



Гиляревский С. Р. 1,2 , Голшмид М. В. 1 , Кузьмина И. М. 2 , Синицина И. И. 1

 1 – ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Современные представления о сложной связи между фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца и об оптимальной тактике антикоагулянтной терапии для профилактики эмболий в сосуды большого круга кровообращения

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, антикоагулянты, ривароксабан Ссылка для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Синицина И.И. Современные представления о сложной связи между фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца и об оптимальной тактике антикоагулянтной терапии для профилактики эмболий в сосуды большого круга кровообращения. Кардиология 2017;57(S1):312–322

Резюме

В статье обсуждается проблема поиска оптимальной тактики пероральных антикоагулянтов для профилактики развития тромбозов и эмболий, обусловленных заболеванием сердца, как у больных с фибрилляцией предсердий, так и синусовым ритмом. Рассматриваются сложная двунаправленная связь между фибрилляцией предсердий и развитием атеросклероза коронарных артерий, а также возможные механизмы развития ИМ у больных с фибрилляцией предсердий. Приводятся доказательные данные, которые могут использоваться при решении вопроса о выборе антикоагулянта с целью профилактики развития тромбозов и эмболий, обусловленных заболеванием сердца с учетом как эффективности, так и безопасности, установленной в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований.

Gilyarevsky S. R.^{1,2}, Golshmid M. V.¹, Kuzmina I. M.², Sinitsina I. I.¹

- ¹ State Budgetary Educational Institution of Advanced Professional Education, "Russian Medical Academy of Postgraduate Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barrikadnaya 2/1, Moscow 123995
- ² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, B. Sukharevskaya Pl. 3, Moscow 129090

CURRENT IDEAS OF A COMPLEX RELATIONSHIP BETWEEN ATRIAL FIBRILLATION AND ISCHEMIC HEART DISEASE AND OF OPTIMUM TACTICS FOR ANTICOAGULANT THERAPY TO PREVENT EMBOLISM IN SYSTEMIC CIRCULATION

Keywords: atrial fibrillation, coronary heart disease, anticoagulants, rivaroxaban

For citation: Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M., Sinitsina I.I. Current ideas of a complex relationship between atrial fibrillation and ischemic heart disease and of optimum tactics for anticoagulant therapy to prevent embolism in systemic circulation. Kardiologiia. 2017;57(S1):312–322

SUMMARY

The article discusses the issue of searching for optimum oral anticoagulants to prevent thrombosis and embolism induced by heart disease both in patients with atrial fibrillation and sinus rhythm. A complex bidirectional relationship between atrial fibrillation and coronary atherosclerosis is considered along with possible mechanisms for development of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. The authors provided evidence-based data which can be used in selecting an anticoagulant for prevention of heart disease induced thrombosis and embolism taking into account both the efficacy and safety established in randomized clinical studies.

«Причина ошибки – незнание лучшего». **Демокрит**

Фибрилляция предсердий ($\Phi\Pi$) относится к наиболее частым аритмиям и сопровождается увеличением риска развития инсульта, СН и госпитализаций [1, 2].

Актуальность поиска оптимальной тактики ведения больных с $\Phi\Pi$ и сопутствующими заболеваниями во многом определяется тем, что смерть таких больных в большинстве случаев обусловлена именно сопутствующими ССЗ, а не инсультом или кровотечением. Так, результаты мета-анализа 4 крупных рандомизированных клини-

² – НИИ «Скорой помощи» им. Н. В. Склифосовского, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3



ческих исследований (РКИ) по оценке эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов (ПАК) [3], в который в целом были включены данные о 71 683 больных с ФП неклапанной природы, свидетельствовали о том, что смерть от осложнений заболевания сердца составляла 46% от общего числа смертельных исходов, в то время как негеморрагический инсульт или эмболии в сосудах большого круга кровообращения и кровотечения в структуре смертности составляли лишь 5,7 и 5,6% соответственно.

Наличие сопутствующих заболеваний во многих случаях способствует переходу ФП в более устойчивые формы за счет усиления формирования субстрата, поддерживающего аритмию. Очевидно, что наиболее распространенным заболеванием сердца остается ИБС.

Связь между ИБС и фибрилляцией предсердий

Ишемическая болезнь сердца имеется более чем у 20% больных с $\Phi\Pi$ (от 18 до 46%) [4, 5]. Несмотря на высокую распространенность ИБС у больных с $\Phi\Pi$, распространенность $\Phi\Pi$ среди всех больных с ИБС относительно низкая. Так, в исследовании CASS (Coronary Artery Surgical Study) среди всех больных с подтвержденной ангиографически ИБС распространенность $\Phi\Pi$ составляла всего 0,6% [6]. В то же время, по данным польских авторов, распространенность $\Phi\Pi$ у амбулаторных больных со стабильным течением стенокардии (средний возраст – 65±10 лет; 55% мужчин) достигала 19% [7].

Результаты оценки анатомических особенностей поражения коронарных артерий у больных с фибрилляцией предсердий

Учитывая высокую распространенность ИБС у больных с ФП, ИБС можно рассматривать, как один из основных ФР развития ФП. Однако имеется не так много данных об особенностях течения ИБС у больных с ФП, в частности, данных об анатомических особенностях поражения коронарных артерий (КА) у больных с ФП. В ходе выполнения одноцентрового ретроспективного исследования, включавшего 796 последовательно обследованных больных с ИБС и ФП и 785 больных с ИБС и синусовым ритмом (причем как больных со стабильным течением ИБС, так и острым ИМ (ОИМ)), оценивали связь между ФП и особенностями поражения КА [8]. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии связи между анатомическими характеристиками поражения КА и наличием ФП. Однако у больных с ИБС и ФП поражение КА было более тяжелым (p=0.06). Кроме того, у больных с ИБС и $\Phi\Pi$, которые перенесли ИМ, было большее число пораженных КА. Таким образом, $\Phi\Pi$ не влияет на анатомическое распределение стенозов КА у больных с ИБС, но имеется связь

между $\Phi\Pi$ и тяжестью ИБС, что может быть обусловлено предрасположенностью больных с $\Phi\Pi$ к развитию ишемии миокарда и нарушению функции Λ Ж [8].

