



¹ Городская
клиническая больница
№ 1 им. Н.И. Пирогова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Выбор оптимальной анти тромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий: возможности клопидогрела

М.Ю. Гиляров^{1, 2}, Е.В. Константинова^{1, 3}

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Гиляров, gilarov@gmail.com

Адекватно подобранная анти тромботическая терапия у пациента с острым коронарным синдромом способна снизить риск повторных атеротромботических эпизодов, обеспечить профилактику кардиоэмболических событий при минимальном риске кровотечений. Оптимальным и единственно возможным в настоящее время выбором двойной антиагрегантной терапии в составе тройной анти тромботической терапии является клопидогрел в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах (75–100 мг/сут).

Ключевые слова: анти тромботическая терапия, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, риск кровотечений, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел

Введение

Несмотря на совершенствование подходов к лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), частота нежелательных исходов заболевания остается высокой [1, 2]. Согласно данным Росстата, показатель смертности от инфаркта миокарда в России за последние годы несколько снизился – с 15,4 в 2010 г. до 14,0 на 100 тыс. населения в 2014 г. [1, 3]. Во многих странах Европы и Северной Америки этот показатель значительно ниже, чем в России. Тем не менее, по прогнозам зарубежных экспертов, социально-экономическое бремя инфаркта миокарда в ближайшем будущем будет возрастать [4]. Сказанное подтверждает важность выбора оптимальной тактики лечения паци-

ентов с ОКС с учетом особенностей течения заболевания в каждом конкретном случае.

Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и в дополнение к ней второго антиагреганта (так называемая двойная антиагрегантная терапия, ДАТ) считается стандартным компонентом лечения любого типа ОКС независимо от проведения реперфузии и лечебной тактики [5–7]. Более десяти лет назад было убедительно доказано, что комбинация АСК и клопидогрела имеет достоверное преимущество перед монотерапией АСК [8–10]. Клопидогрел может применяться у пациентов с ОКС любого типа, независимо от риска неблагоприятного исхода и стратегии лечения (за исключением необходи-

мости выполнения аортокоронарного шунтирования в экстренном порядке). Кроме того, клопидогрел может служить альтернативой АСК при ее непереносимости (в сочетании с пероральными антикоагулянтами или в качестве монотерапии). В настоящее время помимо АСК компонентом ДАТ может быть один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: клопидогрел, тикагрелор, прасугрел. Выбор оптимального препарата осуществляется с позиции доказательной медицины, то есть учитывается доказательная база, сформированная по результатам рандомизированных клинических исследований. Необходимо принимать во внимание выбранный подход к реперфузии и стратегию ведения пациента в каждом конкретном случае. В реальной клинической практике значение также имеют доступность и стоимость лекарственных средств. Не последнюю роль играют переносимость отдельных лекарственных препаратов и оценка риска проводимого лечения в целом. Речь, в частности, идет о риске кровотечений, который закономерно возрастает при назначении в дополнение к антиагрегантной терапии антикоагулянтного препарата (тройная анти тромботическая терапия, ТАТ). Один из таких случаев – наличие у пациента с ОКС фибрилляции предсердий (ФП). ФП является самым распространенным нарушением сердечного ритма после экстрасистолии – 2–23% в по-



пуляции пациентов с ОКС. Вероятность подобного сочетания выше среди пациентов пожилого возраста, с исходно высокой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка и/или клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности [11].

Наличие ФП у больного ОКС независимо от типа (с подъемом и без подъема сегмента ST) повышает вероятность ишемических и геморрагических событий и риск фатального исхода. ФП потенцирует ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, в том числе ишемического инсульта, и ухудшает прогноз [11, 12]. Несмотря на появление в последние годы новых препаратов из группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов, в ряде ситуаций (необходимость проведения ТАТ, наличие высокого риска кровотечения и т.д.) оптимальным компонентом антитромботической терапии у пациентов с ОКС является клопидогрел.

Необходимость антикоагулянтной терапии

У пациентов с ФП механизмы тромбообразования в левом предсердии (основное место образования кардиоэмболов) существенно отличаются от процесса формирования тромба над поврежденной атеромой в коронарных артериях при развитии ОКС. При наличии ОКС и ФП требуется одновременное предупреждение системных кардиоэмболических событий (включая ишемический инсульт), с одной стороны, и повторных атеротромботических эпизодов – с другой. Показания к назначению пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП определяются не ее формой (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), а риском инсульта и других кардиоэмболий. Самыми значимыми прогностическими факторами, предрасполагающими к их возникновению, являются возраст, артериальная гипертензия (АГ), ранее перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), сахарный диабет (СД) и сердечная недостаточность (снижение фракции выброса левого желудочка). Идентификация факторов риска развития инсульта

привела к разработке клинических шкал оценки вероятности его развития. Более простой и удобной в применении признана шкала CHA₂DS₂-VASc (табл. 1) [13].

