

Подходы к рациональной анти тромботической терапии у пациентов с острыми коронарными синдромами и неклапанной фибрилляцией предсердий (по материалам Европейского конгресса кардиологов, 2014)

О.Л.Барбараш[✉], В.В.Кашталап

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;
ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

В обзорной статье проанализированы современные представления о распространенности и клинической значимости фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом. Описаны подходы к ведению этой группы пациентов с применением тройной схемы анти тромботической терапии. На основе согласительных документов Европейского кардиологического общества 2014 г. определено место новых оральных анти коагулянтов в качестве альтернативы варфарину для пациентов с острыми коронарными синдромами и фибрилляцией предсердий. Показаны имеющиеся в настоящее время результаты клинических исследований и статистических субанализов, послужившие основой для рекомендации к использованию новых оральных анти коагулянтов в качестве компонента тройной анти тромботической терапии, в том числе дабигатрана в дозировке 110 мг 2 раза в день.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, анти тромботическая терапия, тройная анти тромботическая терапия, дабигатран.

[✉]Olb61@mail.ru

Для цитирования: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Подходы к рациональной анти тромботической терапии у пациентов с острыми коронарными синдромами и неклапанной фибрилляцией предсердий (по материалам Европейского конгресса кардиологов, 2014). Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 49–53.

Rational approaches to antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes and non-valvular atrial fibrillation (adapted from the European Congress of Cardiology 2014)

O.L.Barbarash[✉], V.V.Kashtalap

Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul., d. 6;
Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

The article deals with the current understanding of the prevalence and clinical significance of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome. We have described the approaches in the treatment of this group of patients using antithrombotic therapy. On the basis of consensus papers released by the European Society of Cardiology 2014 the special place was taken by the novel oral anticoagulants as an alternative to warfarin for patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation. We showed the results of clinical studies and statistical subanalysis, which could be used as the basis for application of novel oral anticoagulants as a part of triple antithrombotic therapy, including dabigatran 110 mg twice daily.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, triple antithrombotic therapy, dabigatran.

[✉]Olb61@mail.ru

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Rational approaches to antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes and non-valvular atrial fibrillation (adapted from the European Congress of Cardiology 2014). Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 49–53.

Острый коронарный синдром (ОКС) продолжает оставаться основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в Российской Федерации [1]. Всего в России ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых случаев ОКС, включая до 190 тыс. инфарктов миокарда [2]. Большая часть социально-экономических затрат на данную нозологию связана с высокой частотой повторных госпитализаций и смертностью в отдаленном периоде [3]. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС предполагают назначение двойной дезагрегантной терапии (ДАТ), включая ацетилсалициловую кислоту (АСК) и второй дезагрегант (клопидогрел, тикагрелор, прасутрел) [4]. Результаты многочисленных клинических исследований показали, что строгое соблюдение клинических рекомендаций по анти тромботической терапии у пациентов с ОКС в условиях реальной клинической практики имеет приоритетное значение для снижения частоты повторных сердечно-сосудистых событий, госпитализации и смертности.

В настоящее время в условиях реальной клинической практики России не приходится говорить о соблюдении рекомендаций в полной мере ни врачами, ни пациентами. Результаты ряда регистровых исследований

(РЕКОРД-1, РЕКОРД-2) подтверждают низкий процент назначения двойной ДАТ у больных с ОКС. При этом в целевой группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (пожилого возраста, с фибрилляцией предсердий – ФП, сахарным диабетом) о втором компоненте ДАТ врачи предпочитают «не вспоминать» более чем в 70% случаев [5]. К сожалению, достаточно низкой является частота приема второго компонента двойной ДАТ и в течение 12 мес после ОКС, частота снижается на 23% к концу первого года.

Одной из причин осторожности врачей при назначении ДАТ является переоценка риска развития кровотечений. Известно, что применение ДАТ может повышать риск развития геморрагических осложнений у пациентов с ОКС до 7% [6]. При этом развитие больших кровотечений с постгеморрагической анемией даже в случае своевременной компенсации с помощью гемотрансфузий может повышать риск госпитальной летальности до 11% по сравнению с больными с ОКС без геморрагических осложнений [7]. Механизмы такого влияния геморрагических осложнений на госпитальную летальность при ОКС активно дискутируются и включают ухудшение гемодинамики на фоне кровотечения, необходимость отмены деза-

грегантов и антикоагулянтов, что провоцирует рецидив коронарной недостаточности, активацию провоспалительного статуса на фоне гемотрансфузии и резорбции крови и др. [8].