Связь между фибрилляцией предсердий и субклиническим поражением коронарных артерий

Внедрение в клиническую практику методов неинвазивной оценки состояния КА расширило возможности оценки связи между ФП и субклинической ИБС. Результаты обсервационного исследования, включавшего 860 участников (с ФП и нормальным синусовым ритмом, по 430 участников соответственно, средний возраст составил 63±10 лет; 65% мужчин), свидетельствовали о более высокой частоте выявления субклинической ИБС (при кальцификации КА диагностировали более 0 баллов по шкале Агатстона) у больных с ФП по сравнению с участниками с синусовым ритмом (у 74 и 63% больных соответственно; p<0,001) [9]. Причем, по данным многофакторного анализа, в целом отмечалась независимая связь между ФП и субклинической ИБС (OP=1,60; p=0,002), но только при устойчивой $\Phi\Pi$ (OP=2,28; p<0,001). Кроме того, рассчитанный «сосудистый возраст» у больных с ФП превышал хронологический возраст (в среднем 69±12 и 64±9 лет соответственно). Выявление субклинической ИБС стало основанием для назначения статинов и ПАК у 12 и 19% больных соответственно (ПАК назначались после добавления в шкалу CHA_2DS_2 -VASc данных о субклинической ИБС).

Связь между фибрилляцией предсердий и ИМ

Имеется много данных о том, что у больных с ОИМ существенно возрастает риск развития $\Phi\Pi$. По данным первого исследования по оценке распространенности $\Phi\Pi$ у больных с ОИМ, $\Phi\Pi$ регистрировалась у 7,5% больных с ОИМ и сопровождалась высокой смертностью, которая достигала 42% [10]. После этого было выполнено много исследований, в ходе которых оценивалась частота развития $\Phi\Pi$ у больных с ОИМ [11]. По данным таких исследований, частота развития $\Phi\Pi$ при ОИМ варьирует от 7 до 21%, что подтверждает высокую частоту развития $\Phi\Pi$ при ОИМ.

Результаты современных обсервационных исследований позволяют считать $\Phi\Pi$ не только Φ P развития инсульта, но и ИМ [12]. В ходе выполнения крупного проспективного когортного исследования REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), включавшего 23928 пациентов, по данным анализа, выполненного с учетом нескольких известных Φ P развития осложнений ССЗ и возможных вмешивающихся факторов, $\Phi\Pi$ сопровождалась увеличением риска развития ИМ на 70% [12].

В пользу такого предположения могут свидетельствовать результаты анализа данных о 14462 участниках иссле-



дования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study; средний возраст 54,0 лет; 56% женщин). В ходе выполнения анализа была установлена статистически значимая связь между $\Phi\Pi$ и риском развития ОИМ [13]. В ходе наблюдения за участниками исследования при медиане продолжительности наблюдения 21,6 года в целом ИМ развился у 1374 больных (у 829 больных ОИМ без подъема сегмента ST - ОИМбпST, у 249 больных ОИМ с подъемом сегмента ST – ОИМпST и у 296 больных неклассифицируемый ИМ). По данным анализа с помощью многофакторной модели, $\Phi\Pi$ (n=1545) как показатель, зависимый от времени, на 63% увеличивал риск развития ИМ (OP=1,63 при 95% ДИ 1,32–2,02). Однако $\Phi\Pi$ была статистически значимо связана только с ОИМбпST (OP=1,80 при 95% ДИ 1,39-2,31), а не с ОИМпST (OP=0,49 при 95% ДИ 0,18-1,34; p=0,004). Напомним, что при ИМпЅТ обычно имеется полная окклюзия тромбом КА, кровоснабжающей зону инфаркта, в то время как при ОИМбпST такая артерия в большинстве случаев частично проходима в связи с наличием неокклюзирующего тромба.

Полученные данные о связи ФП именно с ОИМбпST позволяют предположить, что прямая эмболизация становится причиной развития ОИМ. Низкую вероятность эмболизации КА объясняют анатомическими особенностями КА, например, такими как: различия между диаметром аорты и КА, расположение устья КА в корне аорты; направление КА под углом вправо и преимущественное кровоснабжение КА в диастолу [14]. Связь между ФП и ОИМбпST, вероятно, в первую очередь обусловлена факторами, приводящими к частичной окклюзии КА и повышению потребности миокарда в кислороде. ФП приводит к увеличению риска образования тромбов в периферических артериях за счет системной активации тромбоцитов, образования тромбина, дисфункции эндотелия и к воспалению, кроме того, эпизоды высокой частоты сокращения желудочков при ФП могут приводить к развитию ИМ, обусловленного увеличением потребности миокарда в кислороде (ИМ 2-го типа), который обычно представляет собой ОИМбпST. Таким образом, в ходе выполнения исследования ARIC установлена связь между развитием ИМ и $\Phi\Pi$. Сила связи между $\Phi\Pi$ и ИМ зависела от типа ИМ, причем статистически значимая связь была только с ОИМбпST. У женщин связь между ФП и ИМ превосходила таковую у мужчин. Полученные данные свидетельствуют, что последствия ФП не ограничиваются только увеличением риска инсульта и смерти, они также включают увеличение риска развития ИМ [13].

Связь между фибрилляцией предсердий и смертностью больных с ИМ

Имеется много данных о связи между $\Phi\Pi$, возникшей до развития ИМ, и смертностью больных после ИМ.

