ривароксабан 15 мг один раз в сутки + ингибитор P2Y₁₂ в течение 12 мес; группа 2 - ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + двойная антитромбоцитарная терапия; группа 3 - антагонист витамина К + двойная антитромбоцитарная терапия

P2Y₁₂ (преимущественно клопидогрел) в течение 12 мес, ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день (эта доза зарегистрирована у больных с острым коронарным синдромом без ФП) + два антитромбоцитарных препарата или стандартную терапию антагонистом витамина К и двумя антитромбоцитарными препаратами. Лечение ривароксабаном в сочетании с одним или двумя антитромбоцитарными препаратами сопровождалось достоверным снижением риска развития клинически значимых кровотечениям на 41% и 37%, соответственно, по сравнению со стандартной терапией. Суммарная частота смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и инсульта была сопоставимой в трех группах, как и частота тромбоза стента (рис. 2). Таким образом, применение ривароксабана в дозе 15 мг один раз в день (у пациентов с нарушенной функцией почек дозу снижали до 10 мг один раз в сутки) в сочетании с клопидогрелом по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов не уступало тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарной артерии,

но имело значительное преимущество по безопасности.

Сходные данные были получены в исследовании RE-DUAL PCI, в котором у 2725 больных с ФП, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях, сравнивали дабигатран в дозах 110 или 150 мг два раза в день с комбинации с ингибитором P2Y₁₂ (клопидогрелом или тикагрелором) и тройную антитромботическую терапию [21]. В течение в среднем 14 мес частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была самой низкой при применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день в сочетании с одним ингибитором P2Y₁₂. При этом суммарная частота тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия), смерти или незапланированной реваскуляризации достоверно не отличалась у больных, получавших двойную или тройную антитромботическую терапию. В рекомендациях ESC 2018 года указано, что в комбинации с аспирином или клопидогрелом дабигатран может использоваться в дозе 150 мг два раза в день, а не 110 мг два раза в день, так как в исследовании RE-DUAL PCI была отмечена тенденция к увеличению риска тромбоэмболических событий (инфаркт миокарда, тромбоз стента, тромбоэмболические осложнения или смерть) на фоне двойной терапии дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день [18]. В настоящее время проводятся исследования AUGUSTUS и ENTRUST-PCI, в которых изучаются два других ПОАК – аписабан и эдоксабан* – у пациентов с ФП, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях.

Во всех рекомендациях отмечается, что через 12 месяцев у большинства пациентов, перенесших ОКС ± стентирование коронарных артерий, следует прекратить прием антиагрегантов и продолжать лечение только ПОАК, так как при стабильном течении коронарной болезни сердца комбинированная антитромботическая терапия не приводит к улучшению исходов, но сопровождается повышенным риском кровотечений. G. Patti и соавт. на основании регистров PREFER in AF и PREFER in AF PROLONGATON сопоставили результаты монотерапии антикоагулянтом и комбинированной терапии антикоагулянтом и антиагрегантом у 1058 пациентов с ФП, перенесших ОКС или стентирование коронарной артерии более 1 года назад [22]. Через 1 год частота комбинированной конечной точки, включавшей в себя ОКС и большое кровотечение, была значительно выше у пациентов, получавших антикоагулянт в комбинации с антитромбоцитарными препаратами (7,9 и 4,2 на 100 пациентов в год, соответственно; скорректированное отношение рисков 1,84, 95% ДИ 1,01-3,37, $p=0,048$). Выявленная разница была связана с увеличением частоты больших кровотечений (отношение рисков 2,28, 95% ДИ 1,00-5,19). Необходимо отметить, что если пациент получал двойную антитромботическую терапию ривароксабаном в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки (или 10 мг при наличии хронической болезни почек) в комбинации с клопидогрелом, то после отмены последнего дозу ПОАК следует увеличить до

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

ТАБЛИЦА 1. Рекомендуемая длительность антитромбоцитарной терапии у пациентов, нуждающихся в приеме пероральных антикоагулянтов

Рекомендации	Класс	Уровень доказательств
Перед имплантацией стента в коронарную артерию рекомендуется применение аспирина и клопидогрела	I	C
После имплантации стента в коронарную артерию рекомендуется тройная терапия аспирином, клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом в течение 1 мес, независимо от типа стента	IIa	B
Тройная терапия аспирином, клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом в течение более 1 мес и до 6 мес обоснована у пациентов с высоким риском ишемических осложнений, который перевешивает риск кровотечений	IIa	B
Двойная терапия клопидогрелом 75 мг/сут и пероральным антикоагулянтом может быть альтернативой тройной антитромботической терапии, если риск кровотечений перевешивает риск ишемических осложнений	IIa	A
У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты могут быть отменены через 12 мес	IIa	B
При лечении антагонистом витамина К в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом МНО следует поддерживать на нижней границе рекомендуемого диапазона	IIa	B
ПОАК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом следует применять в самой низкой дозе, зарегистрированной для профилактики инсульта	IIa	C
Ривароксабан в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом можно назначать в дозе 15 мг один раз в день (вместо 20 мг один раз в день)	IIb	B
Применение тикагрелора или прасугрела не рекомендуется в рамках тройной антитромботической терапии с аспирином и пероральным антикоагулянтом	III	C

стандартной дозы 20 мг один раз в сутки или 15 мг у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин.

