

Особенности антитромботической терапии при сочетании острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий

А.А. Липченко, к. м. н., доцент кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, руководитель кардиологической службы медицинского объединения «Новая больница», г. Екатеринбург Т.А. Бакулева, аспирант кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург М.В. Архипов, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Features of antithrombotic therapy of acute coronary syndrome in combination with atrial fibrillation

Lipchenko A.A., Bakuleva T.A., Arkhipov M.V.

Резюме

Фибрилляция предсердий является частым осложнением острого коронарного синдрома с одной стороны, с другой стороны, она может способствовать его развитию. Фибрилляция предсердий регистрируется у 5 – 23% больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, и является маркером неблагоприятного прогноза. Сочетание острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий требует проведения более активной антитромботической терапии как при инвазивной, так и консервативной стратегиях лечения, что сопровождается увеличением риска кровотечений. В обзоре проведен анализ имеющихся в литературе данных по антитромботическому лечению этих пациентов при различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, антитромботическое лечение

Summary

Atrial fibrillation is the frequent complication following acute coronary syndrome on one side, and it may favour its evolution on the other side. Atrial fibrillation is registered in 5-23% of patients hospitalized for acute coronary syndrome, and predicts worth prognosis. Acute coronary syndrome in combination with atrial fibrillation needs more aggressive antithrombotic therapy in both invasive and conservative strategies of management that is attended by increasing of risk of bleeding. Analysis of issued data about antithrombotic therapy in patients in different clinical situations is presented in the review.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, antithrombotic therapy

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией и наблюдается дальнейший ее рост. Это обусловлено увеличением числа больных с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) [1,2], а также лиц пожилого и старческого возраста [3,4], что отражает изменение демографической ситуации в популяции населения индустриально развитых стран. Эти же факторы способствуют развитию ишемической болезни сердца (ИБС).

ФП ухудшает прогноз у больных с ИБС. Так по данным регистра REACH [5] такие сердечно-сосудистые со-

бытия как смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт у лиц с ФП встречались примерно в 1,7 раза, а сердечно-сосудистая смерть - в 2 раза чаще, чем у больных с синусовым ритмом (СР), что подтверждается результатами других исследований [6-9]. Распространенность ФП при ИБС составляет 12,5% [5].

ФП является достаточно частым осложнением острого коронарного синдрома (ОКС) с одной стороны, а с другой стороны, данное нарушение сердечного ритма может способствовать обострению коронарной болезни сердца. ФП регистрируется у 5 – 23% больных, госпитализированных по поводу ОКС [6, 10, 11, 12], и чаще встречается в возрастной группе старше 75 лет [13]. У пациентов ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) распространенность ФП выше, чем среди больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Это продемонстрировано при анализе крупных рандомизированных исследований, выполненных в последние годы, частота ФП при этих формах ОКС составила 8,0 % и 6,4%, соответствен-

Ответственный за ведение переписки -
Липченко Александр Анатольевич.
620109, г. Екатеринбург, ул. Заводская, 29.
Тел. 8(343) 242-49-15;
факс 8(343) 246-39-28;
E-mail: lipa@newhospital.ru

но [14]. Имеются многочисленные данные, что ФП является маркером неблагоприятного прогноза при ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST [8, 9, 11, 15, 16]. Прогноз при ФП ухудшается независимо от сроков ее возникновения. Так ФП, предшествующая развитию ОКС, также же, как и возникшая после госпитализации, ассоциируется с увеличением смертности, риска развития тромбозмембральных осложнений и инсульта [17], хотя худший прогноз все же демонстрируют пациенты с ФП, возникшей, как осложнение ИМ [14, 15, 18, 19]. Предикторами развития ФП у этих больных являются пожилой и старческий возраст, выраженное повышение креатинфосфокиназы, передняя локализация ИМ, более высокий класс по Киллипу, дисфункция ЛЖ, а также гипотензия или выраженная гипертензия [10]. В недавнем исследовании APREX-AMI [20], в котором участвовали пациенты ИМпСТ, подвергнутые первичному ЧКВ, было показано, что при впервые возникшей ФП риск развития 90 дневной смертности, шока, инсульта и сердечной недостаточности существенно выше по сравнению с пациентами, имевшими ФП до развития ИМ.

И ОКС, и ФП требуют активной антитромботической терапии. Современный стандарт лечения ОКС предусматривает применение сочетания антиагрегантов (аспирина с клопидогрелем) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина [НФГ], низкомолекулярных гепаринов [НМГ] или фондапаринукса), широко используются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [21-27]. Кроме того, при ИМпСТ в ранние сроки заболевания показана тромболитическая терапия (ТЛТ) [24-27]. Пациенты с ФП и ОКС, в том числе подвергнутые ЧКВ, при наличии ряда клинических показаний нуждаются также в длительной терапии антагонистами витамина К (АВК), из которых обычно используется варфарин. Речь в данном случае идет о добавлении к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) (аспирин в комбинации с клопидогрелем) варфарина, т.е. о так называемой тройной терапии, либо о комбинации варфарина с каким-либо одним антитромбоцитарным препаратом. Это обусловлено тем, что в генезе тромбоза при ФП ключевую роль играют процессы гемокоагуляции, а активация тромбоцитов имеет меньшее значение [28]. В соответствии с этим АВК обеспечивают больший профилактический антитромботический эффект по сравнению с антитромбоцитарными средствами у данной категории больных [29-32].

Возможны ситуации, когда вопрос о назначении антитромбоцитарных препаратов и парентеральных антикоагулянтов, а также проведения ЧКВ при развитии ОКС должен решаться у пациентов уже получающих АВК по поводу ФП, либо другой причины. Как действовать в подобных ситуациях не всегда понятно. Причиной этого является отсутствие соответствующей доказательной базы, так как больные, получающие АВК, не включались в исследования, результаты которых позволили сформулировать современные подходы к антитромботической терапии при ОКС и ЧКВ [33].

Согласно существующим рекомендациям у всех пациентов с ФП, включая пароксизмальную форму, выделя-

ют факторы высокого, умеренного и низкого риска тромбозмембральных осложнений [35-37]. К факторам высокого риска относятся предшествующий инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), митральный стеноз и протезы клапанов сердца; к факторам умеренного риска - возраст 75 лет и старше, АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 35% и ниже, СД; к факторам низкого риска (менее значимым) - женский пол, возраст от 65 до 74 лет, ИБС, тиреотоксикоз.

