

Батурина О. А.¹, Андреев Д. А.¹, Ананичева Н. А.²,
Гиляров М. Ю.¹, Сычев Д. А.³, Сыркин А. Л.¹, Щекочихин Д. Ю.¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ И ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Ключевые слова: анти тромботическая терапия, анти тромботические препараты, геморрагические осложнения, оральные антикоагулянты, острый коронарный синдром, тромбоемболические осложнения, фибрилляция предсердий.

Ссылка для цитирования: Батурина О. А., Андреев Д. А., Ананичева Н. А., Гиляров М. Ю., Сычев Д. А., Сыркин А. Л., Щекочихин Д. Ю. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных анти тромботических препаратов. *Кардиология*. 2019;59(1):40–48.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить распространенность фибрилляции предсердий (ФП) при остром коронарном синдроме (ОКС) и изучить особенности назначения анти тромботической терапии у этой группы больных. **Материалы и методы.** Мы последовательно включали всех (n=1155) пациентов с ОКС, поступивших в период с октября 2017 г. по февраль 2018 г. в два сосудистых центра Москвы (более 500 чрескожных коронарных вмешательств [ЧКВ] в год). ФП была диагностирована у 204 пациентов (17,7%). Оценка риска развития тромбоемболических осложнений проводилась по шкале CHA₂DS₂-VASc. Риск геморрагических осложнений рассчитывался по шкале HAS-BLED. **Результаты.** Распространенность известной ФП составила 13,6%, у 4,1% пациентов аритмия была выявлена впервые. Среди выписанных 179 больных с ФП низкий риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) отмечен только в 2 случаях. 83,8% пациентов с показаниями к приему пероральных антикоагулянтов (ПОАК) была назначена антикоагулянтная терапия, при этом в группе известной ФП антикоагулянты назначались значительно чаще, чем в группе с впервые зарегистрированной ФП (125 (91,9%) против 25 (58,1%); p<0,001). Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) назначали в 4 раза чаще, чем антагонисты витамина К (120 (80,0%) против 29 (19,3%); p<0,001). Чаще всего использовали ривароксабан (51,3%). Целевое международное нормализованное отношение при приеме варфарина на момент выписки было достигнуто только в 10,3% случаев (3 пациента из 29). Среди 107 пациентов с проведенным ЧКВ в 80% случаев (n=77) рекомендована трехкомпонентная терапия (в 74% случаев – на 1 мес), в 10,3% (n=11) – двухкомпонентная терапия, 16,8% пациентов (n=18) назначены два антиагреганта. При комбинировании антиагреганта с ПОАК в рамках трехкомпонентной терапии был использован только клопидогрел. Частота назначения трехкомпонентной терапии без выполнения ЧКВ достигала 43,1%. **Заключение.** Отмечена высокая распространенность ФП при ОКС. Назначение ПОАК в целом отражает достаточную осведомленность врачей о необходимости профилактики тромбоемболических осложнений у больных данной категории.

Baturina O. A.¹, Andreev D. A.¹, Ananicheva N. A.²,
Gilyarov M. Yu.¹, Sychev D. A.³, Syrkin A. L.¹, Shchekochihin D. Yu.¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.

PREVALENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AND USE OF ORAL ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: antithrombotic therapy; antithrombotic agents; hemorrhagic complications; oral anticoagulants; acute coronary syndrome; thromboembolic complications; atrial fibrillation.

For citation: Baturina O. A., Andreev D. A., Ananicheva N. A., Gilyarov M. Yu., Sychev D. A., Syrkin A. L., Shchekochihin D. Yu. Prevalence of Atrial Fibrillation and use of Oral Antithrombotic Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiia*. 2019;59(1):40–48.

SUMMARY

Purpose: To assess the prevalence of atrial fibrillation (AF) and use of antithrombotic agents in adult patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and Methods.** We consecutively enrolled all ACS patients (n=1155) who were hospitalized in two Moscow-based percutaneous coronary intervention centers (each center performs over 500 PCIs a year) between October 2017 and February 2018. AF was diagnosed in 204 patients (17.7%). The risk of thromboembolic complications was assessed using the CHA₂DS₂-VASc Score. The risk of hemorrhagic complications was assessed using the HAS-BLED Score. The data were processed using StatSoft Statistica 10.0 and IBM SPSS Statistics v.23 software. **Results.** The prevalence of diagnosed AF was 13.6%, while the prevalence of undiagnosed AF was 4.1%. Of the 179 discharged patients with AF, only 2 had a low risk of ischemic stroke (IS). One hundred and fifty patients (83.8%) eligible for oral anticoagulant therapy received oral anticoagulants. Patients with diagnosed AF were administered oral anticoagulants (OACs) significantly more often than patients with undiagnosed AF [125 (91.9%) vs. 25 (58.1%), p<0.001]. Novel oral anticoagulants (NOACs) were administered four times more often than vitamin K antagonists [120 (80.0%) vs. 29 (19.3%), p<0.001]. Rivaroxaban was used in 51.3% of cases. Of the 29 patients treated with warfarin, only 3 (10.3%) achieved the target international normalized ratio (INR) at discharge. Of the 107 patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI), 77 patients (80%) received an OAC and two antiplatelet agents (with 74% receiving this three-agent therapy for one month), 11 patients (10.3%) received an OAC and an antiplatelet agent, and 18 patients (16.8%) received two antiplatelet agents. The only antiplatelet agent used as part of the three-agent therapy was clopidogrel. The three-agent therapy without PCI was administered in 43.1% of cases. **Conclusion.** We found that the prevalence of AF in patients with ACS was high. The fact that doctors administered NOACs suggests that they are aware of the need to use these agents to prevent thromboembolic complications in AF patients.