Для оценки риска кровотечений у пациентов с разными типами ОКС можно использовать ряд шкал (CRUSADE, ACTION), не являющихся, однако, общепринятыми [9] и потому в практической деятельности врача в России используемыми довольно редко. Определение риска развития кровотечений у пациентов с ОКС необходимо для применения разных подходов к профилактике геморрагических осложнений. Так, при наличии у пациентов в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений возможно применение с целью профилактики ингибиторов протонной помпы [10]. Еще одним подходом к минимизации риска кровотечений является и уменьшение времени применения ДАТ с 1 года приема до 1–6 мес [4] в зависимости от типа стента (обычный металлический или с лекарственным покрытием), а также снижение дозировок применяемых в стационаре антикоагулянтов (гепаринов, бивалирудина, фондапаринукса). Активное применение радиального доступа при проведении экстренной коронарографии, эффективность и безопасность которого при ОКС показана в исследовании RIVAL, также позволит снизить риск кровотечений [11].

Рациональный выбор врачом антитромботических препаратов и продолжительность терапии особо важны у пациентов с ОКС и неклапанной ФП, когда возникает необходимость сочетания ДАТ с непрямыми антикоагулянтами. В связи с этим особую актуальность приобретает адекватная оценка риска кровотечений у таких пациентов, что в случае ФП несколько облегчает задачу практикующего врача, поскольку шкала HAS-BLED является общепринятой и не вызывает проблем при практическом использовании. По данным регистровых исследований, распространенность ФП у пациентов с ОКС составляет от 6 до 21% [12]. При этом наличие ФП у пациента с ОКС в 5 раз повышает риск госпитальной летальности по сравнению с больными ОКС без ФП [13]. По данным исследования HORIZONS-AMI [14], у пациентов с ФП, развившейся как осложнение ОКС, частота повторных сердечно-сосудистых событий в течение 36 мес наблюдения в 1,8 раза превышала таковую у пациентов без ФП. Это, безусловно, диктует необходимость применения так называемой тройной антитромботической терапии, которая включает непрямые антикоагулянты, АСК и второй дезагрегант. Улучшение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца и ФП, принимающих АСК и варфарин в течение нескольких лет наблюдения, по сравнению с пациентами на фоне монотерапии АСК или варфарином показано в клиническом исследовании WARIS-2 [15]. В качестве второго дезагреганта у таких пациентов с доказательных позиций не вызывает сомнения использование клопидогрела [16]. Позиции «новых» дезагрегантов (тикагрелор и прасугрел) у пациентов с ОКС и ФП в настоящее время не определены из-за отсутствия результатов многоцентровых исследований.

По результатам наблюдательного исследования Danish Registry [17] меньшая частота ишемических событий после инфаркта миокарда на фоне ФП выявлена в группах пациентов, принимающих тройную антитромботическую терапию и терапию варфарином с одним из дезагрегантов (20,1% и 19,4%), по сравнению с пациентами на фоне приема одного антитромбоцитарного препарата (38%). Однако в группе пациентов с тройной антитромбоцитарной терапией была выявлена максимальная частота фатальных и нефатальных кровотечений (14,2%).

Еще одной попыткой показать эффективность тройной антитромботической терапии в течение 12 мес после ОКС

на фоне ФП было исследование WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) [6]. Результаты его были озвучены на Европейском конгрессе кардиологов в 2013 г. в Амстердаме и признаны «провальными». Показано, что в группе пациентов на фоне приема варфарина, клопидогрела и АСК по сравнению с больными, принимающими варфарин и клопидогрел, было выявлено значимое повышение числа повторных ишемических событий в течение 12 мес наблюдения (17,7 и 11,3% соответственно, $p=0,025$), а также катастрофическое повышение общего числа кровотечений (44,9 и 19,5% соответственно, $p<0,001$) у пациентов с тройной терапией. Результаты клинического исследования WOEST поставили точку в попытках длительного применения тройной схемы антитромботической терапии для профилактики повторных ишемических сердечно-сосудистых событий. Это, однако, вызвало явное непонимание большинством практикующих врачей состава комбинации тройной антитромботической терапии, а также ее необходимости продолжительности для профилактики повторных ишемических событий без фатального повышения риска кровотечений. Результаты регистрового исследования EHRA Survey 2014 [18] только подтвердили, что врачи назначают разные схемы тройной антитромботической терапии разной продолжительности по своему усмотрению.

