

УДК 616.12-07:575.174

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-135-145

ПАЦИЕНТ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ РИСКОМ: ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

Т.Б. Печерина^{1,3} ✉, В.О. Злыднева¹, В.В. Кашталап^{1,2}, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский Бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Данная статья раскрывает сложность ведения пациента с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий и приводит подходы к лечению пациента на основе современных рекомендаций.

Резюме

В настоящее время в реальной клинической практике имеются сложности понимания правильности выбора препаратов и продолжительности анти-тромботического лечения у пациентов с острым коронарным синдромом с фибрилляцией предсердий. С учетом непрерывного роста доли использования не-витамины К-зависимых прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) – дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана и активным использованием «новых» антиагрегантов (prasugrel и ticagrelor) принятие решений у этих пациентов стало еще более сложным. Представленный для обсуждения клинический случай демонстрирует применение дабигатрана в составе «двойной» анти-тромботической терапии у пожилой пациентки с инфарктом миокарда 2 типа с пароксизмальной формой ФП и высоким риском кровотечений. Обсужден выбор препарата и дозировки с учетом данных персонифицированной комплексной рискометрии. Представленный подход является доказанным по результатам ранее проведенных рандомизированных клинических исследований и может быть транслирован в широкую клиническую практику.

Ключевые слова

Инфаркт миокарда • Фибрилляция предсердий • Анти-тромботическая терапия • Прямые оральные антикоагулянты • Дабигатран

Поступила в редакцию: 27.08.18; поступила после доработки: 21.09.18; принята к печати: 17.10.18

PATIENT WITH MYOCARDIAL INFARCTION, ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK FOR HEMORRHAGE: REASONABLE CHOICE OF ANTICOAGULANT FOR EFFECTIVE PREVENTION OF ISCHEMIC EVENTS

T.B. Pecherina^{1,3} ✉, V.O. Zlydneva¹, V.V. Kashtalap^{1,2}, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056; ³State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash”, 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article discusses the difficulty of managing an acute coronary syndrome patient with atrial fibrillation and provides approaches to his management based on the recent guidelines.

Для корреспонденции: Печерина Тамара Борзалиевна, e-mail: tb.pechorina@gmail.com, тел. +79059197979; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, ул. Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Pecherina Tamara B., e-mail: tb.pechorina@gmail.com, tel. +79059197979; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

Abstract

Current clinical practice faces the challenges in selecting optimal drugs and the duration of antithrombotic treatment in patients with acute coronary syndrome with atrial fibrillation. A continuous increase of using non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC), dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and novel antiplatelet agents, prasugrel and ticagrelor, has complicated the decision-making process in this group of patients. The presented clinical case reports the use of dabigatran as a part of double antithrombotic therapy in an elderly patient with type 2 myocardial infarction, paroxysmal AF and a high risk for hemorrhage. The drug choice and its dosage were chosen using the personalized risk assessment. The presented approach has been early proved by the results of the recent randomized clinical trials and, therefore, may be translated into routine clinical practice.

Keywords

Myocardial infarction • Atrial fibrillation • Antithrombotic therapy • Direct oral anticoagulants • Dabigatran

Received: 27.08.18; received in revised form: 21.09.18; accepted: 17.10.18

Список сокращений

АД	– артериальное давление	КФК-МВ	– креатинфосфокиназа МВ-фракция
АЛТ	– аланинаминотрансфераза	ОКС	– острый коронарный синдром
АСК	– ацетилсалициловая кислота	ОХС	– общий холестерин
АСТ	– аспартатаминотрансфераза	ПОАК	– прямые оральные антикоагулянты
ДААТ	– двойная антиагрегантная терапия	ТЛТ	– тромболитическая терапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ФП	– фибрилляция предсердий
ИМ	– инфаркт миокарда	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
КАГ	– коронарная ангиография	ЭКГ	– электрокардиография
КФК	– креатинфосфокиназа		

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся и клинически значимым нарушением ритма в общей популяции – 1–2 %. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится [1].

Среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе у больных с инфарктом миокарда (ИМ), ФП встречается в 6–21,0% случаев [2]. Такая высокая распространенность ФП, особенно у лиц пожилого возраста, представляет собой серьезную проблему, связанную с высоким риском инвалидизирующих тромбоэмболических осложнений. Более чем у 80% пациентов с ФП имеются показания для неопределенно долгой пероральной антикоагулянтной терапии; треть из них имеют диагностированную ИБС, в том числе острый коронарный синдром с последующим интервенционным вмешательством. Для этой категории больных необходимо решение вопроса о совместном применении антиромбоцитарной и антикоагулянтной терапии [3].