Возможен также подсчет риска тромбозмембральных осложнений в баллах. С этой целью используется ряд шкал, в частности шкала CHADS₂ [35-37], в которой учитываются такие признаки, как сердечная недостаточность в настоящее время или в предшествующие 100 дней и/или ФВ ЛЖ 35% и ниже (1 балл), АГ (1 балл), возраст 75 лет и старше (1 балл), СД (1 балл), инсульт или ТИА в анамнезе (2 балла). При наличии у пациента 0 - 1 баллов риск расценивается как низкий, 2 - 3 баллов - средний, 4 и более баллов - высокий.

Выбор антитромботической терапии у пациентов с ФП определяется категорией риска тромбозмембральных осложнений. Пациентам, у которых в анамнезе имелся хотя бы один из факторов высокого риска рекомендуется длительный прием АВК. Такая же тактика предусмотрена и у пациентов с ФП при наличии двух и более факторов умеренного риска, а также у больных, имеющих по шкале CHADS₂ два и более балла. В тех же случаях, когда возраст пациента менее 75 лет и у него отсутствуют другие факторы высокого и умеренного риска или количество баллов по шкале CHADS₂ не более 1, рекомендуется применение аспирина в дозе 75 - 325 мг в сутки [36].

При назначении АВК в качестве целевого рассматривается МНО 2,5 (приемлемо его колебание в диапазоне от 2,0 до 3,0). При наличии протезов клапанов сердца интенсивность антикоагуляции и, соответственно, целевое МНО определяется типом протеза и составляет от 2,5 до 3,0 [36].

По мере увеличения риска тромботических осложнений, риск кровотечений также растет, что часто приводит к отказу от лечения АВК [34]. Вместе с тем, неадекватная терапия чревата увеличением риска развития тромботических событий, связанных как с ОКС, так и ФП. Таким образом, терапевтическая задача у этих больных заключается в оптимизации подходов к антитромботическому лечению при минимизации риска кровотечений.

В настоящем обзоре проанализированы варианты длительного антитромботического лечения при сочетании ОКС с ФП при различных клинических состояниях с целью выбора наиболее оптимальной терапии.

1. ОКС у больных с ФП, не получавших ранее АВК, при консервативной стратегии лечения

При консервативной стратегии лечения начальная антитромботическая терапия в большинстве случаев не отличается от той, которая проводится у больных с СР.

При наличии клинических показаний и отсутствии противопоказаний у больных ОКСнСТ выполняется ТЛТ, которая сочетается с применением антикоагулянтов в лечебных дозах. При применении стрептокиназы обычно назначаются НФГ, эноксапарин [38] или фондапаринукс [39], либо антикоагулянты не используются в случаях повышенного риска кровотечений. При применении альтеплазы и тенектеплазы сопутствующая АКТ обязательна, предпочтительной является терапия НФГ или эноксапарином. Длительность терапии НФГ составляет обычно 48 часов, эноксапарин и фондапаринукс желательны назначать на период индексной госпитализации (до 8 дней) [24-26]. Такая же тактика антикоагулянтной терапии осуществляется у пациентов, которым ТЛТ не проводилась [24-26].

У пациентов ОКСбпСТ при выборе ранней консервативной стратегии лечения предпочтение отдается фондапаринуксу, обладающему наиболее благоприятным профилем эффективности/безопасность [22,23,40]. Использование эноксапарина возможно у пациентов с низким риском кровотечений [22]. Данные препараты целесообразно назначать на период индексной госпитализации (до 8 дней) [22, 23]. Длительность применения НФГ составляет обычно от 2 до 5 дней.

Важным компонентом антитромботической терапии является использование аспирина и клопидогрела. Эти препараты показаны пациентам ОКСнСТ независимо от проведения ТЛТ. Причем пациентам в возрасте менее 75 лет назначается нагрузочная доза клопидогрела 300 мг, больным более старшей возрастной группы нагрузочная доза не рекомендуется и начальная доза препарата составляет 75 мг. Терапия клопидогрелем в поддерживающей дозе 75 мг должна продолжаться по меньшей мере 4 недели [24], а оптимально – до 12 месяцев [24-26].

Пациентам ОКСбпСТ назначение клопидогрела рекомендуется в нагрузочной дозе 300 мг с последующим ежедневным приемом 75 мг в сутки. Оптимальная продолжительность лечения – до 12 месяцев при условии отсутствия избыточного риска кровотечений [22-23].

Как при ОКС с подъемом, так и без подъема сегмента ST нагрузочная доза аспирина составляет 160 – 325 мг (не кишечнорастворимая форма), поддерживающая доза – 75 – 100 мг (любая лекарственная форма) [22-26].

У пациентов с высоким или умеренным риском тромбозмобилических осложнений, обусловленных ФП, следует рассмотреть вопрос дополнительного назначения АВК [36,37]. Это связано с тем, что ДАТ уступает АВК в отношении уменьшения риска сосудистой смерти, ИМ, инсульта и нецеребральных системных эмболий (НСЭ) у больных ФП. Данный факт был установлен в исследовании ACTIV W [30], в котором участвовали 6706 пациентов (средний возраст 70 лет) с постоянной (68%) или пароксизмальной формой ФП. В исследование включались пациенты, имевшие, по крайней мере, один из следующих факторов высокого риска сосудистых осложнений: возраст 75 лет и старше; АГ; перенесенный инсульт; ТИА или НСЭ; ФВ ЛЖ менее 45%; заболевание периферических артерий. У лиц в возрасте 55 – 74 лет при от-

сутствии перечисленных ФР критерием включения могли быть СД или установленная ИБС. Исключались больные с противопоказаниями к АВК, аспирину и клопидогрелу, перенесшие геморрагический инсульт, с выраженной тромбоцитопенией, протезированными клапанами сердца, митральным стенозом. Исследование ACTIV W было прекращено досрочно ввиду явного преимущества АВК над комбинацией аспирина и клопидогрела. Преимущество антикоагулянтов проявилось, главным образом, за счет снижения частоты инсультов, частота развития ИМ, сосудистой и общей смертности достоверно не различалась. Большие кровотечения, включая фатальные и тяжелые, возникали с одинаковой частотой в исследуемых группах больных, за исключением внутрисердечных геморрагий, которые несколько чаще (21 случай против 11; $p=0,08$) встречались у пациентов, получающих АВК.

Риск тромбозмобилий у больных с пароксизмальной и постоянной формой ФП по результатам исследования ACTIV W оказался сопоставимым, а профилактическая терапия АВК при этих формах ФП оказалась более эффективной, чем комбинация аспирина и клопидогрела при меньшем риске всех кровотечений и сходном риске больших кровотечений [30].

Кроме ФП, добавление к антитромботическим препаратам АВК рекомендуется также при наличии тромбов в полостях сердца, видимых при трансторакальной ЭхоКГ, выраженного локального нарушения сократимости стенок ЛЖ, механических протезах клапанов сердца, тромбозмобилии легочной артерии [36].