В данной шкале все факторы риска разделены на две категории: большие – 2 балла (инсульт/ТИА в анамнезе и возраст 75 лет и старше) и небольшие клинически значимые, каждый из которых оценивается в 1 балл: сердечная недостаточность, АГ, СД, женский пол, возраст 65–74 года и наличие сосудистого заболевания, например инфаркта миокарда [13].

Общая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc определяет необходимость в постоянной антикоагулянтной терапии:

- ✓ 0 баллов – низкий риск;
- ✓ 1 балл – умеренный риск (единственный балл за женский пол не учитывается);
- ✓ 2 балла и более – высокий риск инсульта и системных эмболий. Необходим постоянный прием антикоагулянтов.

В связи с тем что больные ОКС всегда имеют 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc за сердечно-сосудистое заболевание, процент пациентов с ФП с общей суммой баллов 2 и более весьма значителен. Необходимо отметить, что при наличии ФП и атеросклеротического заболевания сосудов (например, ОКС) риск ишемического инсульта увеличивается примерно в 1,6 раза у мужчин и 2,1 раза у женщин при ежегодной частоте 1,96 и 2,25% соответственно. Это может служить аргументом в пользу предпочтительности назначения антикоагулянта даже в отсутствие дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска [14].

При необходимости сочетания ДАТ и перорального антикоагулянта в качестве последнего до недавнего времени назначали исключительно варфарин. Однако Объединенный консенсус Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма, рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по чрескормным кардиоваскулярным вмешательствам и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца (2015 г.) рекомендует в качестве возможного антикоагу-

Таблица 1. Шкала стратификации риска кардиоэмболий CHA₂DS₂-VASc

Фактор риска		Балл
C	Сердечная недостаточность (фракция выброса < 40%)	1
H	Артериальная гипертензия	1
A ₂	Возраст более 75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S ₂	Инсульт или ТИА в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистая патология	1
A	Возраст 65–74 года	1
Sc	Женский пол	1

лянтного компонента ТАТ один из препаратов группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – дабигатран, ривароксабан или апиксабан [15]. Все НОАК могут в равной степени использоваться в составе ТАТ у пациентов с ОКС и ФП.

Выбор оптимальной антиагрегантной терапии

В течение последних лет на фармацевтическом рынке появились новые препараты группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов. Между тем необходимо помнить, что максимальный опыт клинического применения в составе ТАТ накоплен в отношении комбинации АСК и клопидогрела. Выбор оптимальной ДАТ в составе ТАТ должен быть соотнесен с имеющейся доказательной базой в отношении комбинированного лечения и переносимости отдельных антитромботических препаратов [16]. С этой точки зрения данных о применении тикагрелора и прасутрела в комбинации с АСК и антикоагулянтом у больных ОКС и ФП пока недостаточно, чтобы делать выводы о возможности их использования в составе ТАТ [17–19].

В исследовании N. Sarafoff и соавт. (2013) убедительных данных о более высокой эффективности или безопасности тикагрелора или прасутрела в сравнении с клопидогрелом в составе ТАТ не получено [20]. Европейские эксперты не рекомендуют назначать тикагрелор или прасутрел при проведении ТАТ [21]. Таким образом, наряду с АСК препаратом выбора у пациентов с ОКС, нуждающихся в постоянной антикоагулянтной терапии, является клопидогрел.



Таблица 2. Шкала индекса риска кровотечений HAS-BLED

Фактор риска			Балл
H	Гипертензия	Систолическое АД > 160 мм рт. ст.	1
A	Нарушение функции печени или почек	Диализ, креатинин > 200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин > двух норм, АСТ/АЛТ > трех норм	1
S	Инсульт		1
B	Кровотечение	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)	1
L	Лабильное МНО	Нестабильное/высокое МНО или TTR < 60% времени	1
E	Возраст более 65 лет		1
D	Лекарства или алкоголь	АСК, НПВП, алкоголизм	1

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, TTR (time in therapeutic range) – время поддержания МНО в границах целевого диапазона.