В настоящее время в реальной клинической практике имеются сложности понимания правильности выбора препаратов и продолжительности антитромботического лечения. С учетом непрерывного роста доли использования не-витамин К-зависимых прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) – дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана и активным использованием «новых» антиагрегантов (prasugrel и ticagrelor) принятие решений у этих

пациентов стало еще более сложным [4, 5]. В настоящей статье описывается клинический случай, демонстрирующий сложность выбора антитромботической терапии у пациента с ИМ и ФП. Материал для статьи собран и проанализирован по итогам подписанного пациентом информированного согласия, а также в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

В приемное отделение ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер» доставлена пациентка Г., 70 лет, пенсионерка, жительница г. Ленинск-Кузнецкий Кемеровской области.

При осмотре пациентка жалоб не предъявляла.

История настоящего заболевания. Артериальная гипертензия зарегистрирована с 2000 г., максимальное повышение артериального давления (АД) до 180/110 мм рт.ст., адаптированные цифры АД 140/90 мм рт.ст. В амбулаторных условиях установлен диагноз «гипертоническая болезнь». С 2014 года регистрируется пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – 4–5 пароксизмов в год. Антикоагулянтная терапия по этому поводу не назначалась. С этого же года появилась клиника хронической сердечной недостаточности II функционального класса по классификации NYHA, и для исключения коронарного атеросклероза как причины нарушений ритма сердца проведена коронароангиография. Оклюзионно-стенотических поражений

коронарных артерий выявлено не было. При оценке ультразвуковых показателей насосной функции сердца выявлено снижение фракции выброса левого желудочка до 39%. Регулярно принимает терапию в течение последних трех лет в составе: пропafenон 300 мг/однократно (для купирования пароксизмов ФП 1 раз в 2–3 месяца), торасемид 10 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут. На Рис. 1 представлена графически история заболевания.

Пациентка указала, что в течение 6 месяцев до госпитализации отмечалась нестабильность уровня артериального давления с эпизодами повышения до 190/100 мм рт.ст. на фоне физических и эмоциональных нагрузок до 3–4 раз в неделю. Ухудшение самочувствия и состояния 11 июля 2018 г. в дневные часы

(за 2 часа до госпитализации), когда в покое на фоне головной боли и повышения артериального давления до 185/97 мм рт.ст. появилась интенсивная давящая боль за грудиной с иррадиацией в шею, левое плечо, длительностью более 90 минут, без эффекта от нитроглицерина, сопровождающаяся общей слабостью, чувством страха, одышкой. Пациентка вызвала бригаду скорой медицинской помощи (СМП).

На этапе СМП по ЭКГ ритм синусовый, частота сокращений сердца (ЧСС) 74 уд/мин, выявлена элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF и депрессия сегмента ST в отведениях I, aVL, V2-V6 (Рис. 2).

На догоспитальном этапе оказана помощь в объеме: ацетилсалициловая кислота (АСК) 250 мг per os, клопидогрель 300 мг per os, морфин 1% 1,0 внутривенно

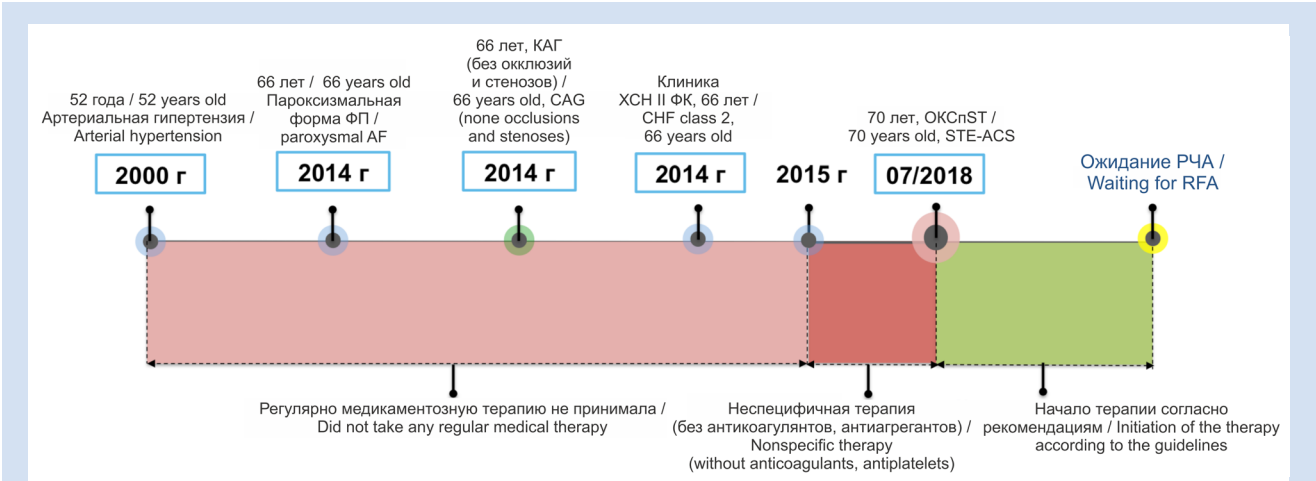


Рисунок 1. Графическое представление анамнез заболевания
Примечание: ФП – фибрилляция предсердий; КАГ – коронарография; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; OKCnST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; РЧА – радиочастотная абляция.
Figure 1. Visual representation of the disease course
Note: AF – atrial fibrillation; CAG – coronary angiography; CHF – chronic heart failure; STE-ACS – ST-segment elevation acute coronary syndrome; RFA – radiofrequency ablation.