При консервативном лечении больных ОКС с показаниями для АВК рекомендуются придерживаться следующей тактики: у лиц моложе 75 лет с низким риском кровотечений добавить к аспирину (75 – 162 мг) варфарин (целевое МНО от 2 до 3, предпочтительна нижняя граница данного диапазона) (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [26,41]. Имеются указания на целесообразность использования более низкой дозы аспирина (менее 100 мг) в случае совместного использования с АВК [36]. Эффективность и безопасность данной комбинации у больных ОКС по сравнению с монотерапией аспирином оценивалась в исследованиях ATACS, CARs, OASIS-2, CHAMP, APRICOT-2, ASPECT-2, WARIS-2, LoWASA. Мета-анализ этих исследований ($n = 24470$) [42] показал, что комбинированная терапия варфарином и аспирином более эффективно, чем один аспирин, снижает риск повторного ИМ и смертности (ОР 0,88 [0,84 – 0,93], $p < 0,0001$). Однако риск геморрагических осложнений был существенно выше в группе комбинированной терапии (ОР 1,71 [1,41 – 2,07], $p < 0,00001$), чем в группе монотерапии аспирином, особенно при значениях МНО выше 2. Вместе с тем, у пациентов, перенесших ОКС и имеющих низкий или умеренный риск кровотечений, эффективность комбинации аспирина и варфарина значительно превышает риск кровотечений [43]. Длительность приема аспирина при его комбинации с АВК составляет не менее 3 месяцев [36]. В качестве альтернативы комбинированной терапии возможно назначение только варфарина (целевое МНО 2,5 – 3,5) (класс рекомендаций I, уро-

вень доказанности В), что целесообразно у больных с повышенным риском кровотечений [26,41].

При наличии показаний к АВК и непереносимости аспирина рекомендуется назначение монотерапии варфарином (целевое МНО 2,5 – 3,5) (класс рекомендаций I, уровень доказанности В) [26,41]. Терапия АВК возможна лишь при условии регулярного и тщательного мониторинга МНО.

При отсутствии возможности адекватного контроля МНО у больных ФП целесообразна комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем (в случае их переносимости), которая, как было показано в исследовании АСТIV А, более эффективна, чем один аспирин [44].

В исследовании АСТIV А сравнивалась эффективность ДАТ (аспирин + клопидогрел) с монотерапией аспирином у пациентов ФП с повышенным риском развития инсульта, которые не подходили для лечения АВК вследствие высокого риска кровотечений, решения врача или предпочтения больного. При включении пациенты должны были иметь ФП или не менее двух эпизодов ФП в предшествующие 6 месяцев, а также, по крайней мере, один из следующих факторов риска инсульта: возраст 75 лет и старше; АГ с назначенной терапией; перенесенный инсульт, ТИА или НСЭ; ФВ ЛЖ менее 45%; заболевание периферических артерий; возраст от 55 до 74 лет в сочетании с сахарным диабетом или ИБС. Исключались пациенты, нуждающиеся в терапии АВК или клопидогрелем, или с факторами риска кровотечений: язвенной болезнью в предшествующие 6 месяцев; геморрагическим инсультом в анамнезе; тромбоцитопенией; злоупотреблением алкоголем. Пациенты получали аспирин в дозах от 75 до 100 в сутки и рандомизировались на двойной слепой прием клопидогрела (75 мг в сутки) или плацебо. В любой момент исследования пациенты могли подвергаться электрической КВ с предшествующим и последующим открытым приемом АВК в течение 4 недель. Результаты исследования продемонстрировали, что ДАТ в сравнении с монотерапией аспирином уменьшала риск больших сосудистых событий (инсульт, НСЭ, ИМ, смерть от сосудистой причины) (ОР 0,89; 95% ДИ 0,62-0,83; $p=0,01$), прежде всего за счет снижения риска инсульта (ОР - 0,72; 95% ДИ 0,62-0,83; $p<0,001$) и небольшого снижения риска ИМ, не достигшего статистической значимости (ОР - 0,78; 95% ДИ 0,59 – 1,03; $p=0,08$). Частота НСЭ и общей смертности между группами не различалась. В группе клопидогрела отмечено значительно меньше ишемических инсультов (1,9% в год против 2,8% в группе плацебо; $p<0,001$), в том числе фатальных и приводящих к недееспособности (1,6% против 2,1%, соответственно; $p=0,001$), при достоверно большем риске геморрагических инсультов (0,23% против 0,17%; ОР - 1,37; 95% ДИ 0,79-2,37). Большие кровотечения чаще регистрировались в группе клопидогрела, чем в группе плацебо (2,0% в год против 1,3%, соответственно, ОР - 1,57; $p < 0,001$), так же, как и тяжелые (1,5% против 1,0%; ОР 1,57; $p<0,001$). Смертельные кровотечения в исследуемых группах достоверно не различались (0,3% в группе клопидогрела против 0,2% в группе плацебо; ОР

- 1,56; $p=0,07$). Общий клинический эффект, оцененный как комбинация больших сосудистых событий и больших кровотечений, между группами достоверно не различался (ОР - 0,97; 95% ДИ 0,89 – 1,06; $p=0,54$).

Тем не менее, в случаях непереносимости АВК, или невозможности адекватной АКТ, или при низком риске тромбозмембранных осложнений, следует рассмотреть назначение комбинации клопидогрела и аспирина как приносящей больший общий клинический эффект (хотя и статистически недостоверный) в сравнении с монотерапией аспирином. При отсутствии же противопоказаний у больных с ФП высокого и умеренного риска следует назначать адекватную терапию АВК.

Вопрос о комбинации АВК и клопидогрела при консервативной стратегии лечения ОКС в клинических исследованиях не изучался, и рекомендации по совместному использованию данных препаратов отсутствуют.

АВК назначаются параллельно с антикоагулянтами для парентерального использования, которые отменяются при достижении целевого МНО в двух последовательных анализах, выполненных с интервалом в 1 сутки. Из парентеральных антикоагулянтов предпочтительны НМГ или фондапаринукс, т.к. длительность их применения согласно рекомендациям составляет до 8 дней, что позволяет в большинстве случаев подобрать адекватную дозу АВК.