Безопасность антитромботической терапии

ТАТ повышает риск возникновения кровотечений, при этом он особенно высок в начале терапии (данные получены при использовании комбинации ДАТ и варфарина) и остается повышенным относительно других вариантов антитромботической терапии на протяжении всего периода ее проведения [22].

Для обеспечения максимальной безопасности ТАТ необходимо у каждого пациента определить риск кардиоэмболий, выбрать оптимальный состав ТАТ и режим применения препаратов, наметить длительность приема каждого из них, оценить риск кровотечений. Важны также способ выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тип установленного стента, выбор которого в идеальных условиях должен быть также соотнесен с риском кровотечений в каждом случае [23–25].

Для оценки риска кровотечений были предложены разные клинические шкалы. В настоящее время широко используется шкала HAS-BLED (табл. 2) [26].

Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED 3 и более относятся к группе высокого риска развития кровотечений. В такой ситуации прежде всего необходима коррекция потенциально обратимых факторов, составляющих уровень риска (например, коррекция уровня артериального давления, тщательный анализ необходимости назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д.).

У пациентов с ОКС и ФП при первичном ЧКВ рекомендуется использовать лучевой доступ, при низком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED ≤ 2) делать выбор в пользу имплантации стента с лекарственным покрытием нового поколения.

Для снижения риска проводимой ТАТ в качестве антиагрегантов рекомендуется использовать клопидогрел в сочетании с низкой дозой АСК (75–100 мг/сут).

При назначении в составе ТАТ в качестве антикоагулянта варфарина следует добиваться целевых показателей МНО 2,0–2,5 (то есть несколько ниже обычного терапевтического окна). При выборе в качестве антикоагулянта одного из НОАК препарат назначается в минимально эффективных дозах: ривароксабан 15 мг один раз в сутки, дабигатран 110 мг дважды в день, апиксабан 2,5 мг два раза в день.

Чем меньше продолжительность ТАТ, тем выше ее потенциальная безопасность. Именно поэтому местный прием трех антитромботических препаратов должен быть минимальным и корректироваться в динамике в зависимости от клинической ситуации.

У пациентов с ОКС после первичного ЧКВ при низком риске кровотечений (количество баллов по шкале HAS-BLED ≤ 2) рекомендованная длительность ТАТ – шесть месяцев. Впоследствии отменяется один из антиагрегантных препаратов. Терапия антикоагулянтом и АСК либо клопидогрелом продолжается до 12 месяцев. В дальнейшем назнача-

ется только пероральный антикоагулянт.

При высоком риске (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) необходимо принимать во внимание тип установленного при ЧКВ стента. Если стент голометаллический, длительность ТАТ – один месяц, если стент с лекарственным покрытием – 3–6 месяцев (в зависимости от поколения стента). Далее назначаются антикоагулянт и один из антиагрегантов: либо АСК, либо клопидогрел до 12 месяцев, затем только антикоагулянт – неопределенно долго.

Какой из антиагрегантов отменяют первым при проведении ТАТ

Однозначного ответа на вопрос, какой из антиагрегантов – АСК или клопидогрел должен быть отменен в первую очередь в составе ТАТ при переходе на терапию антикоагулянтом и одним антиагрегантом, нет.

Наиболее частым источником кровотечений при любой антитромботической терапии являются верхние отделы желудочно-кишечного тракта [27, 28]. Основные консенсусные документы последних лет определяют, что большинство желудочно-кишечных кровотечений, возникших при совместном назначении АСК и клопидогрела, в том числе при проведении ТАТ, в большей степени связано с АСК [29, 30].

Кроме того, следует учитывать результаты открытого многоцентрового исследования WOEST [31]. В исследование были включены 573 пациента после ЧКВ, находившиеся на антикоагулянтной терапии. 69% из них получали такое лечение по поводу ФП. Пациенты были рандомизированы на две группы – группу ТАТ и группу антикоагулянта и клопидогрела (группа клопидогрела). За 12 месяцев наблюдения в группе клопидогрела по сравнению с группой ТАТ наблюдалось достоверное снижение риска всех кровотечений на 64%, без увеличения риска тромботических событий, включая повторную реваскуляризацию, инфаркт миокарда, инсульт. Более того, в группе клопидогрела отмечалась сопоставимая с группой ТАТ частота регистрации комбинированной конечной точки (кровотечение, инфаркт миокарда, инсульт, смерть от