Последние рекомендации Европейского общества кардиологов по длительности антиагрегантной терапии у пациентов, нуждающихся в лечении пероральными антикоагулянтами, приведены в табл. 1 [18].

ФП у пациента, перенесшего ОКС менее 1 года назад. У пациентов с ОКС, не нуждающихся в приеме перорального антикоагулянта, двойную антитромбоцитарную терапию рекомендуется продолжать в течение 1 года или более длительно при высокой угрозе ишемических осложнений. Однако у пациентов с высоким риском кровотечений длительность двойной антитромбоцитарной терапии может быть сокращена до 3-6 мес. Если в течение первого года после ОКС ± стентирования коронарной артерии развивается ФП, то пациенту следует назначить ПОАК. Необходимость в продолжении антитромбоцитарной терапии оценивают индивидуально с учетом срока, прошедшего после коронарного события, риска ишемических осложнений и кровотечений [17].

ФП у пациента, перенесшего ОКС более 1 года назад. Как указано выше, у пациентов с ФП и стабильным течением коронарной болезни сердца обоснована монотерапия пероральным антикоагулянтом. Соответственно, в случае развития ФП у пациента, перенесшего ОКС ± стентирование коронарной артерии более одного года назад, следует отменить антиагрегант и назначить ПОАК или продолжить монотерапию ПОАК.

Заключение

У больных с ОКС даже преходящая ФП в остром периоде приводит к значительному увеличению риска ишемического инсульта как во время госпитализации, так и в отдаленном периоде. У большинства пациентов

с ОКС помимо коронарного события имеются и другие факторы риска ишемического инсульта, входящие в шкалу CHA₂DS₂-VASc, которые обосновывают длительную терапию антикоагулянтами. В течение первых 12 мес после ОКС ± стентирования коронарной артерии ПОАК целесообразно применять в комбинации с одним или двумя антиагрегантами. При этом длительность тройной антитромботической терапии не должна превышать 6 мес, особенно при высоком риске геморрагических осложнений. У большинства пациентов ее длительность может быть сокращена до 1 мес. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что двойная антитромботическая терапия, например, ривароксабаном в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут, по эффективности не уступает тройной антитромботической терапии, но значительно реже вызывает кровотечения. Возможный алгоритм антитромботической терапии после ОКС у пациентов с ФП изображен на рис. 3. Следует отметить, что тактику антитромботической терапии в течение первого года после ОКС следует выбирать индивидуально с учетом риска ишемических осложнений, в частности тромбоза стента, и геморрагических осложнений.

*Эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке компании Байер. PP-XAR-RU-0057-1

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-962.
2. Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. Insights from the APPRAISE-2 trial. J Amer Coll Cardiol 2015;66:777-87.
3. Oldgren J, Budaj A, Granger C, et al. for the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J 2011;32:2781-9.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