По данным одного проспективного многоцентрового регистра, включавшего 3393 больных с ОКС, у 11,4% больных ФП была диагностирована до развития ОКС. Прогноз больных с ФП в целом в ранние сроки наблюдения был менее благоприятным по сравнению с больными без $\Phi\Pi$, но только при наличии $\Phi\Pi$, диагностированной до развития ОКС, отмечалось увеличение смертности в течение 12 месяцев (OP=1,42; p<0,05) [15]. В ходе выполнения исследования TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation), включавшего 6676 больных с ОИМ, смертность в течение 5 лет увеличивалась у больных с $\Phi\Pi$ (OP=1,3), но была сходной у больных с впервые развившейся $\Phi\Pi$ и пациентов, у которых $\Phi\Pi$ была диагностирована до развития ОИМ [16]. Результаты вторичного анализа данных об участниках исследования OPTIMAAL trial (The Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), включавшего 5 477 больных с ОИМ, у которых развились клинические проявления СН или дисфункции ЛЖ в течение 10 дней после госпитализации, до включения в исследование $\Phi\Pi$ была диагностирована у 12% больных | 17 |. В подгруппе пациентов, у которых ранее была диагностирована $\Phi\Pi$, отмечались статистически значимо более высокая смертность, смертность от осложнений ССЗ и частота развития инсульта по данным анализа, выполненного с учетом многих исходных характеристик, а также тяжести СН при включении в исследование. Причем увеличение смертности отмечалось как в период пребывания в стационаре, так и при длительном наблюдении в течение 3 лет. В то же время результаты ретроспективного анализа обсервационного исследования GRACE trial (Global Registry of Acute Coronary Events) [18], включавшего данные о 21785 больных, свидетельствовали о том, что наличие как предшествующей ОИМ ФП, так и ФП, развившейся в период ОИМ, было связано с клиническими характеристиками, которые сами обусловливают неблагоприятный прогноз при ОИМ (например, пожилой возраст, С Δ , застойная СH); причем наличие $\Phi\Pi$ сопровождалось ухудшением прогноза во время пребывания в стационаре. Однако следует отметить, что по данным многофакторного регрессионного анализа связь между $\Phi\Pi$ и смертностью во время пребывания в стационаре переставала быть статистически значимой [18].

Результаты недавно выполненного мета-анализа, включавшего 43 исследования и данные о 278 тыс. больных [19], свидетельствовали о статистически значимой и сходной связи между $\Phi\Pi$ и смертностью при $\Phi\Pi$ до развития ОИМ или в период его развития (ОШ=1,37 и 1,28 соответственно).

Имеются данные о том, что даже преходящие эпизоды $\Phi\Pi$ в период ОИМ могут сопровождаться увеличением риска развития неблагоприятных исходов.



Результаты обсервационного исследования, включавшего 2105 последовательно госпитализированных больных с ОИМ, свидетельствовали о том, что даже преходящий эпизод ФП (регистрировался у 4,8% больных) был статистически значимым независимым ФР развития тяжелых осложнений заболевания сердца (OP=1,55 при 95% ДИ 1,10–2,18; p=0,013) и смерти (OP=1,87 при 95% ДИ 1,22–2,85; p=0,004) [20].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что наличие $\Phi\Pi$ у больных с ОИМ сопровождается увеличением риска смерти даже по данным анализа, выполненного с учетом возможных вмешивающихся факторов, а также подчеркивают необходимость своевременного назначения оптимальной антикоагулянтной терапии в такой клинической ситуации.

Причем нельзя забывать, что даже при отсутствии ФП ОИМпST сопровождается статистически значимым увеличением риска развития ишемического инсульта по сравнению со стабильной стенокардией (для ОИМ с подъемом сегмента ST OP=4,17 при 95% ДИ 3,00-5,83; p<0,001, а для ОИМбпST OP=3,73 при 95% ДИ 2,68-5,19; p<0,001) [21]. Следует также отметить, что у больных с недавно развившимся ОКС и синусовым ритмом, у которых имеется высокий риск развития осложнений, обусловленных ишемией, прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с приемом клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты (ACK) в ходе выполнения исследования ATLAS ACS 2 – TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя, включающего такие неблагоприятные клинические исходы, как смерть от осложнений ССЗ, ИМ и инсульт (ОР=0,84 при 95% ДИ 0,74-0,96; p=0,008) [22]. При решении вопроса о назначении ривароксабана следует учитывать, что в ходе выполнения исследования ATLAS ACS 2 -TIMI 51 прием ривароксабана по сравнению с применением плацебо приводил к статистически значимому снижению основного вышеобозначенного комбинированного показателя эффективности: частота развития неблагоприятных клинических исходов достигала 8,9 и 10,7% соответственно (OP=0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,96; p=0,008). Результаты отдельного анализа каждого компонента основного показателя эффективности свидетельствовали о том, что прием ривароксабана по сравнению с плацебо сопровождался статистически значимым снижением риска смерти от осложнений ССЗ, включая смерть от причин, связанных с кровотечением (OP=0,80; p=0,04); риска развития ИМ (OP=0,85; p=0.047)[22].

Возможное объяснение связи между фибрилляцией предсердий и ИМ

Двусторонняя связь между $\Phi\Pi$ и ИМ отчасти может быть объяснена наличием общих Φ P развития $\Phi\Pi$ и ИМ, а следовательно, общие патофизиологические звенья могут обусловливать развитие обоих заболеваний. Действие таких факторов может привести как к развитию $\Phi\Pi$, так и ИМ, так что вопрос состоит только в том, какой из перечисленных исходов разовьется первым.