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений и поэтому должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию с учетом риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и/или системной эмболии [1]. Препараты из группы прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) предпочтительнее, чем антагонисты витамина К, вследствие более высокой эффективности и безопасности. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) у больного с ФП требует добавления антитромбоцитарной терапии [1]. Сочетание одного антиагреганта с пероральным антикоагулянтом (ПОАК) получило название двухкомпонентной или двойной терапии, за комбинацией двух антиагрегантов с ПОАК закрепилось название трехкомпонентной, или тройной, терапии. Данные практики свидетельствуют об отсутствии преимуществ у трехкомпонентной терапии перед двухкомпонентной в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений (повторный инфаркт миокарда – ИМ, смерть, ОНМК, тромбоз стента) у пациента с ФП после ИМ при существенном увеличении числа кровотечений [2, 3].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) по сравнительной оценке двухкомпонентной схемы против трехкомпонентной показали значительное уменьшение числа геморрагических осложнений без существенного увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений [4–6]. Эти результаты легли в основу рекомендаций Европейского общества кардиологов по двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии от 2017 г., в которых назначение пероральных антитромботических средств у пациента, перенесшего чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и имеющего показания к ПОАК, определяется риском развития ишемических

и геморрагических осложнений. Трехкомпонентная терапия может назначаться на срок 1–6 мес при преобладании риска развития ишемических осложнений, двухкомпонентная терапия показана при высоких, с точки зрения врача, рисках кровотечения [7].

Цель исследования: оценить распространенность ФП при ОКС и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов.

Материалы и методы

Исследование представляет собой регистр, в который последовательно включались все пациенты с подозрением на ОКС, поступившие в два сосудистых центра г. Москвы (более 500 ЧКВ в год) в период с октября 2017 г. по февраль 2018 г. В данном сообщении представлены результаты госпитального этапа лечения. Регистрировались все поступившие пациенты с подозрением на ОКС, включение происходило при постановке окончательного диагноза, как правило, в течение первых суток. Не включали больных с ИМ типов 4а и 5. Особенности течения госпитального периода заболевания регистрировали ретроспективно – при выписке больного или наступлении летального исхода. Среди форм ФП были выделены известная (пароксизмальная или постоянная) и впервые зарегистрированная ФП (длительность пароксизма не менее 30 сек). Впервые зарегистрированная ФП была разделена на раннюю (первые 48 ч от момента развития ОКС, в том числе выявленную на догоспитальном этапе) и позднюю (более 48 ч от момента развития ОКС). Для подтверждения известной формы ФП требовалась предшествующая медицинская документация (выписные эпикризы или электрокардиограмма). Оценка назначения антитромботической терапии проводилась согласно выписным эпикризам среди выживших пациентов.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета программ StatSoft Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics v23. Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели – в виде средних арифметических значений с указанием среднеквадратического отклонения и медиан с указанием квартильного размаха [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро–Уилкса и Колмогорова–Смирнова. В целях оценки достоверности различий между группами для количественных переменных использовали критерий U Манна–Уитни и критерий Стьюдента; для качественных переменных – критерий χ^2 и точный метод Фишера. С целью выявления факторов, влияющих на выбор режима антитромботической терапии, применяли метод множественной логистической регрессии с процедурой пошагового исключения переменных для отбора наиболее информативных факторов. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За период наблюдения в стационары поступили 2 307 человек с предварительным диагнозом ОКС, который подтвердился у 1155 (50,1%) госпитализированных. Распространенность ФП при ОКС составила 17,7% ($n=204$). В табл. 1 отражены сравнительные характеристики пациентов с ОКС и ОКС+ФП. У 67 (5,8%) больных имелась постоянная форма ФП, у 90 (7,8%) – пароксизмальная, у 47 (4,1%) – ФП была зарегистрирована впервые. В последней группе у 14 больных аритмия была выявлена на догоспитальном этапе, у 19 – в первые 48 ч госпитализации, в 14 случаях ФП развилась в более поздние сроки. Во всех случаях впервые выявленной ФП при выписке регистрировался синусовый ритм.

Оценка назначения антитромботической терапии при ФП проводилась среди выживших пациентов. Из стационара были выписаны 179 больных. Риск развития тромбозомболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc составил в среднем $5,1 \pm 1,8$ балла. У 177 пациентов он составил 2 балла и более (рис. 1). У всех женщин отмечалось не менее 3 баллов, только у 2 мужчин – 1 балл. Средняя оценка по шкале HAS-BLED достигала $2,7 \pm 1,0$ балла. Низкий риск кровотечения (0–1 балл) был зафиксирован у 23 человек, 2 балла и более – у 156 (рис. 2).