2. ОКС у больных с ФП, не получавших ранее АВК, при инвазивной стратегии лечения

При первичном ЧКВ у пациентов с ОКСпST рекомендуется использовать НФГ, дозировка которого во время процедуры определяется уровнем активированного времени свертывания (АВС) крови или бивалирудин, который может быть использован как альтернатива НФГ в комбинации с ингибиторами ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [27]. Для больных, подвергаемых ЧКВ после того, как им уже была назначена парентеральная АКТ, необходимо придерживаться следующих рекомендаций: у получающих НФГ ввести дополнительные болюсы НФГ под контролем АВС, либо использовать бивалирудин; у пациентов, получающих эноксапарин, дополнительно ввести препарат внутривенно в дозе 0,3 мг/кг, если последнее подкожное введение его было от 8 до 12 часов до процедуры, при сроке менее 8 часов – препарат дополнительно не вводится. У пациентов, получающих фондапаринукс, необходимо дополнительное внутривенное использование НФГ (50 – 60 ЕД/кг) [24]. Такой же тактики придерживаются при проведении ЧКВ у пациентов ОКСбпST. АКТ обычно прекращают после успешного проведения ЧКВ.

Чрезвычайно важную роль при проведении коронарной интервенции играет ДАТ, которая назначается как можно раньше. Нагрузочная доза клопидогрела составляет 300 - 600 мг, прасугрела – 60 мг [27]. Пациентам, которым имплантированы барометаллические стенты (БМС) или стенты с лекарственным покрытием (СЛП), рекомендован прием клопидогрела или прасугрела не менее 12

месяцев [27]. При низком риске геморрагических осложнений прием клопидогрела может быть продлен до 15 месяцев [27] и более, что целесообразно у пациентов, которым установлены СЛП. Если риск, связанный с последствиями кровотечения, перевешивает ожидаемую пользу от терапии тиаопиридинами, нужно рассмотреть более раннее ее прекращение [27].

При наличии строгих показаний для длительной АКТ у пациентов ФП, подвергнутых стентированию коронарных артерий, следует назначить тройную антитромботическую терапию (ТАТ), которая включает сочетание аспирина, клопидогрела и АВК. В настоящее время представляется, что ТАТ является наиболее эффективной как в отношении предупреждения тромбоза стентов, так и профилактики тромбозомболических осложнений, связанных с ФП. В ряде исследований [30, 45-48] показано, что ТАТ может быть сравнительно безопасной, по крайней мере, в случае ее краткосрочного использования, когда значения МНО не превышают 2,5. С целью ограничения длительности ТАТ после ЧКВ не рекомендуется имплантировать СЛП (если позволяет клиническая ситуация и/или анатомия поражения коронарных сосудов), а предлагается устанавливать БМС [49,50]. В этом случае возможно сокращение сроков приема клопидогрела [33,51] или аспирина [50], что связано со значительно более ранней реэнтотелизацией внутренней поверхности БМС по сравнению со СЛП. Причем комбинация АВК (МНО 2 – 2,5) с клопидогрелем в этой ситуации является более предпочтительной [50].

В недавно опубликованном соглашении рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) и Европейской ассоциации чрескожных сердечно-сосудистых интервенционистов (EAPCI) сформулированы рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с ФП, нуждающихся в приеме АВК и подвергшихся коронарному стентированию [50]. Рекомендации в этом согласительном документе в основном имеют уровень доказанности С (мнение экспертов) в связи с отсутствием больших проспективных рандомизированных исследований и/или регистров. Имеются лишь небольшие ретроспективные исследования, которые выполнены в одном лечебном учреждении [45,46,52-55], и ретроспективный анализ регистров GRACE и CRUSADE [47, 56].

В консенсусе ESC, EHRA и EAPCI [50] при выборе лечебной тактики у конкретного пациента рекомендовано учитывать клинические показания для проведения ЧКВ (плановая процедура или ОКС), тип коронарного стента (БМС или СЛП), риск кровотечений. По мнению Явелова И.С. [33] стоит также учитывать возможную локализацию кровотечения и его последствия у конкретного больного (если это позволяет сделать анализ имеющихся факторов риска). Большинство геморрагических осложнений (до 50%) при использовании антитромботической терапии по локализации являются желудочно-кишечными [57], что определяет важную роль соответствующих лечебных мероприятий по гастропротекции.

Для пациентов ОКСпST, подвергнутых первичному

ЧКВ, при наличии ФП и показаний к длительной АКТ рекомендуется использовать ТАТ в краткосрочном режиме (3 – 6 месяцев) или более длительное время у отдельных пациентов с низким риском кровотечений, в дальнейшем до 12 месяцев рекомендуется прием АВК с клопидогрелем 75 мг/день или в качестве альтернативы аспирином 75 – 100 мг/день (в этом случае следует добавить ингибиторы протонной помпы (ИПП), антагонисты H2 рецепторов или антациды) (класс рекомендаций II a, уровень доказанности С). В последующем пожизненно проводится монотерапия АВК с МНО 2 – 3 [50].

Аналогичный подход рекомендуется использовать у пациентов с ОКСбпST и ФП при наличии показаний к длительной АКТ. ТАТ применяется в течение 3 – 6 месяцев или более длительно у отдельных пациентов с низким риском кровотечений. У больных с высоким риском тромботических осложнений (по шкале GRACE или TIMI) АВК в комбинации с клопидогрелем 75 мг/день или, как альтернатива, аспирином 75 – 100 мг/день (в этом случае добавляются ИПП, антагонисты H2 рецепторов или антациды) назначаются до 12 месяцев (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С) с последующим пожизненным приемом АВК с МНО 2 – 3. При комбинации АВК с клопидогрелем и/или низкими дозами аспирина следует придерживаться целевого уровня МНО 2 – 2,5 (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С) [50].

У пациентов с высоким риском кровотечений настоятельно не рекомендуется имплантировать СЛП (если позволяет клиническая ситуация и/или анатомия поражения коронарных сосудов). После имплантации БМС ТАТ должна использоваться в течение 2 – 4 недель, далее проводится монотерапия АВК. В случаях установки СЛП ТАТ рекомендуется на протяжении 3 – 6 месяцев (СЛП 2-ого – 3-его поколения ассоциируются с более коротким временем реэнтотелизации и, соответственно, с меньшим необходимым периодом ТАТ), далее монотерапия ОАК. У отдельных пациентов с высоким риском тромботических осложнений к АВК может быть добавлен клопидогрел, несмотря на высокий риск кровотечений.

Во время плановой ЧКВ также не рекомендуется использовать СЛП, если не имеется определенных клинических и/или анатомических показаний. ТАТ назначается сроком на 4 недели после имплантации БМС у больных ФП и стабильной ИБС, затем используется длительная (12 месяцев) терапия АВК в комбинации с клопидогрелем 75 мг или в качестве альтернативы аспирином 75 – 100 мг в день (в этом случае добавляются ИПП, антагонисты H2 рецепторов или антациды) (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В) [50].