Кроме того, нельзя исключить, что субклиническая ИБС сопровождается более высокой распространенностью ФП и одновременно сопровождается более высоким риском развития ИМ. Таким образом, ФП может быть не столько ФР развития ИМ, сколько маркером ИБС, что и обусловливает в первую очередь увеличение риска развития ИМ. Однако при таком объяснении не учитывается возможное влияние $\Phi\Pi$ на факторы, которые могут приводить к развитию ИМ. Например, более высокий уровень маркеров воспаления в крови сопровождается увеличением риска развития как $\Phi\Pi$, так и ИМ, что позволяет предположить роль воспаления в развитии обоих заболеваний [23–27]. Следует учитывать, что после своего развития ФП создает и поддерживает как повышенный уровень воспаления, так и свертываемость крови [28], что, в свою очередь, приводит к увеличению риска развития ИМ. Увеличение риска тромбоэмболий в сосудах большого круга кровообращения при развитии ФП может быть обусловлено активацией тромбоцитов, образованием тромбина и нарушением функции эндотелия, а также повышенным уровнем воспаления [29–32].

Несмотря на возможность развития ИМ у больных с $\Phi\Pi$ за счет эмболии в КА [33, 34], считается, что ИМ у больных с $\Phi\Pi$ редко развивается за счет данного механизма. В пользу такого предположения говорят результаты систематического обзора 21 обсервационного и 10 рандомизированных клинических исследований, которые свидетельствовали о том, что у больных с ФП имеется высокий остаточный риск развития ИМ, несмотря на прием антикоагулянтов, особенно у больных со стабильным течением ИБС (в таких случаях частота развития ИМ достигает 11,5% в год) | 35 |. В связи с этим у больных с ФП представляется обоснованным уточнять риск развития ИМ и других осложнений ССЗ с целью решения вопроса о применении оптимальной тактики профилактики развития таких осложнений. Далее представлена специальная шкала для оценки такого риска.

Шкала для оценки риска развития тяжелых осложнений ССЗ (включая риск развития ИМ) у больных с фибрилляцией предсердий

Разработана специальная шкала 2MACE [36] для оценки риска развития тяжелых осложнений ССЗ,



Таблица 1. Шкала 2MACE для оценки риска развития осложнений ССЗ у больных с фибрилляцией предсердий [36]

Показатель	Число баллов
Наличие в анамнезе перенесенного ИМ и/или реваскуляризации миокарда	1
Метаболический синдром	2
Возраст (75 лет и старше)	2
Застойная СН (при ФВ ЛЖ 40% или менее)	1
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе	1

включая риск развития смертельного и несмертельного ИМ у пациентов с $\Phi\Pi$. Шкала включает такие показатели, как наличие метаболического синдрома, возраст 75 лет и старше, наличие в анамнезе перенесенного ИМ или реваскуляризации миокарда, застойной СН (при Φ В Λ Ж 40% и менее), наличие в анамнезе тромбоэмболических осложнений (инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения). Обоснованность такой шкалы была подтверждена в ходе выполнения исследования, включавшего более 2 тыс. больных с $\Phi\Pi$ [36]. Шкала 2МАСЕ представлена в таблице 1.

При оценке по шкале 3 балла и более отмечалось оптимальное сочетание специфичности и чувствительности; при такой оценке риск развития тяжелого осложнения ССЗ возрастал почти в 4 раза по сравнению с меньшим числом баллов (OP=3,92 при 95% Δ И 2,41–6,40; p<0,001). Таким образом, использование такой простой шкалы может облегчить выявление больных с Φ П, у которых имеется высокий риск развития осложнений ССЗ.

Современные подходы к выбору оптимального антикоагулянта у больного с фибрилляцией предсердий в зависимости от перенесенного ИМ

Следует напомнить, что для первичной профилактики развития ИМ у больных с ФП неклапанной природы нет оснований для сочетанного применения варфарина и антиагреганта (АСК). Недавно были опубликованы результаты большого обсервационного исследования, включавшего 71959 больных с ФП (медиана возраста 75 лет; 47% женщин) [37], которые свидетельствовали о том, что сочетанное применение варфарина и АСК не приводило к дополнительному снижению риска развития ИМ по сравнению с монотерапией варфарином, но обусловливало увеличение почти в 2 раза риска развития кровотечений (ОР=1,93 при 95% ДИ 1,81-2,07). Кроме того, результаты этого исследования позволяют предположить небезопасность сочетанного приема варфарина и АСК, что делает еще более обоснованным поиск более безопасных подходов к сочетанному применению антикоагулянтов и антиагрегантов с использованием прямых ПАК и ингибиторов Р2Ү₁₂.

Очевидно, что тактика применения антитромботической терапии отличается у больных с $\Phi\Pi$, не перенесших MM, и у больных с MM в анамнезе.

Применение дабигатрана у больных с ОИМ и, по-видимому, любыми формами ИБС может быть недостаточно обоснованным с учетом как результатов самого крупного РКИ дабигатрана RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy), так и нескольких мета-анализов, посвященных оценке влияния ПАК на риск развития ИМ.

В оригинальной публикации о результатах исследования RE-LY [38] сообщалось о статистически значимом увеличении на 38% относительного риска развития ИМ (OP=1,38 при 95% ДИ 1,00-1,98; p=0,048) в группе приема дабигатрана этексилата по 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с применением варфарина. В ходе выполнения дополнительного анализа частоты развития неблагоприятных исходов и осложнений были выявлены ранее не установленные случаи развития инсульта, кровотечения и ИМ, а результаты повторного анализа с учетом таких данных свидетельствовали об уменьшении выраженности увеличения риска развития ИМ при использовании дабигатрана (увеличение на 27%; OP=1,27 при 95% ДИ 0,94-1,71; p=0,12), которое переставало достигать уровня статистической значимости. Тем не менее сомнения в безопасности использования дабигатрана сохранялись. Причем такие опасения подтвердились в ходе выполнения мета-анализа 7 РКИ [39], в которых в целом участвовали 30514 больных. Результаты мета-анализа свидетельствовали о том, что прием дабигатрана сопровождается увеличением риска развития ИМ или ОКС у большого контингента больных как по сравнению с применением плацебо, так и использованием таких препаратов, как варфарин или эноксапарин. Причем риск развития ИМ и ОКС, связанный с приемом дабигатрана, оставался статистически значимым в ходе анализа, выполненного с учетом пересмотренных результатов исследования RE-LY (ОШ=1,27 при 95% ДИ 1,00-1,61; р=0,05).