Еще больше вариантов ведения больных с ОКС и ФП сформировалось среди практикующих кардиологов после появления результатов рандомизированных клинических исследований, показавших преимущества новых оральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана) над варфарином по безопасности и ряда препаратов (дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза в день) – по эффективности в профилактике ишемических событий у пациентов с неклапанной ФП [19]. Сложилась парадоксальная ситуация, когда практикующие врачи в отсутствие клинических рекомендаций были предоставлены собственному опыту для подбора по составу и продолжительности оптимальных на их взгляд схем антитромботической терапии при ОКС и ФП.

Все сказанное инициировало выпуск объединенного консенсуса Рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма (EHRA), Европейской ассоциации по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам (EAPCI) и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца (ACCA) при поддержке Общества по нарушениям сердечного ритма (HRS) и Азиатско-тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма (APHRS), который получил название «Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions» [20]. Позиции этого документа являются мнением экспертного сообщества, основанным на косвенных данных ряда клинических исследований, регистровых исследований и некоторых метаанализов, выделявших группу пациентов с показаниями для тройной антитромботической терапии.

По своей сути представленный документ не является клиническими рекомендациями, однако даже зафиксированное на бумаге мнение ведущих экспертов лучше, чем самостоятельность практикующего врача при принятии решений. С этой позиции значимость консенсусного документа трудно переоценить, поскольку направлен он на поддержку принятия врачебных решений практикующими специалистами. В документе представлен достаточно понятный алгоритм принятия решения о начале у пациента с ОКС и ФП тройной схемы антитромботической терапии.

Первый шаг предполагает индивидуальную оценку риска инсульта у пациента с ОКС и неклапанной ФП с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc. В случае, если пациент набирает 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, его индивидуальный риск развития ишемического инсульта оценивается как промежуточный, если он набирает от 2 и более баллов – риск оценивается как высокий.

Второй шаг предусматривает оценку риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Риск может быть низким, если пациент набирает от 0 до 2 баллов, либо высоким (от 3 и более баллов).

Следующим, **третьим шагом** оценивается конкретная клиническая ситуация: наличие у пациента с неклапанной ФП стабильной ишемической болезни сердца или ОКС, а также необходимости в проведении чрескожного коронарного вмешательства.

Четвертый, завершающий шаг предусматривает подбор препаратов для антитромботической терапии и продолжительности непосредственно трехкомпонентной ее части.

Пациенты с неклапанной ФП и ОКС с высоким риском ишемического инсульта и низким риском кровотечений должны получать трехкомпонентную терапию (АСК в дозе до 100 мг + клопидогрел 75 мг + непрямой антикоагулянт) в течение 6 мес; затем до 12 мес назначается комбинация непрямого орального антикоагулянта и АСК или клопидогрела; затем пожизненно пациент оставляется на непрямым оральных антикоагулянтах. В случае наличия у пациента **с неклапанной ФП и ОКС высокого риска ишемического инсульта и высокого риска кровотечений** продолжительность трехкомпонентной комбинации сокращается до 1 мес (4 нед). Если **пациент с неклапанной ФП и ОКС по шкале CHA₂DS₂-VASc имеет 1 балл и характеризуется низким риском кровотечений**, то тройная схема назначается на 6 мес, двойная – до 12 мес и непрямой оральный антикоагулянт – пожизненно. В случае же наличия у обозначенного пациента **высокого риска кровотечений, оцененного по шкале HAS-BLED**, продолжительность трехкомпонентной терапии сокращается до 4 нед, при этом на усмотрение врача остается назначение АСК в дозе от 75 до 100 мг, таким образом, врач может предпочесть у таких пациентов с самого начала и двухкомпонентную антитромботическую терапию.

В согласительном документе Европейского кардиологического общества обозначается и то, что *в качестве перорального антикоагулянта для лечения пациентов с потребностью в тройной антитромботической терапии могут быть выбраны не только варфарин (с условием, что МНО будет находиться в пределах рекомендованных значений более 70% времени терапии), но и новые прямые оральные антикоагулянты в низких дозах* (дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки). Такая либерализация экспертов в отношении расширения показаний для новых оральные антикоагулянты в условиях отсутствия результатов крупных рандомизированных или регистровых исследований вполне понятна. Результаты всех ранее проведенных рандомизированных исследований с участием новых оральные антикоагулянты однозначно показывают большую их безопасность в плане риска развития кровотечений. Тем более что в согласительном документе предлагается использовать их низкодозовые варианты.