Рисунок 2. Данные электрокардиографии при поступлении в ПСО до проведения тромболитической терапии, 11.07.2018
Figure 2. Electrocardiography on admission (before fibrinolytic therapy), 11.07.2018

болосно, гепарин 5000 ЕД внутривенно болосно. Доставлена в стационар – первичное сосудистое отделение (ПСО) для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) по месту жительства (ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров»). При поступлении болевой синдром в грудной клетке полностью не был купирован, что потребовало повторного внутривенного введения наркотических анальгетиков (морфин). В течение 15 минут после поступления в стационар начата тромболитическая терапия (ТЛТ) стрептокиназой 1500000 ЕД внутривенно инфузионно. Во время проведения ТЛТ развился эпизод кратковременного снижения АД до 90/70 мм рт.ст с дальнейшей спонтанной стабилизацией гемодинамики. Через 90 мин от начала ТЛТ отмечалось снижение сегмента ST, углубление зубца Q в III отведении (Рис. 3). Спустя 2 часа после проведения ТЛТ пациентка переведена в Региональный сосудистый центр (ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер») для выполнения коронарографии в рамках действующей системы оказания сосудистой помощи в регионе.

Анамнез жизни. Пациентка не курит, алкоголь не употребляет. Хронические заболевания ранее не диагностированы. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощен.

Объективный осмотр (приемное отделение ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша» – 11.07.2018 19.30).

Общее состояние средней степени тяжести, обусловленное ОКС. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы бледные, видимые слизистые – бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Вес – 84,0 кг, рост – 158 см, окружность талии – 95,0 см, окружность бедер – 93,0 см. Индекс массы тела (ИМТ) – 33,6 кг/м². Расчет индекса массы тела (индекс Кетле) проводился по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Дыхание жесткое, хрипов нет во всех точках аускультации. Частота дыхания – 16 в минуту. SpO₂ – 89%. При перкуссии – ясный легочный звук.

Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Верхушечный толчок не пальпируется. АД и пульс измерены на ведущей (левой) руке в положении сидя: 129/80 мм рт.ст., частота сокращений сердца = пульс = 54 удара в мин.

Нарушений со стороны других органов и систем (пищеварительной, мочеполовой, неврологической системы, скелетно-мышечного аппарата, нарушений обмена веществ, новообразований) не выявлено.

По данным электрокардиографии на момент поступления регистрировался синусовый ритм, течение острого периода Q-образующего заднебазального, бокового инфаркта миокарда с вовлечением задненижней области. Признаки эффективной ТЛТ (более чем 50%-е снижение сегмента ST к изолинии от исходной элевации).

По результатам лабораторных исследований во время индексной госпитализации определено значимое повышение кардиоспецифических маркеров миокарда (при поступлении в стационар креатинфосфокиназа (КФК) – 1554 Е/л, креатинфосфокиназа фракции МВ (КФК-МВ) – 190,5 Е/л. В динамике наблюдения через 24 часа после поступления КФК – 3891 Е/л, КФК-МВ – 338,7 Е/л. Через 72 часа: КФК – 840 Е/л, КФК-МВ 95 Е/л. Уровень креатинина сыворотки крови составил 90 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ-ЕРІ) 56 мл/мин/1,73 м², Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта со стандартизацией на площадь поверхности тела = 61 мл/мин/1,73 м².

Кроме того, обращает на себя внимание синдром цитолиза (АСТ – 197 ммоль/л, АЛТ – 82 ммоль/л) при поступлении в стационар. Остальные показатели общего, биохимического анализа крови и коагулограммы в пределах нормальных значений.

Показатели липидограммы: уровень общего холестерина (ОХС) – 3,1 ммоль/л, липопротеинов



Рисунок 3. Данные электрокардиографии через 90 мин после окончания ТЛТ, 11.07.2018
Figure 3. Electrocardiography 90 minutes after the end of the FT, 11.07.2018

низкой плотности (ЛПНП) – 1,7 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 0,99 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 0,97 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 2,155.

По данным эхокардиографии на момент поступления в Региональный сосудистый центр (11.07.2018 г.): систолическая функция левого желудочка снижена (фракция выброса левого желудочка – 39% по методике Симпсона), а также диагностирована гипокинезия базальных, средних заднебоковых, задних, переднебоковых сегментов ЛЖ.

С целью определения характера поражения коронарного русла через 30 минут от момента поступления в ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша» трансрадиальным доступом была выполнена коронароангиография (КАГ), при проведении которой значимых стенотических поражений выявлено не было (Рис. 4). На серии коронароангиограмм визуализирована передняя нисходящая артерия (ПНА) со стенозом в среднем сегменте (35%). По шкале SYNTAX Score пациент набрал 6 баллов, что соответствует неотяжело-му поражению. Принято решение о дальнейшей консервативной тактике ведения.