всех причин). Таким образом, в отличие от пациентов группы ТАТ у пациентов с ФП после ЧКВ комбинация клопидогрела и антикоагулянта оказалась равнозначной по эффективности и более безопасной в отношении частоты развития кровотечений. Аналогичные результаты были получены в реальной клинической практике. В крупный наблюдательный регистр США (2001–2009 гг.) вошли в общей сложности 12 165 пациентов с ФП, госпитализированных с инфарктом миокарда и/или перенесших ЧКВ. У участников исследования риск инфаркта миокарда/коронарной смерти, ишемического инсульта и кровотечения оценивали за годовой период наблюдения [32]. В регистр были включены пациенты, получавшие антитромботические препараты в разных комбинациях, что позволило сравнить эффективность и безопасность ДАТ, ТАТ, комбинации АСК и антикоагулянта, а также клопидогрела и антикоагулянта. Согласно результатам, клопидогрел в комбинации с антикоагулянтом не уступал ТАТ по эффективности предупреждения коронарных событий и был безопаснее в плане частоты развития кровотечений.

Таким образом, комбинация клопидогрела и перорального антикоагулянта у пациентов с ОКС и ФП сопоставима или даже превосходит ТАТ по показателям эффективности и безопасности. Подтверждение тому – данные клинического исследования и результаты реальной практики.

Изменения антитромботической терапии в случае развития кровотечения

Как уже отмечалось, наибольшее опасение при назначении ДАТ, особенно ТАТ, вызывает риск развития кровотечения, даже попадающего под определение большого, ни в коем случае не должно рассматриваться как однозначная причина отмены антитромботической терапии у пациентов с ОКС, особенно перенесших ЧКВ и нуждающихся в антикоагулянтной терапии.

При сопоставлении представленных ранее шкал стратификации рисков ишемических событий и кровотечений обращает на себя внимание наличие общих (единых) факторов.

Это означает, что пациенты с повышенным риском кровотечений – те же пациенты, имеющие повышенный риск тромботических событий. Кровотечение само по себе способно спровоцировать протромботические реакции помимо тех, которые связаны с прекращением действия антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. Но и прекращение их приема увеличивает вероятность тромботических событий из-за постепенного восстановления функции тромбоцитов и активности факторов коагуляции. Решение о прекращении применения антитромботических препаратов может служить пусковым механизмом развития потенциально смертельного тромботического эпизода.

Если у пациента, находящегося на ТАТ или ДАТ, развивается кровотечение, первоочередная задача – найти и по возможности устранить его источник.

Большое кровотечение (приведшее к смерти, нарушениям сердечной, дыхательной деятельности, потребовавшее хирургического лечения или переливания крови) требует срочной госпитализации больного. Иногда необходимо восстановление гемодинамической стабильности, что требует проведения инфузионной, а иногда инотропной терапии.

Даже если кровотечение не расценивается как большое, из-за вероятности его развития врач и/или пациент могут прервать необходимую антитромботическую терапию. Поэтому любое кровотечение на фоне ДАТ или ТАТ всегда оказывается серьезной проблемой.

Чтобы обеспечить надлежащую комплаентность, врач должен не только понимать сам, но и объяснить пациенту целесообразность тех или иных профилактических и лечебных подходов. По данным французского регистра REGINA (опрос врачей разных специальностей об их готовности прервать антитромботическую терапию у пациентов после ЧКВ в случае развития кровотечения), многие кардиологи, не говоря уже о врачах других специальностей, оказались готовы прервать ДАТ, когда в этом не было необходимости [33]. Хотя однозначного ответа об алгоритме действий для всех клинических ситуаций не может быть, всегда не-

обходимо сопоставлять клиническое значение возникшего кровотечения, возможность его повторения и утяжеления, с одной стороны, и последствия отказа от надлежащего антитромботического лечения – с другой [27]. Вопрос об отмене антиагрегантной и антикоагулянтной терапии должен решаться в индивидуальном порядке, поскольку такое решение способно повлиять на прогноз лечения и исход [34].

Согласно последнему Европейскому консенсусу (2016 г.), риски тромботических событий, в частности, по шкале CHA₂DS₂-VASc несколько модифицированы: 6 и более баллов расцениваются как очень высокий риск, 4–5 баллов – высокий риск, 2–3 – умеренный, 1 балл у мужчин или 2 балла у женщин – промежуточный, 0 у мужчин или 1 у женщин – низкий. Риск атеротромботических событий подразделяется также:

- на очень высокий риск – 8 дней после имплантации покрытого стента (DES) и 30 дней после имплантации голометаллического стента (BVS);
- высокий риск – 8–30 дней после имплантации DES и 1–12 месяцев после имплантации BVS;
- умеренный риск – 1–12 месяцев после имплантации DES;
- низкий и промежуточный риск – стабильные формы ишемической болезни сердца [29].