Прием клопидогрела 75 мг в день в комбинации с АВК и аспирином 75 – 100 мг в день необходим, как минимум, в течение 1 месяца после имплантации БМС, но более длительно при использовании СЛП: минимум 3 месяца для стентов «лимус» (с сиролимусом, такролимусом, эверолимусом) и минимум 6 месяцев для стентов с паклитакселом, в дальнейшей проводится терапия АВК в комбинации с клопидогрелем 75 мг в день или в качестве альтернативы аспирином 75 – 100 мг в день (в этом слу-

час добавляются ИПП, антагонисты H2 рецепторов или антациды (класс рекомендаций II, уровень доказанности C) [50].

АВК должны быть назначены после процедуры как можно раньше [35]. По-видимому, при отсутствии другой АКТ АВК могут быть назначены на 2 – 3 сутки. Если после ЧКВ продолжается терапия парентеральными антикоагулянтами, то АВК назначаются дополнительно к ним. В этом случае антикоагулянты для парентерального введения отменяются согласно общепринятым правилам (после достижения целевых значений МНО в двух последовательных анализах, выполненных через сутки).

3. ОКС у пациентов, получавших ранее АВК, при консервативной стратегии лечения

Использование АВК является относительным противопоказанием для ТЛТ у пациентов ИМnST [24-26]. Причем, чем выше значения МНО, тем выше риск кровотечений. Это было показано, в частности, в крупном эпидемиологическом исследовании, в котором участвовали больные в возрасте 65 лет и старше, риск внутричерепных геморрагий после ТЛТ при МНО ≥ 4 был в 2,15 раза выше, чем при меньших значениях данного показателя [58]. При проведении ТЛТ в большинстве случаев варфарин следует временно отменить. Если ТЛТ проведена на фоне адекватной антикоагуляции варфарином, то целесообразно отказаться от дополнительного парентерального введения антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса), что позволит избежать чрезмерной гипокоагуляции и уменьшить риск кровотечений, из которых наиболее опасны внутричерепные [33]. Наименьшая вероятность развития внутричерепных геморрагий наблюдается при применении стрептокиназы без гепарина [56-60].

Предлагаются следующие подходы к использованию антикоагулянтов у пациентов ОКС как с подъемом, так и без подъема ST, принимающих АВК [33].

1. При значениях МНО $< 1,5$ можно применять стандартные дозы антикоагулянтов для парентерального введения (НФГ, НМГ или фондапаринукс) на фоне отмены АВК.

2. При значениях МНО ≥ 2 рекомендуют отказаться от парентерального введения других антикоагулянтов с целью исключения чрезмерного угнетения процесса свертывания крови, увеличивающего опасность геморрагических осложнений [33]. Целесообразно продолжить терапию АВК под контролем МНО.

3. При значениях МНО 1,5 – 1,9 возможно использование половинных лечебных доз антикоагулянтов для парентерального введения (НФГ или фондапаринукса) или даже стандартных (полных лечебных) доз указанных антикоагулянтов, что можно обсуждать при низком риске кровотечений. Варфарин в этих случаях следует отменить.

Таким образом, у больных ОКС начало лечения антикоагулянтами для парентерального введения должно быть отложено до определения МНО и не начинается пока МНО не становится менее 2 [22].

С целью более быстрого устранения эффекта варфарина возможно было бы использовать комбинацию витамина K1 и внутривенного введения свежемороженой плазмы или фактора свертывания крови VII. Эту схему применяют при развитии тяжелых кровотечений, чрезмерно высоких значений МНО или необходимости в неотложной операции [33,37]. В других ситуациях ее использование чревато усугублением тромбообразования, кроме того при таком подходе отсутствуют апробированные схемы быстрого перехода с АВК на антикоагулянты для парентерального введения. Можно заключить, что коррекция антикоагуляции с помощью, по крайней мере, витамина K1 не рекомендуется до возникновения кровотечений [22].

Четкие сроки возобновления приема варфарина после ТЛТ и/или при лечении антикоагулянтами для парентерального введения в имеющихся рекомендациях не указаны. Они в каждом случае определяются индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации и антитромботической терапии, которая проводилась в остром периоде ОКС. Рекомендуется как можно раньше при наличии соответствующих возможностей возобновить прием варфарина.

Как указывалось выше в разделе лечения ОКС у пациентов с ФП, не получавших исходно АВК, при консервативной стратегии сочетание аспирина и варфарина с целевым МНО 2 – 3 лучше, чем один аспирин, предотвращает ишемические и тромбоэмболические осложнения при длительном наблюдении, но вызывает больше кровотечений. По совокупным данным комбинация этих лекарственных средств в сроки от 3 месяцев до 5 лет не влияет на смертность, но позволяет предупредить развитие около 20 нефатальных ИМ и 10 нефатальных тромбоэмболических инсультов на 1000 леченых больных (снижение относительного риска - 30 и 57% соответственно). Платой за это является возникновение 10 крупных кровотечений на каждую 1000 леченых пациентов [33].

Эффективность монотерапии АВК в отношении предупреждения рецидива ИМ и цереброваскулярных осложнений была продемонстрирована в двух плацебо-контролируемых исследованиях, выполненных еще до широкого начала использования аспирина с целью вторичной профилактики [61,62].

Таким образом, при консервативном лечении больных ОКС с показаниями для АВК необходимо придерживаться терапевтических режимов, включающих комбинацию аспирина с АВК или монотерапии АВК. При этом следует руководствоваться рекомендациями, изложенными в разделе I настоящего обзора.

4. ОКС у пациентов, получавших ранее АВК, при инвазивной стратегии лечения

Пациенты с ОКС, которые до его развития принимали АВК, значительно реже подвергаются КАГ и ЧКВ, а время ожидания процедуры у них больше, чем у больных не принимавших препараты данной группы [48].

Использование антикоагулянтов при ЧКВ играет важную роль, так как они способствуют предотвраще-

нию тромботических осложнений. Проведение коронарных вмешательств только на фоне комбинации аспирина и клопидогрела, когда их рассматривали «в качестве альтернативы варфарину», привело к увеличению количества нежелательных явлений, связанных с тромбообразованием [49,56]. У пациентов, получающих АВК в связи с ФП или другими показаниями, возможно несколько подходов к использованию антикоагулянтов при проведении процедуры [33,50].

(1) Выполнение ЧКВ на фоне не прекращающегося приема АВК в тех случаях, когда МНО находится в границах терапевтического диапазона (от 2 до 3) у пациентов со средним или высоким риском тромбозмоблий. Данный подход уменьшает частоту осложнений, связанных с тромбозом, как во время проведения процедуры, так и в более отдаленном периоде по сравнению с использованием «терапии моста» (назначение гепарина на фоне временной отмены АВК) (класс рекомендаций II а, уровень доказанности С).