Следует отметить, что результаты анализа данных об участниках исследования ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), у которых в анамнезе был ИМ (у 17,3% больных, включенных в исследование) [40], свидетельствовали о том, что в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина отмечалась тенденция к снижению на 14% частоты таких осложнений ССЗ, как смерть, ИМ и нестабильная стенокардия (ОР=0,86 при 95% ДИ 0,73–1,00; р=0,0509). Причем несмотря на то, что частота развития таких неблагоприятных исходов была выше у больных, которые ранее переносили ИМ, эффективность применения ривароксабана





КСАРЕЛТО* Международное непатентованное название: риварок-сабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболоч-кой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 аолетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 ароксабана микронизированного**. ПОКАЗАНИЯ К ПР<u>ИМЕ</u>НЕ**н риковрока озма микро-измурованого и показыти ж 11 глинатын ИЮ: – профилактика смерти вспедствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдро-ма (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомарма (ÖKC), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомар-керов, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой лил с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогре-пем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);— профилактика венозной громбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопе-дическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для габлеток 10 мг);— для профилактики инсульта и системной тромбоэм-болии у пациентов с фиброилляцией предсердий неклапанного проис-кождения (для таблеток 15/20 мг),— лечение тромбоза глубоких вен и громбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ГЭЛА (для таблеток 15/20 мг), РОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная нувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному зеществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения например, внутричерепное кровоязлияние, желудочно-кишечное пример, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная наабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы), Дополнитель-для таблеток 2,5 мг. цирроз печени и нарушения функции печени сса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи изгретантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную емическую атаку; Дополнительно для таблеток 10 мг. цирроз пече-и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чай-Пью; Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг. повреждение или тояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения тояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения помимо межишаетс или меларыр перецеганиза уступочением.

головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневриззмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенном внутричерепном или внутримоэтовом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риссу как кровотечения, так и тромбо-образования; – У пациентов, получающих лекарственные препараты,

водить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влинощими на гемостав. Теморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объекчить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровотумяние в глаз (яключая коровоталияние в глаз (яключая коровоталияние). (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конььюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая пабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из рань), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая тематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминая, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные крово-излияния, выраженное снижение артериального давления; гематома. Регистрационный номер: для таблеток 10 мг. ЛСР-009820/09. версия инструкции от 01.06.2016, для таблеток 10 мг. ЛСС-009820/09 Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 06.06.2015; для таблеток 15/20 мг тель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

робная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1 Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883—91. 2. Camm J., Amarenco P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation. a pharmacovigilance study of 27, 467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63—8.

4. Xarelto* (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Респечты проводились на основе базы данных IMS Health Midas: объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS, Database: MonthlySales January 2017.

L.RU.MKT.06.2017.0295



по сравнению с варфарином была сходной как в подгруппе больных, перенесших ИМ, так и в подгруппе без ИМ в анамнезе (p=0,10 для взаимодействия).

Обсуждая безопасность применения антикоагулянтов у больных с ФП и ОИМ, следует помнить о теоретической возможности увеличения свертываемости крови в ранние сроки после начала терапии за счет различий в подавлении определенных факторов свертывания, зависимых от витамина К, что показали результаты нескольких исследований с оценкой фармакологических показателей [41–44].

Результаты крупного исследования случай – контроль, включавшего данные о 70766 больных с впервые установленным диагнозом $\Phi\Pi$, свидетельствовали о том, что в течение первых 30 дней после начала приема варфарина у больных с фибрилляцией предсердий может увеличиваться риск развития ишемического инсульта, что совпадает с ранее полученными данными о преходящем увеличении свертываемости крови после начала терапии [45]. В течение первых 30 дней после начала приема варфарина отмечалось увеличение на 71% риска развития инсульта по сравнению с отсутствием применения любой антитромботической терапии (стандартизованный OP=1,71 при 95% ДИ 1,39-2,12). Причем риск развития инсульта был наибольшим в течение 1-й недели после начала приема варфарина, достигая максимума через 3 дня от начала терапии (стандартизованный ОР=2,33 при 95% ДИ 1,50-3,61). Очевидно, что у больных с ОИМ возможность даже кратковременного увеличения свертываемости крови после начала терапии варфарином может быть небезопасна. Такие данные также могут становиться основанием, по крайней мере теоретически, для более частого использования в качестве антикоагулянтной терапии в таких ситуациях новых ПАК, и прежде всего ингибиторов фактора Ха.

Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий после стентирования коронарных артерий

При определении тактики лечения больных с Φ П, которым имплантируют стенты, следует добиваться уравновешивания риска развития тромбоза стента (TC) и ишемического инсульта с риском развития кровотечений.

Определение тактики применения антитромботической терапии у больных с $\Phi\Pi$ и сопутствующей ИБС представляется крайне важным, поскольку у таких больных повышен как риск развития осложнений, связанных с тромбозом, так и риск развития кровотечений. В ходе выполнения вторичного анализа исследования DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) [46] оценивали частоту развития осложнений, связанных с ишемией, и частоту развития кровотечений, а также смертность, обусловленную

такими осложнениями. Напомним, что цель исследования DAPT, включавшего 25682 больных, которые через 1 год стентирования КА завершили прием двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ), состояла в оценке эффективности и безопасности продолжения ДКАТ АСК и клопидогрелом по сравнению с изолированным приемом АСК в течение еще 1 года. Результаты вторичного анализа данных об участниках исследования DAPT свидетельствовали в целом о более высокой частоте развития осложнений, обусловленных ишемией (ИМ, ТС и ишемический инсульт), по сравнению с частотой развития кровотечений. Однако смертность была одинаково высокой как при развитии осложнений, связанных с ишемией, так и при развитии кровотечений. Так, ежегодная смертность после развития кровотечений достигала 21,5 (при 95% ДИ 15,4-29,1) на 100 человеко-лет [46].