Всего 150 (83,8%) пациентам при выписке из стационара была рекомендована антикоагулянтная терапия. Причина отказа от назначения приведена в 17 (58,6%) историях болезни. Всего 125 (91,9%) пациентам с известной ФП и в 25 (58,1%) случаях впервые зарегистрированной ФП были назначены антикоагулянты ($p < 0,001$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа		p
	ОКС (n=1155)	ОКС и ФП (n=204)	
Возраст, годы	66,0 [58,0; 77,0]	74,5 [64,0; 82,0]	<0,001
Мужчины/женщины	698/457 (60,4/39,6)	109/95 (53,4/46,6)	0,025
ОКС			
• ИМ с подъемом ST	412 (35,7)	64 (31,4)	0,16
• ИМ без подъема ST	379 (32,8)	85 (41,7)	0,003
• нестабильная стенокардия	364 (31,5)	55 (27)	0,12
ЧКВ			
	759 (65,7)	122 (59,8)	0,051
• имплантация BMS/DES	525/197 (45,5/17,1)	81/34 (39,7/16,7)	0,55
• ТБКА	37 (3,1)	7 (3,4)	0,84
• 1 имплантированный стент	528 (45,7)	74 (36,2)	0,017
• ≥2 имплантированных стентов	191 (16,5)	41 (20,2)	0,017
Имплантированные стенты, медиана; n [25;75]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,41
ОСН, класс по Killip			
• I–II	1024 (88,7)	163 (79,9)	<0,001
• III–IV	131 (11,3)	41 (20,1)	<0,001
Смерть	74 (6,4)	25 (12,3)	<0,001
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	8,0 [6,0; 9,0]	9,0 [7,0; 12,0]	<0,001

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) либо медианы [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. ОКС – острый коронарный синдром; ОСН – острая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; BMS – голематаллические стенты; DES – стенты с лекарственным покрытием; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

Антикоагулянтная терапия при ФП, зарегистрированной в ранний (<48 ч) период, назначалась значительно реже, чем при ФП, зарегистрированной в поздний (>48 ч) период (45,2% против 91,7%; $p=0,006$).

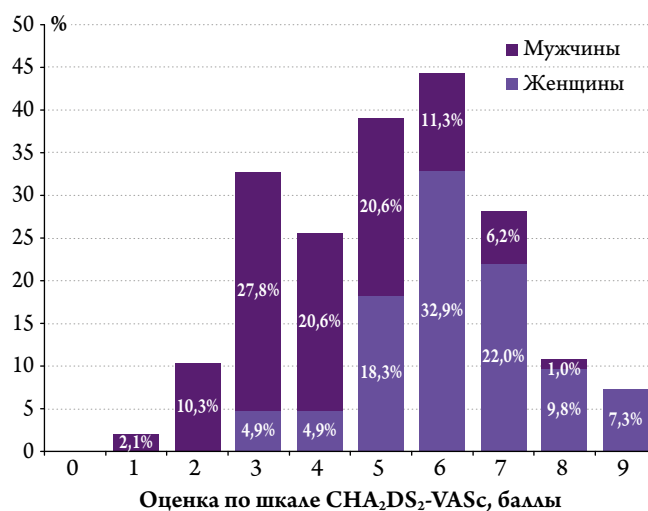


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от оценок по шкале CHA₂DS₂-VASc.

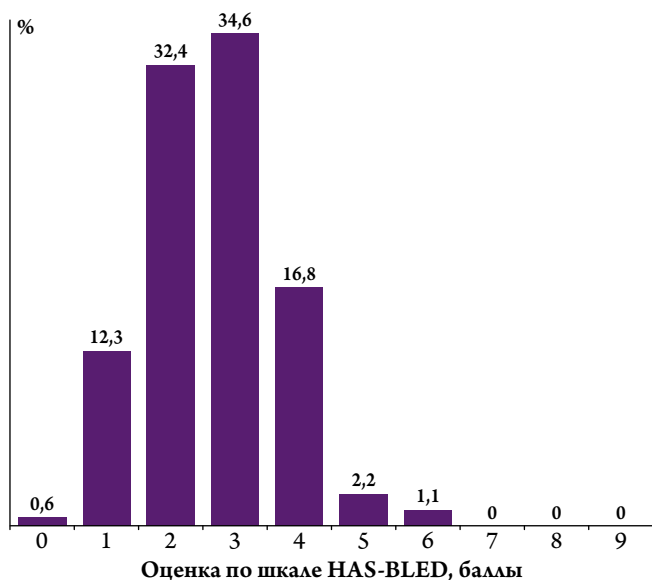


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от оценки по шкале HAS-BLED.