В случае развития большого кровотечения, когда пациент уже находится на терапии одним антиагрегантом и антикоагулянтом, целесообразно отменить антиагрегант и продолжить антикоагулянтную терапию [29].

У пациента, получающего ТАТ, при развитии большого кровотечения терапию одним из антиагрегантов (аспирин или клопидогрел) следует прервать. При этом клопидогрел в комбинации с антикоагулянтом представляется оптимальным выбором с точки зрения эффективности и безопасности.

Намного чаще в реальной практике имеют место ситуации, не требующие коррекции проводимой антитромботической терапии. Это так называемые надоедливые кровотечения (легко образующиеся синяки, кровотечения из десен при чистке зубов,



незначительные кровотечения из мелких царапин), возникновение которых прежде всего снижает качество жизни пациентов. В подобных ситуациях для сохранения приверженности проводимой антитромботической терапии в первую очередь необходимо устранить факторы, провоцирующие кровотечение (активное лечение сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к кровотечению, отмена лекарственных средств, повышающих риск кровотечений, если в них нет крайней необходимости). В любом случае и пациент, и врач должны понимать несопоставимость последствий незначительных (и даже более серьезных, но обратимых при своевременном лечении) кровотечений и риска развития коронарного тромбоза или ишемического инсульта.

Применение ингибиторов протонной помпы

Как уже отмечалось, при использовании антитромботических препаратов кровотечения обычно возникают из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Их частоту позволяют снизить ингибиторы протонной помпы.

Ингибиторы протонной помпы назначают пациентам с ОКС:

- ✓ при наличии «язвенного» анамнеза;
- ✓ необходимости длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов;
- ✓ наличии двух и более из следующих факторов: возраст 65 лет и старше, гастроэзофагеальный рефлюкс, установленный факт инфицирования *Helicobacter pylori*;
- ✓ постоянному употреблению алкоголя;
- ✓ одновременном назначении антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [7].

Заключение

Значительный процент пациентов с ОКС имеют ФП. Речь прежде всего идет о лицах пожилого возраста, с исходно высокой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка и/или клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности. Наличие ФП потенцирует ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, в том числе

ишемического инсульта, ухудшает прогноз. В большинстве случаев при наличии у пациентов с ОКС ФП в течение нескольких месяцев следует проводить ТАТ. Оптимально подобранная антитромботическая терапия способна снизить риск повторных атеротромботических эпизодов, обеспечить профилактику кардиоэмболических событий при минимальном риске кровотечений. С этой целью при назначении в составе ТАТ варфарина рекомендуется поддерживать МНО в целевом диапазоне 2,0–2,5. При выборе НОАК они используются в минимально эффективных дозах. Оптимальным и единственно возможным в настоящее время выбором ДАТ в составе ТАТ является клопидогрел в комбинации с АСК в низких дозах (75–100 мг/сут). Не рекомендуется использовать в составе ТАТ тикагрелор и прасугрел.

При переходе с ТАТ на терапию антиагрегантном и одним антиагрегантным препаратом целесообразно делать выбор в пользу клопидогрела. Препарат в такой комбинации продемонстрировал высокую эффективность и хороший профиль безопасности у пациентов с ОКС и ФП. ☺

Литература

1. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 4. С. 4–10.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2012. Vol. 125. № 1. P. 188–197.
3. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf.
4. Badimon L., Vilahur G. Atherosclerosis and thrombosis // The ESC Textbook of intensive and acute cardiovascular care. 2nd ed. OXFORD University press, 2015. P. 348–355.
5. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии // Неотложная кардиология. 2014. № 1. С. 42–62.
6. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Steg P.G., James S.K. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 20. P. 2569–2619.
7. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 3. P. 267–315.
8. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9497. P. 1607–1621.
9. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 12. P. 1179–1189.
10. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // Circulation. 2003. Vol. 107. № 7. P. 966–972.
11. González-Pacheco H., Márquez M.F., Arias-Mendoza A. et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation // J. Cardiol. 2015. Vol. 66. № 2. P. 148–154.
12. Braga C.G., Ramos V., Martins J. et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: clinical features and prognosis // Rev. Port. Cardiol. 2015. Vol. 34. № 6. P. 403–410.
13. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // Chest. 2010. Vol. 137. № 2. P. 263–272.
14. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L. et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65. № 7. P. 635–642.
15. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-