Очевидно, что применение антикоагулянтов и антиагрегантов, особенно при использовании ДКАТ, сопровождается особенно высоким риском развития кровотечений. Примерно у 5-8% больных, которым выполняют чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА), отмечается $\Phi\Pi$ [47–49].

После выполнения ЧВКА у больных требуется применение ДКАТ, включающей АСК и производное тиенопиридина. Были получены доказательства более высокой эффективности такой тактики по сравнению с применением ПАК для профилактики развития ТС [50, 51]. Однако результаты РКИ свидетельствовали о том, что применение ДКАТ менее эффективно по сравнению с ПАК для снижения риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с ФП [52]. Оптимальная длительность трехкомпонентной терапии после выполнения ЧВКА установлена недостаточно точно, а при ее определении предлагается учитывать 2 фактора. Во-первых, наибольший риск развития ТС отмечается в ранние сроки после ЧВКА и снижается со временем [53]. Во-вторых, риск развития кровотечения при использовании трехкомпонентной терапии повышается с увеличением продолжительности терапии [54, 55] и интенсивности режима применения ПАК [56].

Следует отметить, что несмотря на то, что в клинических рекомендациях назначение трехкомпонентной терапии антагонистами витамина К (АВК) и 2 антиагрегантами хотя бы в течение 1 мес. после стентирования КА считается обоснованным [57], в реальной клинической практике ее применяют редко даже у больных, имеющих формальные показания к назначению такой терапии. Так, результаты анализа данных Национального регистра ОКС США, в который были включены 69255 больных с ОИМ, свидетельствовали о том, что при наличии показаний к трехкомпонентной терапии, ее назначали лишь 14,6% больных [58].



Следует напомнить, что основанием для сомнений в безопасности и эффективности трехкомпонентной терапии варфарином, клопидогрелом и АСК стали результаты 2 небольших РКИ. Исследование WOEST (What is the Optimal antiplatElet and Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary StenTing) [59] было выполнено для сравнения безопасности и эффективности приема клопидогрела в сочетании с АСК и варфарином у 573 больных, которым было выполнено ЧВКА и у которых были показания к приему антикоагулянтов. В группе сочетанного приема клопидогрела и варфарина была статистически значимо меньше частота развития любого кровотечения в течение 1 года после выполнения ЧВКА по сравнению с таковой у больных, получавших трехкомпонентную терапию.

Результаты второго РКИ ISAR-TRIPLE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Testing of a 6-Week Versus a 6-Month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients With Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting) [60] свидетельствовали о том, что применение трехкомпонентной терапии в течение 6 нед. после стентирования КА не имело преимуществ по сравнению с ее использованием в течение 6 мес. по показателю суммарной клинической эффективности. Такие результаты позволяют предположить, что при выборе тактики более или менее длительной трехкомпонентной терапии врачу следует сопоставлять риск развития осложнений, связанных с ишемией, и риск развития кровотечений.

В целом имеются данные о том, что трехкомпонентная терапия может приводить к увеличению частоты развития тяжелых кровотечений, которая достигает 2,2% в течение 1-го месяца и 4–12% в течение первого года такой терапии [61].

Поиск безопасной тактики антитромботической терапии после стентирования коронарных артерий у больных с фибрилляцией предсердий

Одним из оснований для поиска новых подходов к безопасной комбинированной антитромботической терапии у больных, которым было выполнено ЧВКА со стентированием, могли стать результаты анализа данных об участниках исследования ROCKET AF, которым выполнялось такое вмешательство [62]. Результаты такого анализа, в который были включены данные о 153 участниках исследования, которым выполнялось ЧВКА, свидетельствами о том, что длительно в сочетании с антикоагулянтом применяли АСК и клопидогрел или один из таких антиагрегантов только 37 и 34% больных соответственно. Причем отсутствовал единый подход к применению антитромботической терапии после выпол-

нения ЧВКА. Результаты анализа свидетельствовали о высокой частоте как тромботических осложнений, так и кровотечений у больных, которым выполняли ЧВКА. Так, в группе ривароксабана и группе варфарина частота развития инсульта или системных эмболий достигала 5 и 4,1 случаев на 100 человеко-лет, а частота развития тяжелых кровотечений 15 и 8,1 случаев на 100 человеколет. Цель международного многоцентрового открытого рандомизированного исследования PIONEER AF-PCI (Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention) [63] состояла в сравнении безопасности применения 3 тактик лечения больных с пароксизмальной, устойчивой или постоянной формой ФП после выполнения ЧВКА с имплантацией стентов:

- 1. Тактики, эффективность которой была установлена в ходе выполнения исследования WOEST, суть ее состояла в сочетанном приеме антикоагулянта (в данном исследовании низкой дозы ривароксабана 15 мг 1 раз в сутки) и одного ингибитора рецепторов P2Y₁₂.
- 2. Тактики, эффективность которой была установлена в ходе выполнения исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51, она включала прием очень низкой дозы ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с ДКАТ.
- 3. Тактики стандартной трехкомпонентной терапии ABK в сочетании с ДКАТ.

Использование обеих тактик применения ривароксабана по сравнению со стандартной терапией (АВК в сочетании с ДКАТ) сопровождалось статистически значимым снижением основного показателя безопасности (частоты клинически значимых кровотечений, диагностированных при развитии тяжелых и слабовыраженных кровотечений, при которых требовалось медицинское вмешательство; тяжесть кровотечений оценивали с помощью критериев ТІМІ) [63].