Наиболее часто, в 77 (51,3%) случаев, назначался ривароксабан (рис.3), который в дозе 15 мг был рекомендован 68 (45,3%) пациентам, в дозе 20 мг – 9 (6%), 14 (9,3%) пациентов получили апиксабан в дозе 2,5 мг, 14 (9,3%) – в дозе 5 мг. Варфарин был назначен в 29 (19,3%) случаях; при этом на момент выписки целевое значение Международного нормализованного отношения (МНО) было достигнуто только у 3 (10,3%) пациентов. Дабигатран в дозе 110 мг был использован у 12 (8%) пациентов, в дозе 150 мг – у 3 (2%). Эноксапарин применялся у 1 (0,7%) пациента, причиной назначения послужила хроническая болезнь почек (ХБП) 4 стадии. В табл. 2 представлены данные по особенностям назначения антитромботических препаратов в зависимости от проведения ЧКВ. В рамках трехкомпонентной терапии клопидогрел был назначен 108 (100%) пациентам. При назначении двухкомпонентной терапии (ПОАК + антиагрегант) клопидогрел был рекомендован 33 (91,7%) пациентам, ацетилсалициловая кислота (АСК) – 3 (8,3%). При назначении двухкомпо-

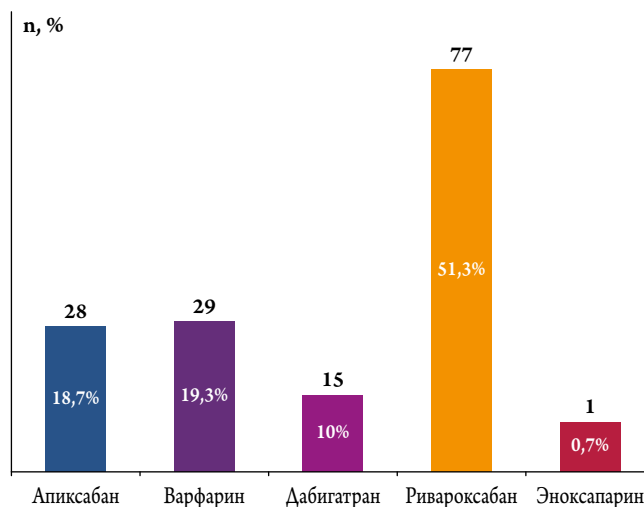


Рис. 3. Антикоагулянты, назначаемые пациентам с ОКС и ФП.

ОКС – острый коронарный синдром;
ФП – фибрилляция предсердий.

нентной антиагрегантной терапии (ДАТ) клопидогрел был использован у 11 (40,7%) больных, тикагрелор – у 16 (59,3%). Во всех случаях ДАТ была рекомендована на 12 мес. Продолжительность комбинированной терапии с использованием ПОАК указана в табл. 3.

Объем антитромботической терапии после ЧКВ определяется, по-видимому, не только риском кровотечения по шкале HAS-BLED, но и особенностями течения ИМ: так, двухкомпонентная терапия значительно чаще была назначена пациентам с различными осложнениями во время текущей госпитализации, значительно увеличившими длительность пребывания больных в стационаре (табл. 4). У пациентов без ЧКВ нам не удалось найти различия в группах двухкомпонентной и трехкомпонентной терапии, за исключением несколько большей частоты тяжелых форм ОЧН (табл. 5). Для оценки влияния различных факторов на вероятность назначения трехкомпонентной терапии проведен однофакторный анализ, в который включили следующие переменные: ХБП, анемия, артериальная гипертензия, возраст, пол, ожи-

Таблица 2. Комбинированная антитромботическая терапия при ОКС и ФП

Вид терапии	Реваскуляризация		Р
	пациенты с ЧКВ (n=107)	пациенты без ЧКВ (n=72)	
Трехкомпонентная	77 (80)	31 (43,1)	<0,001
Двухкомпонентная	11 (10,3)	25 (34,7)	<0,001
Двухкомпонентная антитромбоцитарная	18 (16,8)	9 (12,5)	0,43
Монотерапия антикоагулянтом	–	6 (8,3)	0,003
Монотерапия антиагрегантом	1 (0,9)*	–	0,41
Без антитромботической терапии	–	1 (1,4)**	0,22

* – пациенту с состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением была назначена терапия клопидогрелом 150 мг/сут; ** – терапия не была назначена в связи с опухолью мочевого пузыря и макрогематурией. ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3. Рекомендованная продолжительность комбинированной антитромботической терапии

Продолжительность терапии, мес	Терапия			
	трехкомпонентная (n=108)		двухкомпонентная (n=36)	
	ЧКВ (n=77)	без ЧКВ (n=31)	ЧКВ (n=11)	без ЧКВ (n=25)
1	57 (74)	27 (87,1)	1 (9,1)	6 (24)
3	5 (6,5)	–	–	–
6	13 (16,9)	4 (12,9)	–	1 (4)
12	–	–	10 (90,9)	14 (56)
Не определена	2 (2,6)	–	–	4 (16)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4. Характеристика больных, перенесших ЧКВ