Рентгенологически при поступлении был выявлен венозный застой II степени по легочным полям.

С целью выявления атеросклеротического поражения некоронарного сосудистого бассейна выполнено цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, а также артерий нижних конечностей (ЦДС БЦА и АНК), не выявившее атеросклеротических поражений.

По результатам клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных был сформулирован окончательный диагноз Q-образующий инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка.

Основной диагноз

Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда от 11.07.18 с подъемом сегмента ST, Q-образующий, задненижний, заднебазальный, боковой, неосложненный, Killip I. ТЛТ стрептокиназой от 11.07.18. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА стадии по классификации Василенко-Стражеско, II функционального класса по классификации NYHA.

Фоновая патология. Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск 4.

В госпитальном периоде больная получала: бета-блокатор (метопролола сукцинат 50 мг/сут), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамирил 5 мг/сут, статины в максимальной терапевтической дозировке – аторвастатин 80 мг/сут, антагонист альдостерона эплеренон 25 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут, нефракционированный гепарин 1000 Ед/час под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Выбор прямого парентерального антикоагулянта обусловлен простотой его дозирования и контроля для управления параметрами коагуляции у пациентов, находящихся в остром периоде инфаркта миокарда. Однако у пациентов с показаниями для продолжительной антикоагуляции с целью профилактики тромбоэмболических событий при стабилизации клинического состояния в стационаре показан перевод на более удобные для приема пероральные антикоагулянты – антагонисты витамина К (АВК) или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК, ранее назывались «новыми»).

При определении показаний для длительной антикоагулянтной терапии на фоне ФП неклапанного генеза прежде всего у каждого больного необходимо

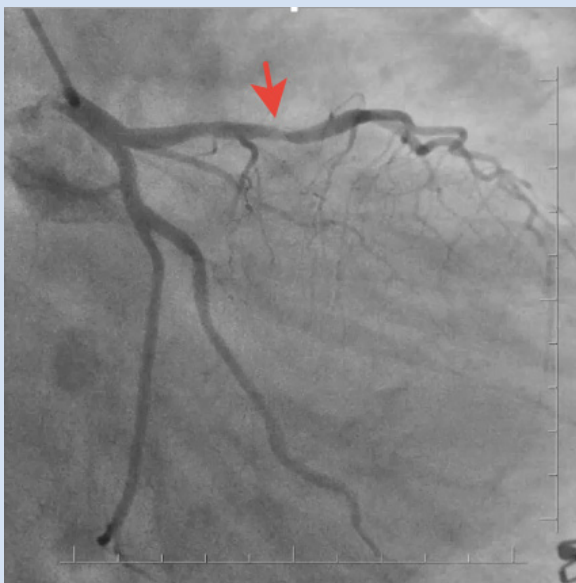


Рисунок 4. Коронароангиограмма бассейна левой и правой коронарной артерии
Figure 4. Coronary angiogram of the left and right coronary arteries

определить степень риска тромбоэмболических осложнений. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ФП (2016), следует использовать шкалу CHA2DS2-VASc [6].

Вероятность развития геморрагических осложнений у разных пациентов неодинакова и зависит от многих факторов, наиболее значимые из которых (возраст, артериальная гипертензия, нарушение функции печени и почек, перенесенный инсульт или кровотечение) включены в различные системы стратификации риска. Поэтому перед назначением антикоагулянтной терапии необходимо определить риск кровотечений на фоне лечения антикоагулянтами и попытаться скорректировать его. Для этого возможно использовать шкалу HAS-BLED.

В настоящем клиническом наблюдении баллы по шкалам составили: CHA2DS2-VASc – 5 (высокий риск ишемических событий), HAS-BLED – 3 (высокий риск геморрагических событий за счет возраста, нестабильности АД накануне госпитализации, назначения дезагрегантов по поводу ОКС).

Начало приема дабигатрана проводилось не менее чем через 12 часов после введения последней дозы нефракционированного гепарина. Доза дабигатрана рассчитывалась согласно инструкции по применению по уровню скорости клубочковой фильтрации. Так, в данном клиническом случае клиренс креатинина составил 61 мл/мин/1,73 м², что соответствует дозе дабигатрана 150 мг 2 раза в день, однако с учетом совместного применения дезагрегантов и антикоагулянтов, с учетом высокого риска кровотечений пациентке назначена дозировка 110 мг 2 раза в день в сочетании с клопидогрелом 75 мг в день.