Следует отметить, что в ходе выполнения исследования ROCKET-AF доза ривароксабана 15 мг применялась у 21% больных [64]. Более того, недавно опубликованные результаты обсервационного исследования, в ходе выполнения которого оценивалась эффективность применения сниженных доз ПАК, свидетельствовали о том, что в отличие от применения апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки, которое сопровождалось более высокой частотой развития тромбоэмболических осложнений по сравнению с применение варфарина, использование ривароксабана по 15 мг не отличалось по эффективности от применения варфарина [65]. Можно предположить, что такие данные позволяют считать необоснованными сомнения в эффективности применения ривароксабана по 15 мг в сутки



в сочетании с ингибитором рецепторов $P2Y_{12}$ у больных ИБС, которым требуется сочетанное назначение ПАК и антиагреганта.

Однако необходимо заметить, что изученные в ходе выполнения исследования PIONEER AF-PCI схемы назначения ривароксабана пока не получили формального одобрения регуляторными органами.

Данные о безопасности применения прямых ПАК у больных с ФП после стентирования КА получены пока только для ривароксабана в исследовании PIONEER AF-PCI и для дабигатрана в исследовнаии REDUAL PCI. Исследования AUGUSTUS и ENTRUST-AF-PCI по оценке безопасности применения апиксабана и эдоксабана пока не завершены.

Применение прямых пероральных антикоагулянтов после перенесенного ИМ у больных с синусовым ритмом

Прием ривароксабана приводил также к снижению риска смерти от осложнений ССЗ, ИМ и инсульта при назначении с целью вторичной профилактики у больных с ОКС в ходе выполнения исследования ATLAS ACS 2 – TIMI 51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) [22].

Следует напомнить, что попытки доказать обоснованность применения других прямых ПАК, т. е. дабигатрана и апиксабана у больных, перенесших ОИМ, оказались безуспешными. Так, результаты исследования III фазы APPRAISE-2 свидетельствовали о том, что у больных, перенесших ОКС, добавление к антиагрегантной терапии апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо приводит к увеличению частоты развития тяжелых кровотечений при отсут-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370–5.
- 2. Vardas P, Andrikopoulos G, Baroutsou B, ODYSSEY Investigators. A Greek Prospective Observational Study of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation. Hellenic J Cardiol. 2015;56(6):475–94.
- 3. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2016;68(23):2508–21. DOI:10.1016/ j.jacc.2016.09.944.
- 4. Nieuwlaat R, Capucci A. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. European Heart Journal. 2005;26(22):2422–34. DOI:10.1093/eurheartj/ehi505.
- Kralev S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibril-

ствии статистически значимого снижения частоты развития повторных осложнений, связанных с ишемией [66]. В ходе выполнения исследования RE-DEEM (Randomised Dabigatran Etexilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel) также были получены данные о том, что добавление дабигатрана к ДКАТ у больных с ОКС приводит к статистически значимому увеличению риска развития тяжелых и слабовыраженных клинически значимых кровотечений при использовании разных доз дабигатрана (от 50 до 150 мг 2 раза в сутки) [67] при отсутствии статистически значимого изменения риска развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ и негеморрагического инсульта.

Заключение

Таким образом, между ФП и ИБС, включая ОИМ, имеется достаточно сложная и двунаправленная связь. У больных с ФП и ИБС, особенно у больных, перенесших ОИМ, прогноз менее благоприятен по сравнению с больными без ИБС и ОИМ в анамнезе с увеличением риска развития как тромботических осложнений, так и кровотечений. В связи с этим представляется важной возможность снижения риска развития осложнений за счет применения новых ПАК, и в первую очередь ингибитора фактора Ха ривароксабана, для которого в настоящее время имеется больше всего доказательных данных, которые могут быть основанием для его использования при лечении большого контингента больных с ФП и ИБС, включая больных, перенесших ОИМ, и пациентов, которым выполняют стентирование КА.

- lation undergoing first-time coronary angiography. PLoS ONE. 2011;6(9):e24964. DOI:10.1371/journal.pone.0024964.
- Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). Am J Cardiol. 1988;61(10):714–7.
- 7. Zielonka A, Tkaczyszyn M, Mende M, Nowak W, Rekucki K, Soczomski P et al. Atrial fibrillation in outpatients with stable coronary artery disease: results from the multicenter RECENT study. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(3):162–71.
- 8. Motloch LJ, Reda S, Larbig R, Wolff A, Motloch KA, Wernly B et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. Hellenic J Cardiol. 2017; DOI:10.1016/j.hjc.2017.03.001.
- Chaikriangkrai K, Valderrabano M, Bala SK, Alchalabi S, Graviss EA, Nabi F et al. Prevalence and Implications of Subclinical Coronary Artery Disease in Patients With Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. 2015;116(8):1219–23. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.07.041.
- 10. Klass M, Haywood LJ. Atrial fibrillation associated with acute myocardial infarction: a study of 34 cases. Am Heart J. 1970;79(6):752-60.



- 11. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehn579.
- Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. JAMA Intern Med. 2014;174(1):107–14. DOI:10.1001/ jamainternmed.2013.11912.
- 13. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang Z-M et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2015;131(21):1843–50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145.
- 14. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. Ann Intern Med. 1978;88(2):155–61.
- 15. Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2009;104(10):1317–23. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.06.055.
- 16. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evalution. Eur Heart J. 1999;20(10):748–54.
- 17. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS, OPTIMAAL investigators. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. Eur Heart J. 2005;26(4):350–6. DOI:10.1093/eurheartj/ehi064.
- 18. Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, Kuznetsova P, Kline-Rogers EM, Anderson FA et al. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2003;92(9):1031–6.
- 19. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH 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(7):867–73. DOI:10.1136/hrt.2007.134486.
- 20. Wi J, Shin D-H, Kim J-S, Kim B-K, Ko Y-G, Choi D et al. Transient New-Onset Atrial Fibrillation Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2016;80(7):1615–23. DOI:10.1253/circj.CJ-15-1250.
- 21. Yaghi S, Pilot M, Song C, Blum CA, Yakhkind A, Silver B et al. Ischemic Stroke Risk After Acute Coronary Syndrome. J Am Heart Assoc. 2016;5(7):e002590. DOI:10.1161/JAHA.115.002590.
- 22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;366(1):9–19. DOI:10.1056/NEJMoa1112277.
- 23. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation. 2003;108(24):3006–10. DOI:10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F.
- 24. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation. 2000;101(15):1767–72.
- 25. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000;342(12):836–43. DOI:10.1056/NEJM200003233421202.
- 26. Rienstra M, Sun JX, Magnani JW, Sinner MF, Lubitz SA, Sullivan LM et al. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 2012;109(4):533–7. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.09.049.
- 27. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. J Am Coll Cardiol. 2007;50(21):2021–8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.06.054.