Показатель	Двухкомпонентная терапия (n=11)	Трехкомпонентная терапия (n=77)	p
Возраст, годы	77,5±9,1	71,5±10,8	0,086
Мужчины / женщины	5/6 (45,5/54,5)	43/34 (55,8/44,2)	0,52
ОКС			
• ИМ с подъемом ST	3 (27,3)	34 (44,2)	0,29
• ИМ без подъема ST	5 (45,5)	28 (36,4)	0,56
• нестабильная стенокардия	3 (27,2)	15 (19,4)	0,55
Осложнения текущей госпитализации			
• повторный ИМ	1 (9,1)	–	0,008
• ТЭО	2 (18,2)	1 (1,3)	0,004
• инфекционные процессы	3 (27,3)	4 (5,2)	0,012
• любые кровотечения	3 (27,3)	2 (2,6)	<0,001
• гемодиализ	1 (9,1)	–	0,008
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc ≥3 баллов	11 (100)	70 (90,9)	0,30
Оценка по шкале HAS-BLED ≥3 баллов	9 (81,8)	37 (48,1)	0,036
ОСН, класс по Killip			
• I	9 (81,8)	54 (70,1)	0,42
• II–IV	2 (18,2)	23 (29,9)	0,42
Сахарный диабет	6 (54,5)	25 (32,5)	0,15
ХОБЛ	1 (9,1)	18 (23,4)	0,28
Анемия			
• легкой степени	1 (9,1)	15 (19,4)	0,41
• средней и тяжелой степени	5 (45,5)	0	<0,001
ХБП			
• 3-й стадии	3 (27,3)	20 (26,0)	0,93
• 4–5-й стадии	2 (18,2)	7 (9,1)	0,35
Шкала SYNTAX, баллы	21,5 [7,0; 34,0]	17,0 [9,0; 25,5]	0,33
ЧКВ			
• ТБКА	2 (18,2)	3 (3,9)	0,056
• BMS	2 (18,2)	55 (71,4)	<0,001
• DES	7 (63,6)	19 (26,7)	0,009
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	13,0 [12,0; 29,0]	7,0 [9,0; 12,0]	<0,001

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) либо медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ОСН – острая сердечная недостаточность; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

рение, проведение ЧКВ, острая сердечная недостаточность (ОСН), балльные оценки по шкалам HAS-BLED, SYNTAX, CHA₂DS₂VASc, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, реваскуляризация миокарда в анамнезе, фракция выброса левого желудочка. По результатам отмечено, что вероят-

ность назначения трехкомпонентной терапии повышалась при проведении ЧКВ и ОСН, снижалась при анемии любой степени тяжести. При многофакторном анализе влияние данных факторов сохранялось: вероятность назначения трехкомпонентной схемы достоверно повышалась при выполнении ЧКВ (отношение шансов – ОШ 5,96 при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,44 до

Таблица 5. Характеристика больных, получивших только медикаментозное лечение

Показатель	Двухкомпонентная терапия (n=25)	Трехкомпонентная терапия (n=31)	p
Средний возраст, годы	74,2±11,1	75,6±10,0	0,62
Мужчины/женщины	11/14 (44/56)	15/16 (48,4/51,6)	0,74
ОКС			
ИМ с подъемом ST	1 (4)	–	0,26
ИМ без подъема ST	8 (32)	17 (54,8)	0,09
нестабильная стенокардия	16 (64)	14 (45,2)	0,16
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc ≥3 баллов	24 (96)	31 (100)	0,26
Оценка по шкале HAS-BLED ≥3 баллов	16 (64)	22 (71)	0,58
ОСН, класс по Killip			
• I	22 (88)	20 (64,5)	0,044
• II–IV	3 (12)	11 (35,5)	0,044
Сахарный диабет	5 (20)	11 (35,5)	0,20
ХОБЛ	3 (12)	8 (25,8)	0,20
Анемия			
• легкой степени	8 (32)	8 (25,8)	0,61
• средней степени	–	–	–
ХБП			
• 3-й стадии	7 (28)	7 (22,6)	0,65
• 4–5-й стадии	1 (4)	3 (9,7)	0,41
Оценка по шкале SYNTAX, баллы	20,1±18,6	18,7±16,2	0,86
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	8,8±3,9	8,5±3,4	0,77

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) либо медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ОСН – острая сердечная недостаточность; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

14,57) и наличия ОСН (ОШ 4,52 при 95% ДИ от 1,34 до 15,23), вероятность уменьшалась при наличии анемии (ОШ 0,29 при 95% ДИ от 0,11 до 0,77).

Обсуждение

Зарубежные регистры и данные РКИ сообщают о широком диапазоне распространенности ФП при ИМ – от 2 до 21% [8]. Анализируя немногочисленные российские работы, следует отметить, что полученная в представленном исследовании распространенность ФП наиболее сопоставима с результатами регистра Рекорд-2, в котором ФП отмечена в 18,2% случаев у 935 больных с ОКС без подъема сегмента ST [9, 10]. В задачи исследования не входило изучение особенностей течения ИМ у пациентов с ФП, однако следует указать, что эта популяция была старше, характеризовалась более тяжелым течением ИМ, в связи с чем длительность пребывания в стационаре и летальность были значительно выше. Распространенность ФП оказалась выше при ИМ без подъема сегмента ST, что согласуется как с отечественными данными, так и с результатами некоторых зарубежных работ [11, 12]. Впервые выявленная ФП наблюдалась у 4% пациентов, причем чаще аритмия регистрировалась на догоспитальном этапе и в течение первых 1–2 сут, что было отмечено и в предшествующих публикациях [13].