В дальнейшем пациентка находилась в блоке интенсивной терапии, где проводились мониторинг и коррекция показателей гемодинамики, мониторинг ЭКГ. На вторые сутки больная отмечает появление ощущения ускоренного неритмичного сердцебиения. По ЭКГ был выявлен ритм фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма, частота для желудочков составила 134 в мин без снижения АД и ухудшения состояния. Проведено лечение: амиодарон 300 мг внутривенно инфузионно, без эффекта. Через 6 часов повторное внутривенное инфузионное введение амиодарона 300 мг. После достижения суммарной дозы амиодарона 600 мг восстановился синусовый ритм. На пятые сутки госпитализации вновь зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий с тахисистолией для желудочков с восстановлением синусового ритма медикаментозно (300 мг амиодарона). В дальнейшем нарушения ритма не рецидивировали. Пациентка осмотрена хирургом-аритмологом, рекомендовано проведение радиочастотной абляции (РЧА) в плановом порядке на 23.11.2018 г. В период ожидания процедуры рекомендован прием антиаритмической терапии (амиодарон 200 мг 1 раз в день).

Пациентка в удовлетворительном состоянии вы-

писана из стационара 24.07.2018 г. на этап реабилитации в отделение кардиологии и реабилитации, где продолжила прием назначенной терапии.

Рекомендации при выписке из стационара:

- Клопидогрель 75 мг 1 раз в день утром 12 месяцев
- Дабигатран 110 мг утром и вечером
- Рамиприл 5 мг 1 раз вечером
- Торасемид 10 мг утром
- Эплеренон 25 мг 1 раз в день
- Метопролола сукцинат 50 мг утром
- Амиодарон 200 мг 1 раз в день
- Аторвастатин 80 мг вечер
- Пантопразол 20 мг 1 раз в день 12 месяцев

Пациентке рекомендован прием двойной (не тройной) схемы антиромботической терапии (клопидогрел + дабигатран), такой подход основан на данных исследования RE-DUAL PCI для минимизации риска кровотечений. Кроме того, рекомендована регулярная (1 раз в 3 месяца оценка скорости клубочковой фильтрации).

Обсуждение

У пациентов с ОКС или перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) наличие ФП обостряет проблему подбора терапии, поскольку для профилактики инсульта и дальнейших коронарных событий предпочтительны антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. Поскольку результаты рандомизированных клинических исследований отсутствуют, принципы ведения таких пациентов остаются уделом экспертных заключений. Анализ субпопуляции пациентов, участвующих в исследовании CRUSADE и получавших варфарин во время госпитализации, продемонстрировал, что текущие врачебные практики могут варьировать относительно предполагаемой оптимальной антиромботической стратегии на момент выписки из больницы [7].

Данный клинический случай является классическим проявлением инфаркта миокарда второго типа у пациентки с длительно существующей фибрилляцией предсердий [8]. Наиболее вероятный механизм развития инфаркта миокарда – тромбоэмболический. Подтверждением этому является факт развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и отсутствие признаков гемодинамически значимого поражения коронарных артерий при проведении коронароангиографии после эффективного тромболизиса.

Обсуждая этот клинический пример, следует остановиться на следующих вопросах: как часто сочетается острый коронарный синдром и фибрилляцией предсердий; какие механизмы связывают эти состояния; существуют ли эффективные методы профилактики развития инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий и, наконец, как выбрать алгоритм вторичной профилактики у пациентов

с фибрилляцией предсердий и перенесенным инфарктом миокарда?

Прежде всего, следует отметить тесную связь между фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом. Эти два состояния связывают факторы «атеросклеротического» риска – возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, ожирение. Кроме того, как сама ФП [9], так и атеросклеротические факторы риска [10] связаны с системными признаками воспаления, создающего протромботическое состояние и способствующее развитию ИМ. Однако даже при отсутствии у пациентов с ФП сопутствующих проявлений ишемической болезни сердца риск развития острого ИМ у пациентов с ФП в 2 раза превышает таковой по сравнению с пациентами без ФП [11].

По данным наблюдательных исследований, ежегодная частота инфаркта миокарда у пациентов с ФП составляет от 0,4 до 2,5% в год [10]. При этом у четверти пациентов с ФП в анамнезе имел место инфаркт миокарда [12]. Существуют данные и о том, что частота развития инфаркта миокарда среди пациентов с ФП выше у женщин [13]. Кроме того, острый коронарный синдром у такого рода пациентов может быть первым клиническим проявлением ИБС.

Наличие ФП повышает вероятность развития инфаркта миокарда не только первого типа, но и второго типа. Известно, что основным механизмом развития ИМ второго типа является несоответствие потребности миокарда и возможностей кровоснабжения при отсутствии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий и/или тромботического компонента как причины ИМ. Так, эпизоды ФП с высокой частотой сокращения для желудочков могут обуславливать развитие дисбаланса между потребностью миокарда и возможностью кровоснабжения, что, чаще всего ассоциируется с развитием ИМ без подъема ST [14]. Другая причина развития ИМ у пациента с ФП (чаще ИМ с подъемом сегмента ST) – тромбоэмболизм. Доказано, что тромбоэмболические осложнения при различных формах ФП возможны не только в цереброваскулярные, но и в коронарные сосуды [10]. У обсуждаемой пациентки ИМ развился при отсутствии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. По-видимому, причиной развития ИМ явился тромбоэмболический синдром на фоне ФП. Фактором, предрасполагающим к такому событию, явилось отсутствие применения антикоагулянтов. Далее проведенный тромболизис стрептокиназой сопровождался эффектом разрешения тромботической окклюзии и восстановлением проходимости коронарной артерии.