- 28. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012;60(22):2263–70. DOI:10.1016/j.jacc.2012.04.063.
- 29. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. J Am Coll Cardiol. 2013;61(8):852–60. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.046.
- 30. Mondillo S, Sabatini L, Agricola E, Ammaturo T, Guerrini F, Barbati R et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2000;75(2–3):227–32.
- 31. Willoughby SR, Roberts-Thomson RL, Lim HS, Schultz C, Prabhu A, De Sciscio P et al. Atrial platelet reactivity in patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2010;7(9):1178–83. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.01.042.
- 32. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet. 2009;373(9658):155-66. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
- 33. Xu B, Williams P, Burns AT. Acute myocardial infarction due to coronary artery embolus associated with atrial fibrillation. Acute Card Care. 2013;15(4):92–4. DOI:10.3109/17482941.2013.835828.
- 34. Du X-Y, Hui P, Zheng Y. Coronary embolism causing acute inferior wall and ventricular myocardial infarction in a patient with rheumatic valvular heart disease: treatment with thrombus aspiration. Heart Surg Forum. 2015;18(3):E084-087.
- 35. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. J Am Heart Assoc. 2016;5(5). DOI:10.1161/JAHA.116.003347.
- 36. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. Intern Emerg Med. 2016;11(2):199–204. DOI:10.1007/s11739-015-1326-1.
- 37. Lee CJ-Y, Pallisgaard JL, Olesen JB, Carlson N, Lamberts M, Gislason GH et al. Antithrombotic Therapy and First Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;69(24):2901–9. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.033.
- 38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2009;361(12):1139–51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
- 39. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012;172(5):397–402. DOI:10.1001/archinternmed.2011.1666.
- 40. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, Nessel CC, Goodman SG, Piccini JP et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. Eur Heart J. 2014;35(4):233–41. DOI:10.1093/eurheartj/eht428.
- 41. Tornyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. Prog Cardiovasc Dis. 2016;58(5):483–94. DOI:10.1016/j.pcad.2015.12.001.
- 42. Freedman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. J Clin Pharmacol. 1992;32(3):196–209.
- 43. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann Intern Med. 1997;126(2):133-6.
- 44. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, Harrison L, Johnson J, Massicotte MP et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. Arch Intern Med. 1999;159(1):46–8.
- 45. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. Eur Heart J. 2014;35(28):1881–7. DOI:10.1093/eurheartj/eht499.
- 46. Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Cohen DJ, Steg PG et al. Mortality Following Cardiovascular and Bleeding Events



- Occurring Beyond 1 Year After Coronary Stenting: A Secondary Analysis of the Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study. JAMA Cardiol. 2017;2(5):478–87. DOI:10.1001/jamacardio.2017.0063.
- 47. Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. Coron Artery Dis. 2007;18(3):193–9. DOI:10.1097/MCA.0b013e328012a964.
- 48. Wang TY, Robinson LA, Ou F-S, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB 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(2):361–8. DOI:10.1016/j.ahj.2007.09.003.
- 49. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2004;44(8):1557–66. DOI:10.1016/j.jacc.2004.05.084.
- 50. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010;31(20):2501–55. DOI:10.1093/eurheartj/ehq277.
- 51. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med. 1996;334(17):1084–9. DOI:10.1056/NEJM199604253341702.
- 52. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903–12. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
- 53. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. Eur Heart J. 2009;30(22):2714–21. DOI:10.1093/eurheartj/ehp275.
- 54. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL et al. Bleeding after initiation of multiple antithrom-botic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation. 2012;126(10):1185–93. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
- 55. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Sánchez-Payá J, Hurtado JA, Valencia-Martín J, Manzano-Fernández S et al. Efficacy and safety of drugeluting stent use in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2009;30(8):932–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehp045.
- 56. Sarafoff N, Ndrepepa G, Mehilli J, Dörrler K, Schulz S, Iijima R et al. Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anti-

- coagulation. J Intern Med. 2008;264(5):472–80. DOI:10.1111/j.1365-2796.2008.01989.x.
- 57. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- 58. Lopes RD, Li L, Granger CB, Wang TY, Foody JM, Funk M et al. Atrial fibrillation and acute myocardial infarction: antithrombotic therapy and outcomes. Am J Med. 2012;125(9):897–905. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.04.006.
- 59. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P et al. 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.
- 60. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. J Am Coll Cardiol. 2015;65(16):1619–29. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.050.
- 61. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. Circulation. 2010;121(18):2067–70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944.
- 62. Sherwood MW, Cyr DD, Jones WS, Becker RC, Berkowitz SD, Washam JB et al. Use of Dual Antiplatelet Therapy and Patient Outcomes in Those Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The ROCKET AF Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(16):1694–702. DOI:10.1016/j.jcin.2016.05.039.
- 63. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375(25):2423–34. DOI:10.1056/NEJMoa1611594.
- 64. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365(10):883–91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- 65. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2017;356:j510.
- 66. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2011;365(8):699–708. DOI:10.1056/NEJMoa1105819.
- 67. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. 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(22):2781–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehr113.

Поступила 26.07.17 (Received 26.07.17)