Эта стратегия в настоящее время активно обсуждается и рассматривается как более безопасная альтернатива «терапии моста». Приводятся данные, что продолжение антикоагуляции варфарином при проведении ЧКВ в подобных ситуациях демонстрирует хороший баланс тромботических и геморагических осложнений [63-67]. Проведение коронарной ангиопластики у 530 больных, получавших терапевтическую дозу варфарина (МНО 2,1 – 4,8), показало низкий уровень тромботических событий без увеличения риска кровотечений [74]. Еще в одном небольшом исследовании [68] также не получено увеличение уровня кровотечений при проведении диагностических КАГ на фоне адекватной антикоагуляции варфарином, хотя, как и в предыдущем исследовании, процедуры выполнялись через бедренный доступ.

В соглашении экспертов ESC, EHRA, EAPCI [50] подчеркивается, что при выполнении ЧКВ на фоне продолжающейся терапии АВК рекомендуется использовать доступ через лучевую артерию, легко поддающуюся прижатию, что способствует значительному уменьшению частоты осложнений в месте пункции (крупная гематома, артериовенозная фистула, хирургическое лечение кровотечения) [33]. Слабым местом лучевого доступа на сегодняшний день является более высокая частота неуспешных процедур по сравнению с доступом через бедренную артерию (7,2% против 2,4%; $p < 0,001$).

При проведении первичного ЧКВ у пациентов ИМнST не следует назначать блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов, а также бивалирудин при МНО ≥ 2 (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [50]. При более низких значениях МНО используют НФГ в средних дозах (30-50 ЕД/кг) для достижения нижнего терапевтического уровня АВК (250-300 сек у пациентов не получающих блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов и 200-250 сек при использовании блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов) (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С). Необходима попытка аспирации тромба во время проведения процедуры (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [50].

Не рекомендуется проводить ЧКВ на фоне терапии АВК при хронических окклюзиях коронарных артерий из-за потенциальной опасности их перфораций [50].

(2) При прекращении приема АВК более чем на 48 часов до ЧКВ у пациентов с высоким риском тромбозмоблий целесообразно назначить НФГ или НМГ. Данная терапия ассоциируется с более высоким риском кровотечений из места сосудистого доступа, вероятно из-за двойного типа антикоагуляции в «перекрываемом» периоде.

При этой стратегии ЧКВ выполняются обычно при значениях МНО 1,5-1,9 на фоне терапии НФГ или НМГ. Данный подход может быть целесообразным у больных с высоким риском тромбозмоблий (протезы клапанов сердца, ревматический митральный стеноз, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью до 3 месяцев). У этих пациентов не желательно прерывать лечение терапевтическими дозами антикоагулянтов [33, 69]. В этих случаях на фоне отмены варфарина и снижения МНО ниже границы терапевтического уровня начинают введение лечебной дозы гепарина. Одной из модификаций данной схемы является использование $\frac{1}{2}$ терапевтической дозы гепарина [33]. Эти рекомендации базируются на имеющемся опыте, так как больших исследований, которые бы поддерживали их нет. Имеются сведения о большей безопасности использования в этих ситуациях НФГ, а не НМГ [70-72].

После вмешательства возобновляется прием варфарина с небольших доз, отмена гепарина проводится по общепринятым правилам, когда при двух последовательных определениях МНО с интервалом в сутки получены значения в границах терапевтического диапазона.

Если после короткого перерыва в приеме АВК МНО находится близко к нижнему порогу терапевтического уровня, то данная степень антикоагуляции может быть адекватной для проведения вмешательства у многих пациентов (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С). В частности такой подход приемлем у больных с ФП и механическими протезами клапанов сердца, когда имеется очень высокий риск тромбозмобилии и/или тромбоза протезированных клапанов во время перерыва в приеме АВК. У этих пациентов целесообразно проведение ЧКВ на фоне антикоагуляции варфарином с МНО на нижнем пороге терапевтического уровня (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С).

(3) АВК отменяют за 5 суток до процедуры, при достижении уровня МНО $< 1,5$ выполняют ЧКВ на фоне стандартной терапии гепарином (33). После вмешательства, когда терапия гепарином прекращается, возобновляют прием АВК в дозах, которые обеспечивали терапевтический уровень МНО в период до возникновения потребности в ЧКВ. Если после процедуры сохраняется угроза кровотечений, произошли существенные изменения в проводимой терапии и состоянии пациента необходимо начинать титрацию варфарина с низких доз (2,5 – 5 мг/сутки) [33, 73].

Данная стратегия подходит для пациентов с относительно невысоким риском тромбозмобилических осложнений.

В настоящее время проводится ряд исследований, результаты которых, как полагают, дадут важную дополнительную информацию об использовании антикоагулянтов при ЧКВ у больных ФП, получающих АВК. Так в многоцентровом проспективном регистре AFCAS [74] будет проведено сопоставление эффективности и безопасности различных антитромботических режимов во время и после стентирования, различных типов стентов, а также бедренного и лучевого доступа при введении катетеров.

В открытом рандомизированном исследовании WOEST [75], в котором пациенты по разным показаниям получают АВК, после коронарного стентирования сравнивается применение комбинации АВК с аспирином в дозе 75 мг/сутки и клопидогрелем 75 мг/сутки с комбинацией АВК и клопидогреля. Первичной конечной точкой этого исследования является частота кровотечений, вторичной – ишемические события.

В открытом рандомизированном исследовании ISAR TRIPLE [76] изучается возможность уменьшения длительности тройной антитромботической терапии, включая АВК, после имплантации СЛП с 6 месяцев до 6 недель.

Анализ подгрупп из других продолжающихся и уже закончившихся исследований (RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF, TIMI 48) по предотвращению инсульта у пациентов ФП с помощью новых оральных антикоагулянтов возможно предоставит дополнительную информацию, т.к. некоторые больные, участвующие в этих испытаниях, могут принимать аспирин или подвергаться ЧКВ.

5. Профилактика геморрагических осложнений

Кровотечения являются наиболее распространенными неишемическими осложнениями при терапии ОКС и вероятно чаще возникают у пациентов с ФП, особенно при терапии АВК [50]. Ежегодная частота больших кровотечений варьирует от 2 до 15% [50] в зависимости от вида ОКС и очень сильно зависит от интенсивности антитромботической терапии и использования инвазивных процедур. Кровотечения и связанные с ними гемотрансфузии ассоциируются с повышением смертности и частоты ишемических событий. Предикторами больших кровотечений являются: пожилой возраст, женский пол, указания на кровотечения в анамнезе, почечная недостаточность, использование ЧКВ и ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [77]. Специальных исследований по выявлению предикторов кровотечений у больных с ФП на фоне ОКС или при проведении ЧКВ не было, но данные ряда регистров позволяют сделать заключение, что перечисленные выше факторы риска применимы и для этой группы пациентов. Внутригоспитальная частота больших кровотечений, включая геморрагический инсульт, среди пациентов с ОКС без ФП варьирует от 4-6 до 9% [47, 48, 78].