У 177 (98,9%) больных имелись показания к назначению антикоагулянтной терапии (на основании шкалы

CHA₂DS₂-VASc), которая была рекомендована в 83,8% случаев. Это указывает на высокую приверженность к соблюдению рекомендаций по ведению таких пациентов. При невозможности назначения ПОАК в большинстве выписных эпикризов корректно указаны причины, среди которых основными являются ожидаемые сложности контроля МНО на амбулаторном этапе, невозможность приобретения ППОАК или высокий риск кровотечения, по мнению лечащих врачей. В датском национальном регистре, включившем 9359 больных с ФП после ИМ и/или ЧКВ с 2011 по 2016 г., частота назначения ПОАК составила 60% [14]. В этом исследовании динамика назначения ПОАК во времени не анализировалась. В польском регистре ОКС не более 25% больных с ФП получали ПОАК в составе комбинированной терапии в 2017 г. по сравнению с примерно 12% в 2007 г. [12]. В настоящем исследовании ППОАК были назначены в 4 раза чаще, чем антагонисты витамина К (80,0% и 19,3% соответственно; p<0,001). Врачи использовали все лекарственные средства из группы ППОАК, но наиболее часто (51,3%) рекомендовали ривароксабан. Следует отметить, что доказательная база при ФП и ОКС имеется только у ривароксабана и дабигатрана, однако рекомендации и мнение экспертов не ограничивают врачей в выборе именно этих препаратов. В условиях непродолжительного (в среднем 8–9 дней) пребывания в стационаре пациентов с ОКС выбор ПОАК из группы антагонистов

витамина К приводит к тому, что только у 10,3% больных достигается целевое значение МНО.

При анализе комбинированной терапии у тех, кто перенес ЧКВ, отмечено, что 80% больных была рекомендована трехкомпонентная терапия, только 10,3% пациентов получили двухкомпонентную схему. Вероятность назначения трехкомпонентной терапии достоверно возрастала в случае проведения ЧКВ и при наличии тяжелой ОШ и достоверно снижалась при наличии анемии. Такие факторы, как возраст, пол, наличие сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, артериальной гипертензии, перенесенный в прошлом ИМ, ожирение, ОНМК, хроническая сердечная недостаточность, реваскуляризация миокарда в анамнезе, ХБП, систолическая функция сердца, балльные оценки по шкалам SYNTAX, CHA₂DS₂VASc и HAS-BLED, не оказали достоверного влияния на выбор режима антитромботической терапии.

К началу проведения данного регистра были опубликованы результаты 3 РКИ, изучавших возможность снижения интенсивности антитромботического лечения у лиц с показанием к ПОАК после ЧКВ. В исследовании WOEST 573 пациента с показаниями к приему ПОАК (ФП, венозные тромбоэмболии, механические протезы клапанов сердца) были распределены в группы лечения варфарином и клопидогрелом по сравнению с трехкомпонентной терапией (варфарин, клопидогрел, АСК) [15]. В течение года наблюдения 19,4% больных из первой группы (двойная терапия) перенесли эпизод кровотечения против 44,4% из второй группы (тройная терапия) (ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,26 до 0,50; $p < 0,0001$). По большим кровотечениям (критерии TIMI и GUSTO) достоверных различий не получено. Необходимость в гемотрансфузии была существенно ниже в первой группе – 3,9% против 9,5% (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,17 до 0,84; $p = 0,011$). Необходимо отметить, что смертность от всех причин оказалась ниже на 61% (ОР 0,31 при 95% ДИ от 0,16 до 0,93) при приеме двух антитромботических препаратов. Результаты данной работы оказали сильное влияние на планирование аналогичных исследований с ППОАК, первое из которых – PIONEER AF-PCI – было завершено в 2016 г. В этом исследовании 2124 пациента с ФП, перенесшие ЧКВ (51% по поводу ОКС), были рандомизированы в 3 группы: 1-й группе назначена двухкомпонентная терапия ривароксабан 15 мг (при скорости клубочковой фильтрации [СКФ], 30–49 мл/мин – 10 мг) плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов, 2-й группе – ривароксабан 2,5 мг плюс АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов, 3-я группа получала варфарин плюс АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов на протяжении периода времени по усмотрению лечащих врачей [5]. После 12 мес наблюдения первичная конечная точка (большие и малые кровотечения по классификации TIMI или кровотечения,