Отсутствие итогов специально проведенных исследований условно может компенсироваться результатами субанализов подгрупп в уже проведенных трайлах. Так, в исследовании RE-LY 17% пациентов имели в анамнезе указания на инфаркт миокарда, и у них была потребность в приеме АСК; 40% пациентов на исходном этапе до включения в исследование принимали АСК; 38,4% пациентов по-

лучали в качестве сопутствующих препаратов АСК или клопидогрел, правда, применение других антиагрегантов на фоне терапии препаратом по исследованию было незначительным [21]. В этом смысле дабигатран характеризуется наличием хотя бы косвенных данных, позволяющих использовать его в дозировке 110 мг 2 раза в день с большей обоснованностью в такой клинически непростой ситуации, как неклапанная ФП и ОКС.

Таким образом, применение новых пероральных антикоагулянтов при ОКС и ФП в составе тройной терапии позволит повысить эффективность профилактики ишемических событий в этой группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и снизить риск развития жизнеугрожающих кровотечений. При этом новые оральные антикоагулянты характеризуются большим удобством в использовании за счет отсутствия необходимости лабораторного контроля, контроля пищевого и лекарственного взаимодействия, что позволит повысить приверженность пациентов назначаемой антитромботической терапии.

Литература/References

1. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2008; 8: 11–6. / Chazov E.I. Puti snizheniya smertnosti ot serdechno-sosudistykh zabolovaniy. Terapevticheskii arkhiv. 2008; 8: 11–6. [in Russian]
2. Здравоохранение в России. 2009: статистический сборник. М.: Росстат, 2009. / Zdravookhranenie v Rossii. 2009: statisticheskii sbornik. M.: Rosstat, 2009. [in Russian]
3. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. терапия и профилактика. 2011; 4: 4–9. / Oganov R.G., Kalinina A.M., Kontsevaia A.V. Ekonomicheskii ushcherb ot serdechno-sosudistykh zabolovaniy v Rossiiskoi Federatsii. Kardiologiya. 2011; 4: 4–9. [in Russian]
4. Steg G, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2012; 33: 2569–19.
5. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2»). Кардиология. 2013; 1: 14–22. / Erlikh A.D., Kharchenko M.S., Barbarash O.L. i dr. Stepen' priverzhennosti k vypolneniiu rukovodstv po lecheniiu ostrogo koronarnogo sindroma v klinicheskoi praktike rossiiskikh stacionarov i iskhody v period hospitalizatsii (dannye registra «REKORD-2»). Kardiologiya. 2013; 1: 14–22. [in Russian]
6. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381 (9872): 1107–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12) 62177-1.
7. Subherwal S, Bach RG et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2009; 119: 1873–882.
8. Затеищников Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами. Клиническая практика. 2012; 3 (11): 51–62. / Zateishchikov D.A., Isaeva M.Yu. Voprosy organizatsii lecheniya antikoagulyantami. Klin. praktika. 2012; 3 (11): 51–62. [in Russian]
9. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Garcia-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. World J Cardiol 2014; 6 (11): 1140–8.
10. Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В. и др. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике. Клиническая перспектива гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 1: 35–41. / Vertkin A.L., Vovk E.I., Naumov A.V. i dr. Lechenie i profilaktika porazhenii slizistoi obochki zheludochno-kishechnogo trakta v terapevticheskoi praktike. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2009; 1: 35–41. [in Russian]
11. Mehta SR et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 2490–9.

12. Schmitt J et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–45.
13. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology* 2014; 11: 639–54. doi:10.1038/nrcardio.2014.118.
14. Rene AG, GONoreux P, Ezekowitz M et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am J Cardiol* 2014; 113: 236–42.
15. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–74.
16. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. The ACTIVE Investigators. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
17. Lamberts M et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention *Circulation* 2012; 126: 1185–93.
18. Potpara TS, Lane DA, Lip GYH. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace* 2015; 17 (4): 507–8.
19. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–51.
20. Lip G et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
21. Dans AL et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2013; 127: 634–40.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: Olb61@mail.ru

Кашталов Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: v_kash@mail.ru