Предложен и используется ряд шкал индивидуальной оценки риска кровотечений у пациентов с ОКС [78-

80]. У больных, получающих АВК, для оценки риска кровотечений рекомендуется учитывать следующие факторы: возраст ≥ 65 лет – 1 балл; предшествующий инсульт – 1 балл; кровотечения в анамнезе – 1 балл; гематокрит $< 30\%$ или креатинин сыворотки крови $> 1,5$ мг/дл или сахарный диабет – 1 балл. Если у пациента отсутствуют перечисленные факторы, то есть количество баллов равно 0, то риск кровотечений расценивается как низкий и частота крупных кровотечений за год составляет 3%. При сумме баллов от 1 до 2 риск кровотечений расценивается как средний, а от 3 до 4, как высокий. Ежегодная частота кровотечений при среднем риске составляет 8 – 12%, а при высоком риске – 30-48% [49].

Для уменьшения риска кровотечений в современных рекомендациях предлагается использовать минимально эффективные дозы аспирина (75-80 мг/сутки), поддерживать МНО на нижней границе терапевтического уровня (2-2,5 у пациентов без механических клапанов сердца) и сократить продолжительность приема клопидогрела [51], или аспирина [50] до минимально возможной. Причем сочетание аспирина, клопидогрела и АВК используется только в случаях строгих показаний, когда предполагаемая польза перевешивает риск кровотечений [22,23]. При этом необходим тщательный и частый (ежедневный у некоторых пациентов) контроль МНО [49].

Обоснованным подходом для снижения риска кровотечений представляется использование комбинации АВК и одного из антитромбоцитарных препаратов. Причем в настоящее время до конца не ясно какой из двух антиагрегантов предпочтительней оставить для предотвращения тромбоза стента [49]. Долговременное применение клопидогрела ассоциируется с меньшей частотой осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (включая кровотечения) [47, 81, 82]. Вместе с тем, приводятся данные об одинаковом профиле безопасности клопидогрела и комбинации аспирина с ингибитором протонной помпы (ИПП) в плане возникновения повторных язвенных кровотечений [83]. Результаты некоторых проспективных исследований показали большую эффективность клопидогрела в отношении профилактики тромботических осложнений в подгруппе пациентов высокого риска [82]. Однако данные ряда регистров, не продемонстрировали значимых различий в эффективности клопидогрела и аспирина при добавлении к АВК у пациентов, подвергнутых стентированию [78]. В настоящее время эксперты отдают предпочтение комбинации клопидогрела и АВК как продолжение тройной антитромботической терапии. В качестве альтернативы считается возможной использование комбинации АВК с аспирином и ИПП [50].

Для снижения риска геморрагических осложнений в месте пункции рекомендован лучевой доступ, так как более 85% больших кровотечений при ЧКВ связаны с пункцией бедренной артерии [50].

У пациентов с высоким риском кровотечений с целью минимизации длительности приема антитромбоцитарных препаратов следует строго ограничить использование СЛП, при которых опасность тромбоза может со-

храняться в течение нескольких лет. В некоторых ситуациях предпочтительней может быть обычная баллонная ангиопластика при условии удовлетворительного ангиографического результата или операция коронарного шунтирования [50].

Для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) целесообразно назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) [37,84] больным, получающим ДАТ, а также сочетание антиагрегантов с АВК. Причем во втором случае добавление ИПП рекомендовано даже при отсутствии других факторов риска ЖКК [37,84]. Эффективность ИПП в отношении уменьшения риска кровотечений у пациентов, принимающих антитромбоцитарную терапию, включая клопидогрел, подтверждено в крупном ретроспективном когортном исследовании [85].

Однако недавно стали появляться сообщения о неблагоприятном взаимодействии ИПП с клопидогрелом, которое увеличивает риск тромботических событий [86,87]. Этот эффект объясняется тем, что ИПП блокируют метаболизирующий лекарства фермент (CYP2C19), который ответственен за превращение клопидогрела в

его активную форму, что уменьшает влияние препарата на агрегацию тромбоцитов [88]. Допускается также существование и других механизмов влияния ИПП на эффективность клопидогрела. Следует отметить, что данные об уменьшении эффективности клопидогрела при одновременном использовании с ИПП являются противоречивыми. Так в ряде исследований не были получены убедительные результаты, подтверждающие это неблагоприятное взаимодействие [89-93], которое, по некоторым данным, касается только омепразола и эзомепразола.

Отсутствуют свидетельства того, что противосвертывающему действию клопидогрела препятствуют другие ИПП, в частности пантапризол, а также большинство H2-блокаторов (кроме циметидина) и антацидов.

По мнению экспертов на сегодняшний день врач должен в каждом конкретном случае самостоятельно взвешивать аргументы за и против одновременного применения с ДАТ (или только с клопидогрелом) ИПП, осознавая, что значимость аргументов «за» возрастает с увеличением риска желудочно-кишечных осложнений [94]. ■

Литература:

- Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D. et al. Epidemiology features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Eng J Med* 1982; 306: 1018-22.
- Dublin S., Glazer N.L., Smith N.L. et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010; DOI: 10.1007/s11606-010-1340-y.
- Feinberg W.M., Blackshear J.L., Lupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythms management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
- Goto S., Bhatt D.L., Rother J., Alberts M., Hill M.D., Ikeda Y., Uchiyama S., D'Agostino R., Ohman E.M., Liao C-S., Hirsch A.T., Mas J-L., Wilson PWF, Corbalán R., Aichner F., Steg Ph.G., on behalf of the REACH Registry Investigators. *Am Heart J* 2008; 156: 855-63.
- Goldberg R.J., Yarzelski J., Lessard D., Wu J., Gore J.M. 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: 519-27.
- 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: 1150-4.
- 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: 201-7.
- 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.
- Rathore S.S., Berger A.K., Weinfurt K.P. et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; 101: 969-74.
- Crenshaw B.S., Ward S.R., Granger C.B. 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.
- 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.
- Stenstrand U., Lindbäck 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: 3225-31.
- 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; 94: 867-73.
- 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: 527-32.
- Донецкая О.П., Евдокимова М.А., Осмоловская В.С. и соавт. Прогностическая значимость мерцательной аритмии у перенесших острый коронарный синдром больных. *Кардиология* 2009; 1: 19-24.
- Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенко С.Е., Радионов В.В. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом миокарда: предикторы возникновения, влияние на ближайший и отдаленный прогноз. *Вестник Аритмологии* 2005; 39: 5-9.
- Goldberg R.G., Seeley D., Becker R.C. et al. 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.
- Pedersen O.D., Bagger H., Kjaer L., Torp-Perdersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 748-54.
- Renato D., Lopes, Laine E., Elliott, Harvey D., White et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2019-28.
- Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Москва; 2006.

22. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and treatment of non-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
23. Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for The Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-157.
24. Диагностика и лечение больших острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Москва; 2007.
25. 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: 2909-45.
26. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: e82-e292.
27. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *Circulation* published online Nov 18 2009: 2271-2306.
28. Панченко Е.П., Кротаева Е.С. Профилактика тромбозов у больных мерцательной аритмией. М.: ООО «Медиа-информационное агентство»; 2007.
29. Lip G. Y. H., Lim H. S. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6: 981-93.
30. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367 (9526): 1903-12.
31. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. H. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-66.
32. Wysokinski W.E., Owen W.G., Fass D.N. et al Atrial fibrillation and thrombosis: immunohistochemical differences between insitu and embolized thrombi. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1637-44.
33. Явелов И.С. Спорные вопросы антикоагулянтной терапии: обострение коронарной болезни сердца и чрезмерные вмешательства у больных с мерцательной аритмией, принимающих антагонисты витамина К. *Тер архив* 2009; 9: 62-8.
34. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-96.
35. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC* 2006; 48: 854-906.
36. Singer D. E., Albers G. W., Dalen J. E. et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 546S-592S.
37. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Москва 2009; 20 с.
38. Antman E. M., Morrow D. A., McGabe C. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: www.nejm.org.
39. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA* 295; March 14, 2006 E1-E12 www.jama.com
40. Yusuf S, Mehta S.R., Chrolavicius S et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
41. Kushner F. G., Antman E. M. Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation After ST-Elevation Myocardial Infarction: New Evidence to Guide Clinical Practice. *Circulation* 2005; 112: 3212-4.
42. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G. G. L. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27 (5): 519-26.
43. Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D. et al. Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241-50.
44. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360 (20): 2066-78.
45. Karjalainen P.P., Porela P., Ylitalo A. et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-32.
46. Ruiz-Nodar J. M., Marin F., Hurtado J. A. et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *JACC* 2008; 51: 818-25.
47. Nguyen M. C., Lim Y. L., Walton A. et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-22.
48. Rossini R., Musumeci G., Lettieri C. et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulation therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1618-23.
49. Rubboli A., Halperin J.L., Airaksinen K.E.J. et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Annals of Medicine* 2008; 40: 428-36.
50. Lip G. Y. H., Huber K., Andreotti F. et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention/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]. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13-28.
51. Явелов И.С. Особенности анти тромботического лечения после стентирования коронарных артерий у больных с мерцательной аритмией, принимающих антагонисты витамина К. *Атеротромбоз* 2009; 2(3): 20-9.
52. Orford J. L., Fasseas P., Melby S. et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-7.
53. Mattichak S. J., Reed P. S., Gallagher M. J. et al. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Intervent Cardiol* 2005; 18: 163-6.
54. Porter A., Konstantino Y., Iakobishvili Z. et al. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 56-61.
55. Lip G. Y. H., Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and management guideline. *Chest* 2006; 130: 1823-7.
56. Wang T. Y., Robinson L. A., Ou F.-S. et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008; 155: 361-8.

57. Buresly K, Eisenberg M J, Zhang X, Pilote L Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784-9.
58. Brass L M, Lichtman J H, Wang Y et al Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000; 31: 1802-11.
59. Simoons M L, Maggioni A P, Knatterud G et al Individual risk assessment for intracranial hemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993; 342: 1523-8.
60. Sloan M A, Guidiano R P, Thompson S L Prediction of intracranial hemorrhage in the InTIME-II trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 372A.
61. Smith P, Arnesen H, Holme I The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
62. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
63. Annala A, Karjalainen P, Porela P et al Safety of diagnostic coronary angiography during uninterrupted therapeutic warfarin treatment. *Am J Cardiol* 2008; 102: 386-90.
64. Karjalainen P, Vikman S, Niemelä M et al Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J* 2008; 29: 1001-10.
65. 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 peri-procedural period. *Circulation* 2007; 116: 2531-4.
66. Jessup D, Coletti A, Muhlestein J et al Elective coronary angiography and percutaneous coronary intervention during uninterrupted warfarin therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 180-4.
67. Helft G, Dambrin G, Zaman A et al Percutaneous coronary intervention in anticoagulated patients via radial artery access. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 44-7.
68. El-Jack S, Ruysgrok 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: 485-8.
69. Douketis J D, Berger P B, Dunn A S et al The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 299S-339S.
70. Spyropoulos A, Turpie A, Dunn A et al Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1246-52.
71. Kovacs M, Kearon C, Rodger M et al Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110: 1658-63.
72. 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: 60-2.
73. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S-198S.
74. Management of Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting (AFCAS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00596570> [accessed 6th June 2009].
75. What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant in patients with oral anticoagulation and Stenting (WOEST) study. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769938?term=WOEST&rank=1> [accessed 6th June 2009].
76. Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation (ISAR-TRIPLE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776633> [accessed 6th June 2009].
77. Moscucci M, Fox K, Cannon C et al Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-23.
78. Subherval S, Bach R G, Chen A Y et al Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSARDE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1846-49, 1873-82.
79. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G et al Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J* 2007; 28: 1936-45.
80. Bertrand M, Collet J, Montalescot G. Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an algorithm for decision. *Eur Heart J* 2008; 29: 279-80.
81. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel and aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
82. Hirsh J, Bhatt D L Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106-10.
83. Chan F K L, Ching J Y L, Hung L C T et al Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
84. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-909.
85. Ray W A, Murray K T, Griffin M R et al Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-45.
86. Ho P M, Maddox T M, Wang L et al Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton-pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301 (9): 937-44.
87. Juurink D N, Gomes T, Ko D T et al A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
88. Zuern C S, Geisler T, Lutinsky N et al Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2010; 125: e51-4 [Epub ahead of print 2009 Sep 24].
89. Bhatt D L, Cryer B, Contant C F et al on Behalf of the COGENT Investigators The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialsresults.org>
90. Wiviott S D, Trenk D, Frelinger A L et al PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.
91. Wiviott S D, Braunwald E, McCabe C H et al TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
92. O'Donoghue M L, Braunwald E, Antman E M et al Pharmacodynamic effects and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
93. Harjai K J, Shenoy C, Orshaw P et al Six-month outcomes with or without a proton-pump inhibitors after successful PCI: Insights from the Guthrie PCI registry. *JACC* 2010; 55 (10A): Presentation # 2903-07. Presentation slides <http://www.theheart.org/>
94. Гражданский Н А. Антипротромботическая терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. <http://www.Atheros.ru> [Размещена 02 Апр 2010]