требующие медицинского вмешательства) составила 16,8, 18 и 26,7% в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Снижение относительного риска между 1-й и 2-й группами составило 41% (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,47 до 0,76; $p < 0,001$), между 2-й и 3-й группами – 37% (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,50 до 0,80; $p < 0,001$). Вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, ОНМК и тромбоз стента) между группами достоверно не различалась. Полученные результаты позволяют рассчитать, что для профилактики одного кровотечения необходимо пролечить 11–12 больных одной из доз ривароксабана в комбинации с клопидогрелом. Последующий анализ данных не выявил факторов, влияющих на основные результаты исследования (срочность реваскуляризации, число имплантированных стентов, общая длина стентированного сегмента, локализация стеноза, наличие коронарного тромба при имплантации стента, тип стента) [16]. По результатам указанных исследований в Европейские рекомендации по двухкомпонентной антитромботической терапии от 2017 г. внесены изменения: двухкомпонентная терапия (ПОАК + клопидогрел) получила класс рекомендаций IIa и могла быть использована в тех случаях, когда врач расценивал риск кровотечения как превосходящий риск развития ишемических осложнений. Презентация новых рекомендаций совпала с публикацией результатов третьего РКИ – REDUAL-PCI, в которое была включена та же популяция больных, что и в PIONEER AF-PCI. В этой работе сравнивались две известные дозы дабигатрана в комбинации с ингибитором P2Y₁₂ рецепторов, при этом в контрольной группе была назначена терапия варфарином в сочетании с АСК и клопидогрелом [6]. Общее число больных составило 2725. Лица старше 80 лет, включенные за пределами США, получали только дабигатран 110 мг или варфарин, и поэтому численность группы варфарина для проведения сравнительного анализа с группой дабигатрана 150 мг оказалась меньше вследствие исключения данной категории пациентов. Первичная конечная точка (сумма больших и клинически значимых кровотечений по критериям ISTH) составила 15,4% в группе дабигатрана 110 мг и 26,9% в группе варфарина, 20,2% в группе дабигатрана 150 мг и 25,7% в сопоставимой группе варфарина. Снижение относительного риска кровотечений составило 48% для группы дабигатрана 110 мг (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,42 до 0,63; $p < 0,001$) и 28% для группы с дозой 150 мг (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88; $p = 0,002$). В целом достоверных различий по показателям эффективности не обнаружено, однако в группе ингибитора P2Y₁₂ рецепторов + дабигатрана 110 мг отмечено увеличение частоты такой комбинированной конечной точки, как смерть или тромбоэмболические осложнения (ИМ, ОНМК и/или системная эмболия) на 30% (ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,98 до 1,73) на грани статистической достоверности

($p=0,07$). Абсолютное число случаев тромбоза стента было недостоверно больше – 15 в группе дабигатрана 110 мг и 8 – в группе варфарина.

В 2018 г. были опубликованы несколько рекомендательных документов относительно использования ПОАК при ЧКВ у больных с ФП: в Европе – согласительный документ ассоциации по нарушениям ритма сердца и рекомендации по реваскуляризации миокарда, в США – позиция североамериканских экспертов [17, 18]. Основными общими положениями в документах являются предпочтение ППОАК перед варфарином в составе комбинированной терапии, а также признание более безопасной двухкомпонентной перед трехкомпонентной терапией. Относительно рекомендованной «по умолчанию» антитромботической схемы эксперты в Европе и США расходятся: североамериканские специалисты считают двухкомпонентную схему предпочтительнее в отличие от европейских рекомендаций, которые указывают, что 3 антитромботических препарата в течение как минимум 1 мес должны получать большинство пациентов с ФП после ЧКВ. Основным аргумент в защиту трехкомпонентной терапии – недостаточное число больных в перечисленных РКИ, которое не позволяет уверенно судить о сопоставимой с трехкомпонентной терапией эффективности подхода ПОАК + антиагрегант. Однако эксперты из США указывают на результаты нескольких мета-анализов, подтвердивших безопасность двухкомпонентной схемы без увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, ОНМК, тромбоз стента, реваскуляризации). Касаясь практического использования ППОАК, все экспертные группы сходятся во мнении, что в случае выбора дабигатрана предпочтительнее использовать дозу 150 мг, так как в группе, получавшей дозу 110 мг, была отмечена сильная тенденция к увеличению риска развития ишемических осложнений (ИМ, системная тромбоэмболия, тромбоз стента). При назначении ривароксана европейские рекомендации отдают предпочтение дозе 15 мг, североамериканский документ подчеркивает, что ППОАК должны использоваться в тех дозах, которые были испытаны в РКИ по ЧКВ при ФП, т.е. ривароксан может быть назначен в дозах 15 и 10 мг (при СКФ менее 30 мл/мин). Именно данные дозировки были зарегистрированы в РФ в августе 2018 г. для больных с ФП, перенесших ЧКВ. Следует обратить внимание, что во всех документах подчеркивается невозможность применения тех ППОАК, исследования с которыми при ЧКВ еще не закончены.

В настоящем регистре достаточно неожиданными оказались схемы антитромботической терапии в группе без ЧКВ, в которой 43,1% больных проводилась трехкомпонентная терапия. Согласно рекомендациям по ФП, в тех случаях, когда проводится только фармакологическое лечение ОКС, достаточно назначения одного антиагреганта

в дополнение к ПОАК [1]. Очевидно, что в этой подгруппе произошло «автоматическое» перенесение практики ведения пациента с ФП после ЧКВ на тех, кто получал лечение без инвазивного подхода.