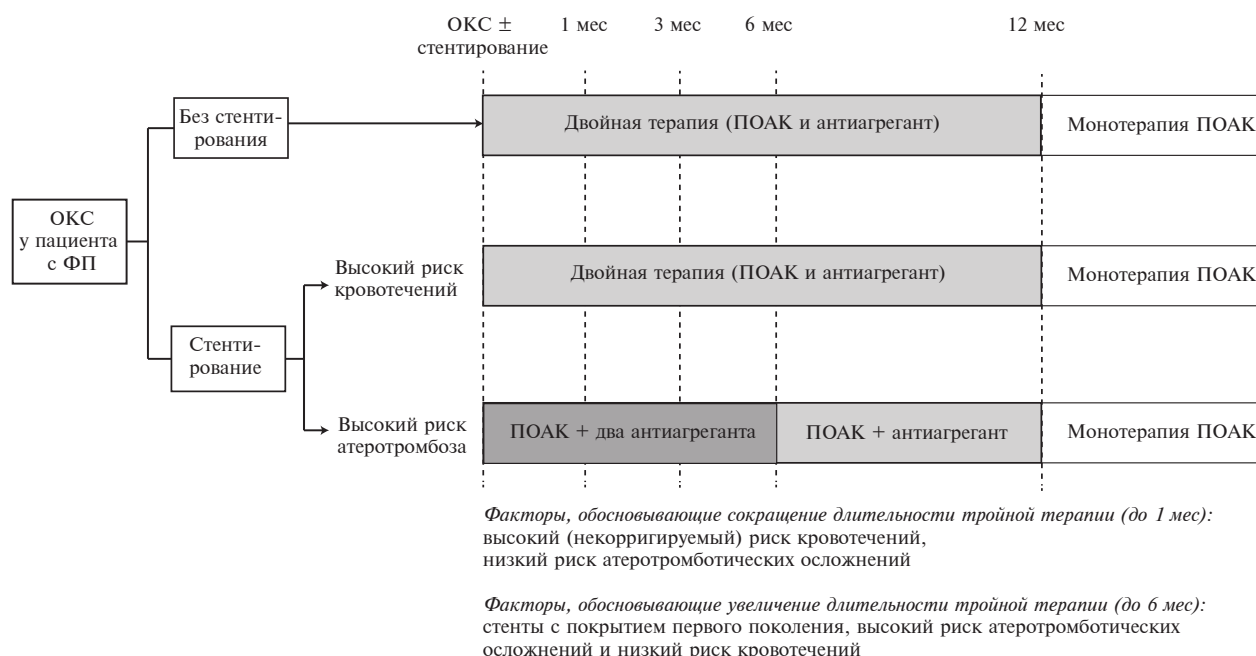


Рис. 3. Алгоритм антитромботической терапии после ОКС у пациентов с ФП

- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 investigators. Rivaroxaban in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease; COMPASS Investigators. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1319-30.
- Эрлих А.Д. от имени участников регистра РЕКОРД-3. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал* 2018;3(155): 23-30. [Erlikh AD. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome in the national registry RECORD-3. *Russ J Cardiol* 2018;3(155):23-30 (In Russ.)].
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30(9):1038-45.
- Cordero A, Rodriguez-Manero M, Garcia-Acuna JM, et al. Incidence and predictors of stroke in patients discharged with the diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2018 Nov 1. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.082. [Epub ahead of print].
- Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1997;30:406-13.
- 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;26:350-6.
- Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart* 2016;102(12):926-33.
- Siu CW, Jim MH, Ho HH, et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest* 2007;132(1):44-9.
- Luo J, Li H, Qin X, et al. Increased risk of ischemic stroke associated with new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;265:125-31.
- The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
- Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012. [Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. National Guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2012 (In Russ.)].
- Моисеев С.В. Практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Клин фармакол тер* 2018;27(4):5-11. [Moiseev SV. New oral anticoagulants for prevention of ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: practical issues. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2018;27(4):5-11 (In Russ.)].
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330-93.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:123-260.
- Duerschmied D, Brachmann J, Darius H, et al. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: should we change our practice after the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trials? *Clin Res Cardiol* 2018;107(7):533-8.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423-34.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377(16):1513-24.
- Patti G, Pecun L, Lucerna M, et al. Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy - A pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATION registries. *Int J Cardiol* 2018;270:160-6.

Choice of antiplatelet/anticoagulation treatment after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation

S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases,
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Atrial fibrillation that frequently occurs in patients with acute coronary syndrome significantly increases the risk of ischemic stroke and other outcomes and requires long-term anticoagulation. Novel oral anticoagulants (NOAC) are preferred treatment option given their advantages in efficacy, safety and convenience of use over vitamin K antagonists. Within the first 12 months after acute coronary syndrome ± coronary stenting, NOAC should be given in combination with one or two antiplatelet agents. The duration of triple antithrombotic therapy should not exceed 6 months, particularly in patients with a high risk of bleedings. Dual antithrombotic treatment with rivaroxaban in reduced dose of 15 mg once daily and

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

clopidogrel 75 mg daily is as effective as triple antithrombotic therapy but is associated with a lower risk of bleedings. However, antithrombotic treatment within the first year after acute coronary syndrome should be carefully chosen on case by case basis, taking into account the risk of ischemic events, particularly stent thrombosis, and bleedings. Patients with stable coronary artery disease should be treated only with NOAC. Therefore, at 12 months after acute coronary syndrome \pm coronary stenting, patients can discontinue antiplatelets and should be switched to monotherapy with NOAC.

Key words. *Atrial fibrillation, acute coronary syndrome, novel oral anticoagulants.*

Conflict of interest: published with support of Bayer.

Correspondence to: S.V. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Moiseev SV. Choice of antiplatelet/anticoagulation treatment after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(1):18-25. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-18-25.