С позиции первичной профилактики ИМ у пациента с ФП без проявлений атеросклероза рекомендованы оральные антикоагулянты [11, 15]. Доказано, что назначение варфарина с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП

эффективно снижает риск развития как инсульта, так и ИМ при условии достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) в 70% определений [16]. При этом варфарин оказался значительно эффективнее в профилактике эмболических осложнений, чем ацетилсалициловая кислота. Применение же варфарина вместе с ацетилсалициловой кислотой ассоциировалось с высоким риском развития кровотечений.

Использование прямых оральных антикоагулянтов (так называемых «новых», дабигатрана, ривараксабана, апиксабана и эдоксабана) для профилактики тромбоэмболических осложнений является, как минимум, сопоставимым по эффективности варфарину, но более безопасным видом лечения. В отличие от варфарина эти препараты имеют быстрое начало действия и относительно широкий терапевтический диапазон, кроме того, не требуют регулярного мониторинга показателей гемостаза и имеют низкий потенциал для взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными средствами [17].

Антикоагулянты являются важной составляющей и вторичной профилактики у пациентов с ОКС и ФП. У такого рода пациентов остается высокий риск тромбоэмболических событий несмотря на использование антитромбоцитарной терапии.

В обсуждаемом клиническом случае в качестве ПОАК выбран дабигатран (Прадакса) в дозе 110 мг 2 раза в сутки, имеющий показания у пациентов с ОКС и ФП. Эффективность и безопасность дабигатрана у пациентов с ОКС, получающих аспирин и клопидогрель, была показана в исследовании II фазы (RE-DEEM) [18]. В данном исследовании оценивали безопасность и показатели эффективности дабигатрана этексилата – нового перорального прямого ингибитора тромбина, назначаемого в дополнение к двойной антиагрегатной терапии ДААТ (АСК плюс клопидогрель). В указанном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с повышением дозы, в котором участвовал 1861 пациент, практически все пациенты (99,2%) получали на исходном уровне ДААТ терапию (АСК с клопидогрелем либо тиклопидином). Первичная конечная точка представляла сочетание больших или клинически значимых минимальных кровотечений за 6-месячный период лечения. Применение дабигатрана этексилата в дополнение к ДААТ было связано с повышением частоты эпизодов кровотечений в зависимости от дозы у пациентов, недавно перенесших ИМ. Кроме того, дабигатрана этексилат 110 мг 2 р/сут и дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут оказались дозами с наиболее низкой частотой вторичных ишемических исходов по сравнению с более низкими исследованными дозами (50 мг 2 р/сут; 75 мг 2 р/сут) и плацебо.

Поскольку в ближайшие годы новые ПОАК, возможно, заменят антагонисты витамина К (АВК)

у некоторых пациентов с ФП, врачи-клиницисты вскоре смогут воспользоваться новыми возможностями лечения, не изученными в клинических исследованиях с ЧКВ. Субанализ исследования RE-LY, в котором основное внимание уделялось пациентам, получающим сопутствующую антиагрегантную терапию, продемонстрировал не меньшую эффективность дабигатрана этексилата в дозе 110 мг два раза в сутки (2 р/сут) по сравнению с варфарином для уменьшения частоты развития инсульта и системной эмболии (СЭ) независимо от того, получали пациенты антиагрегантную терапию или нет [19]. Частота обширных кровотечений была ниже в обеих подгруппах дабигатрана этексилата 110 мг 2 р/сут по сравнению с группой варфарина у пациентов, получавших и не получавших антиагреганты. Результаты этого же субанализа продемонстрировали, что дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут снижал частоту первичного исхода в виде инсульта и СЭ по сравнению с варфарином. Таким образом, дабигатрана этексилат мог бы стать привлекательной альтернативой варфарину (в составе тройной терапии), особенно в сниженной дозе, при использовании которой снижается частота кровотечений без утраты эффективности.

В дальнейшем необходимо получить данные проспективных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения схем тройной терапии или ДААТ с дабигатрана этексилатом и другими ПОАК у пациентов, перенесших ОКС.

В этой связи крайне перспективными для реальной клинической практики являются результаты международного клинического исследования REDUAL PCI (рандомизированная оценка двойной терапии с помощью стратегии назначения дабигатрана против варфарина у пациентов с неклапанной ФП и ЧКВ), в котором в качестве альтернативы классическому подходу по назначению «тройной» терапии (АСК+второй дезагрегант+ пероральный антикоагулянт) на 1 или 6 месяцев в зависимости от риска кровотечений у пациентов с ФП и ЧКВ назначались схемы «двойной» терапии (клопидогрел + дабигатран 110 мг 2 раза в день или дабигатран 150 мг 2 раза в день) [19-21]. Любой из видов «двойной» схемы сопровождался значимым снижением частоты кровотечений по сравнению с назначением «тройной» схемы. Таким образом, в настоящее время опция с применением со старта лечения двойной антитромботической терапии введена в рекомендации для пациентов с высоким риском кровотечений. Следует отметить, что единственный препарат из всех ПОАК – дабигатран характеризовался изученностью сниженной дозировки (110 мг 2 раза в день) по эффективности и безопасности в протоколе основного исследования в сравнении с варфарином и с основной дозировкой 150 мг 2 раза в день (RE-LY).