Одна из наиболее интересных подгрупп с точки зрения назначения ПОАК – пациенты с впервые выявленной ФП, в которой ПОАК назначались значительно реже, чем в группе с известной ФП, – 58,1 и 91,9% соответственно ($p<0,001$). Опубликованные в 2017 г. рекомендации по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST указывают на необходимость длительной терапии ПОАК при впервые зарегистрированной ФП в зависимости от риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc (класс рекомендаций – IIa), т.е. предлагают расценивать данное нарушение ритма, не учитывая собственно условия возникновения аритмии [19]. Основанием для подобного подхода являются данные о повышении частоты возникновения ФП в течение 3 лет наблюдения у таких больных [20]. Тем не менее сведения о влиянии ПОАК на клинические исходы при впервые выявленной ФП при ОКС отсутствуют, поэтому можно предположить, что врачи относятся к этому типу ФП как к транзиторной аритмии, спровоцированной острым периодом ИМ, и поэтому расценивают риск рецидива как низкий.

К ограничениям проведенной работы относится анализ назначения антитромботической терапии только в двух центрах, что, безусловно, делает невозможным экстраполяцию полученных результатов на более широкую популяцию больных с ФП и ОКС. Группа больных, перенесших ЧКВ с назначением двухкомпонентной терапии, слишком немногочисленна для анализа всех факторов, повлиявших на выбор данной схемы. Особенности стационаров, в которых проводилась работа, являются высокая частота выполнения ЧКВ, возможность назначения всех зарегистрированных препаратов из группы ППОАК, а также непосредственное участие в практической работе центров сотрудников Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в рамках программы «Университетская клиника». Полученные данные не позволяют судить о приверженности к использованию ПОАК на амбулаторном этапе. Как и любое наблюдательное исследование, настоящий регистр отражает реальную практику только на момент проведения работы.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании показана высокая распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме, достигающая 17,7%. У 98,9% таких больных имеются показания к назначению пероральных антикоагулянтов, которые были рекомендованы в 83,8% случаев. Из комбинированной терапии предпочтение отдается трехкомпонентной схеме, длительность которой у 74% пациентов составляет 1 мес.

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Baturina Olga A. – post-graduate student.

E-mail: o.a.baturina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Russian Journal of Cardiology* 2017;(7):7–86. (Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):7–86.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
2. Holmes D.R. Jr, Kereiakes D.J., Kleiman N.S. et al. Combining Antiplatelet and Anticoagulant Therapies. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(2):95–109. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.044.
3. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H. et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2012;126(10):1185–1193. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
4. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. 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. *The Lancet* 2013;381(9872):1107–1115. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
5. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine* 2016;375(25):2423–2434. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594.
6. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2017;377(16):1513–1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454.
7. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2018;39(3):213–254. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
8. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European Heart Journal* 2009;30(9):1038–1045. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579.
9. Jerlikh A.D., Gratsiansky N.A. Ostryj koronarnyj sindrom bez podemov segmenta ST v praktike rossijskih stacionarov: sravnitel'nye dannye registrov REKORD-2 i REKORD. *Kardiologiya* 2012;52(10):9–16. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД. *Кардиология* 2012;52(10):9–16).
10. Martsevich S. Yu., Ginsburg M. L., Kutishenko N. P. et al. Issledovanie LIS (Ljubereckoe issledovanie smertnosti bol'nyh, perenesshih ostryj infarkt miokarda): portret zabolevshogo. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2011;10(6):89–93. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(6):89–93).
11. Jerlikh A.D., Gratsiansky N.A. Rossiiskii registr ostrogo koronarnogo sindroma "REKORD-3". *Harakteristika pacientov i lechenie do vypiski iz stacionara. Kardiologiya* 2016;56(4):16–24. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2016;56(4):16–24). DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24. ISSN: 0022-9040.
12. Hudzik B., Budaj A., Gierlotka M. et al. Antithrombotic management in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes – the results from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *European Heart Journal* 2018;39(1):1008. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy563.P4801.
13. Jabre P., Jouven X., Adnet F. et al. Atrial Fibrillation and Death After Myocardial Infarction. A Community Study. *Circulation* 2011;123(19):2094–2100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
14. Sindet-Pedersen C., Staerk L., Lamberts M. et al. Use of oral anticoagulants in combination with antiplatelet(s) in atrial fibrillation. *Heart* 2018;104(11):912–920. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311976.
15. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. 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):1107–1115. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
16. Kerneis M., Gibson C.M., Chi G. et al. Effect of Procedure and Coronary Lesion Characteristics on Clinical Outcomes Among Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Insights From the PIONEER AF-PCI Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018;1(7):626–634. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.11.009.
17. Lip G.Y.H., Collet J.P., Haude M. et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2018. DOI: 10.1093/europace/euy174.
18. Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L. et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A North American Perspective-2018 Update. *Circulation* 2018;138(5):527–536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
19. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
20. Guenancia C., Toucas C., Fauchier L. et al. High rate of recurrence at long-term follow-up after new-onset atrial fibrillation during acute myocardial infarction. *Europace* 2018;0:1–10. DOI:10.1093/europace/euy168.

Поступила 19.09.18 (Received 19.09.18)