ГИПОТЭФ

ГИПОТензивный ЭФфект ГАРАНТИРОВАН ✓

Идеально подходит для стартовой
терапии артериальной гипертензии
у работающего пациента
с САД 140-160 мм рт. ст.
и склонностью к тахикардии

- ✓ Гарантированный гипотензивный эффект
- ✓ Отличная переносимость без риска гипотонии
- ✓ Удобный прием: 1 таблетка в сутки
- ✓ Доказанная органопротекция
- ✓ Улучшает мозговое кровообращение и когнитивные функции

Единственная
Низкодозовая
Четырехкомпонентная
Нейропротективная
Гипотензивная
Комбинация

винпоцетин 2,5 мг
зналаприл 5 мг
метопролол 25 мг
индапамид 0,75 мг



75 150 300
Клапитакс
Клопидогрел

УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³

*Чтобы жить дольше
Защита от атеротромбоза
любой локализации*



Рег. ул. ЛП-002947

ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п.Развилка, квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15; WWW.ESKOPHARMA.RU


ESKO PHARMA

Реклама



- vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2015. Vol. 17. № 10. P. 1467–1507.
16. *Gaubert M., Laine M., Richard T. et al.* Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 173. № 1. P. 120–121.
 17. *Lopes R.D., Rao M., Simon D.N. et al.* Triple vs dual antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease // *Am. J. Med.* 2016. Vol. 129. № 6. P. 592–599.
 18. *Beitelshees A.L., Voora D., Lewis J.P.* Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics // *Pharmgenomics Pers. Med.* 2015. Vol. 8. P. 43–61.
 19. *Mega J.L., Simon T.* Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments // *Lancet*. 2015. Vol. 386. № 9990. P. 281–291.
 20. *Sarafoff N., Martischig A., Wealer J. et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. № 20. P. 2060–2066.
 21. *Lip G.Y., Windecker S., Huber K. et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 45. P. 3155–3179.
 22. *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. Vol. 126. № 10. P. 1185–1193.
 23. *De Vecchis R., Cantatrione C., Mazzei D.* Clinical relevance of anticoagulation and dual antiplatelet therapy to the outcomes of patients with atrial fibrillation and recent percutaneous coronary intervention with stent // *J. Clin. Med. Res.* 2016. Vol. 8. № 2. P. 153–161.
 24. *Liu J., Fan M., Zhao J. et al.* Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 205. P. 89–96.
 25. *Verheugt F.W.* Triple therapy for percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: standard of care, or a nightmare soon to end? // *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13. Suppl. 1. P. S332–S3355.
 26. *Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest*. 2010. Vol. 138. № 5. P. 1093–1100.
 27. *Rubboli A.* The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: facts and questions // *J. Geriatr. Cardiol.* 2011. Vol. 8. № 4. P. 207–214.
 28. *Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al.* Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 24. P. 2261–2273.
 29. *Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B. et al.* Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis // *Eur. Heart J.* 2016.
 30. *Faxon D.P., Eikelboom J.W., Berger P.B. et al.* Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106. № 4. P. 572–584.
 31. *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. Vol. 381. № 9872. P. 1107–1115.
 32. *Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B. et al.* Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 11. P. 981–989.
 33. *Collet J.P., Aout M., Alantar A. et al.* Real-life management of dual antiplatelet therapy interruption: the REGINA survey // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 102. № 10. P. 697–710.
 34. *Mehran R., Baber U., Steg P.G. et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study // *Lancet*. 2013. Vol. 382. № 9906. P. 1714–1722.

Selection of Optimal Anti-Thrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation: Opportunities of Clopidogrel

M.Yu. Gilyarov^{1,2}, Ye.V. Konstantinova^{1,3}

¹ City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Mikhail Yuryevich Gilyarov, gilarov@gmail.com

Optimally tailored anti-thrombotic therapy during acute coronary syndrome is able to lower a risk of repeated atherothrombotic episodes, ensure prevention of cardioembolic events at the minimum bleeding risk. At present, clopidogrel combined with low dose acetylsalicylic acid (75–100 mg/day) is the only possible and optimal choice of dual antiplatelet therapy as a part of a triple anti-thrombotic therapy.

Key words: anti-thrombotic therapy, acute coronary syndrome, atrial fibrillation, bleeding risk, acetylsalicylic acid, clopidogrel