Необходимо понимать, что выявленный высокий риск геморрагических осложнений перед стар-

том антикоагулянтной терапии не является ограничением для ее инициации с помощью ПОАК, однако необходимо максимально его минимизировать за счет модификации всех возможных факторов. В частности, у пациентки из представленного клинического случая сам факт развития инфаркта миокарда и назначение с целью антигипертензивной терапии рамиприла позволили купировать эпизоды ранее регистрируемой транзиторной гипертензии > 180 мм рт.ст.; при назначении «двойной» схемы было сведено до нуля время совместного приема двух дезагрегантов и антикоагулянта; пациентке был назначен пероральный антикоагулянт в минимальной дозировке, доказавшей в клиническом исследовании свою эффективность в отношении профилактики системных эмболических осложнений; дополнительно пациентке на 12 месяцев были назначены ингибиторы протонной помпы (на весь период совместного приема дезагрегантов и антикоагулянтов для профилактики желудочно-кишечных кровотечений); при проведении КАГ был использован радиальный доступ для минимизации риска постпункционных гематом.

Кроме того, приоритет выбора дабигатрана в данном клиническом случае обусловлен наличием только у этого антикоагулянта единственного специфического антагониста, устраняющего эффект препарата и доказавшего свою эффективность в международном клиническом исследовании – ида-руцизумаба (Праксбайнд). Он показан пациентам, получающим лечение дабигатраном в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов последнего, а именно: при экстренном хирургическом вмешательстве или неотложной процедуре, а также при жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении.

Дискуссии может вызвать выбор сниженной дозировки дабигатрана 110 мг 2 раза в день для профилактики риска ишемического инсульта, ведь единственный препарат из ПОАК, показавший большую, чем у варфарина, эффективность в отношении профилактики ишемического инсульта был дабигатран в исследовании RE-LY, но только в дозировке 150 мг 2 раза в день. В данном случае у врачей «победили» опасения по поводу высокого риска кровотечений, хотя он и был в достаточной степени модифицирован. Тем не менее, следует подчеркнуть, что через год после перенесенного ИМ доза дабигатрана может быть увеличена до 150 мг 2 раза в день при отсутствии на фоне терапии высокого риска кровотечений. Необходимо помнить и о том, что предложенный алгоритм использования антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом является доказанным у пациентов исключительно с ИМ 1 типа. Учитывая отсутствие у пациентки гемодинамически значимого поражения коронарных артерий, вызывает

сомнение необходимость использования аспирина и клопидогреля в качестве вторичной профилактики. В данном клиническом случае возможно использование терапии ПОАК в виде монотерапии даже в более ранние сроки. Более того, переход на ПОАК в качестве монотерапии можно было обсуждать сразу после представления результатов коронарографии, продемонстрировавшей отсутствие гемодинамически значимого атеросклероза. Для полного исключения атеротромботического компонента текущего ИМ было необходимо проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) коронарных артерий пациентки, чего по техническим причинам не было выполнено в индексную госпитализацию. Тем не менее, проведение ВСУЗИ не исключено и в течение 12 месяцев после ИМ для дополнительного обоснования укорочения времени приема «двойной» антитромботической терапии.

Заключение

За последние годы произошла переоценка возможности использования прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ОКС в сочетании с ФП для снижения риска тромбоэмболических

осложнений. По результатам проведенных исследований определен высокий профиль эффективности и безопасности для всех ПОАК по сравнению с варфарином. Представленный для обсуждения клинический случай демонстрирует применение дабигатрана в составе «двойной» антитромботической терапии у пожилой пациентки с инфарктом миокарда 2 типа с пароксизмальной формой ФП и высоким риском кровотечений. Представленный подход является доказанным по результатам проведения рандомизированных клинических исследований и может быть транслирован в широкую клиническую практику.

Конфликт интересов

Печерина Т.Б. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Злыднева В.О. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Кашталап В.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Барбараш О.Л. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-кардиолог приемного отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Злыднева Валерия Олеговна, ординатор по специальности «кардиология» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация;

Ольга Леонидовна Барбараш, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Author Information Form

Pecherina Tamara B., PhD, senior researcher at the Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, cardiologist at the Emergency Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Zlydneva Valeriya O., cardiology fellow at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Kashtalap Vasily V., MD, PhD, Head of Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ПТБ – анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЗВО – сбор первичных данных, получение данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КВВ – научное редактирование, вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

БОЛ – научное консультирование, вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Authors Contribution Statement

PTB – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

ZVO – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

KVV – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

BOL – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86: 516–521.
2. Dai Y., Yang J., Gao Z., et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: analysis of the china acute myocardial infarction (CAMI) registry on behalf of the CAMI Registry study group. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17:2. doi: 10.1186/s12872-016-0442-9.
3. Mallidi J.R., Lotfi A.S. Management of STEMI in Patients on NOACs and Undergoing Primary PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2015; Oct 22. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/10/22/10/43/management-of-stemi-in-patients-on-noacs-and-undergoing-primary-pci> (accessed 22.10.2015).
4. He W., Chu Y. Atrial fibrillation as a prognostic indicator of myocardial infarction and cardiovascular death: a systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports*. 2017; 7:3360. doi:10.1038/s41598-017-03653-5.
5. Loffredo L., Perri L., Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol*. 2015; 178:8-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.124.
6. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 7–86.
7. Wang T.Y., Robinson L.A., Ou F.-S., Roe M.T., Ohman E.M., Gibler W.B., Smith S.-C. Jr., Peterson E.D., Becker R.C. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: Physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008;155: 361-368. doi: 10.1016/j.ahj.2007.09.003
8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D. A., White H. D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
9. O'Sullivan C.J., Sprenger M., Tueller D., Eberli F.R. Coronary thromboembolic acute myocardial infarction due to paroxysmal atrial fibrillation occurring after non-cardiac surgery. *BMJ Case Rep*. 2015 Mar 26;2015. pii: bcr2014208329. doi: 10.1136/bcr-2014-208329
10. Violi F., Soliman E.Z., 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.
11. Lee C.J., Gerds T.A., Carlson N., Bonde A.N., Gislason G.H., Lamberts M. et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(1): 17-26. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.036.
12. Stamboul K., Fauchier L., Gudjoncik A., Buffet P., Garnier F., Lorgis L., Beer J.C., Touzery C., Cottin Y. New insights into symptomatic or silent atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015. 108; 598-605. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.009
13. Soliman E.Z., Safford M.M., Munter P., Khodneva Y., Dawood F.Z., Zakai N.A. et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 107-114. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912
14. Sandoval Y., Smith S.W., Yhordsen S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2079-2087. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.541
15. Moon J.Y., Nagaraju D., Franchi F., Rollini F., Angiolillo D.J. The role of oral anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(12): 353–366. doi:10.1177/2040620717733691.
16. Pastori D., Pignatelli P., Saliola M., Carnevale R., Vicario T., Del Ben M. et al. Inadequate anticoagulation by vitamin K antagonists is associated with major adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 513-516. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.054
17. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B., Khder Y., Roberts J., Siegbahn A., Tijssen J.G., Van de Werf F., Wallentin L. Dabigatran versus placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2781-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113.
18. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M. et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013; 127: 634-640 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
19. Oldgren J., Steg P.G., Hohnloser S.H., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial: Dual antithrombotic therapy with dabigatran in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *AHA Scientific Sessions 2017*, Anaheim, California, Late-breaking session, Oral presentation on Nov 14, LBS.05.
20. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. RE-DUAL PCI: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Atrial Fibrillation. *ESC Congress*, Barcelona, 2017, Abstract 1920.
21. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377:1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

REFERENCES

1. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86: 516–521.
2. Dai Y., Yang J., Gao Z., et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: analysis of the china acute myocardial infarction (CAMI) registry on behalf of the CAMI Registry study group. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17:2. doi: 10.1186/s12872-016-0442-9.
3. Mallidi J.R., Lotfi A.S. Management of STEMI in Patients on NOACs and Undergoing Primary PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2015; Oct 22. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/10/22/10/43/management-of-stemi-in-patients-on-noacs-and-undergoing-primary-pci> (accessed 22.10.2015).
4. He W., Chu Y. Atrial fibrillation as a prognostic indicator of myocardial infarction and cardiovascular death: a systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports*. 2017; 7:3360. doi:10.1038/s41598-017-03653-5.
5. Loffredo L., Perri L., Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol*. 2015; 178:8-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.124.
6. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russ J Cardiol* 2017, 7 (147): 7–86 (in Russian) <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>.
7. Wang T.Y., Robinson L.A., Ou F-S., Roe M.T., Ohman E.M., Gibler W.B., Smith S.-C. Jr., Peterson E.D., Becker R.C. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: Physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008;155: 361-368. doi: 10.1016/j.ahj.2007.09.003
8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H. D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
9. O'Sullivan C.J., Sprenger M., Tueller D., Eberli F.R. Coronary thromboembolic acute myocardial infarction due to paroxysmal atrial fibrillation occurring after non-cardiac surgery. *BMJ Case Rep*. 2015 Mar 26;2015. pii: bcr2014208329. doi: 10.1136/bcr-2014-208329
10. Violi F., Soliman E.Z., 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.
11. Lee C.J., Gerds T.A., Carlson N., Bonde A.N., Gislason G.H., Lamberts M. et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(1): 17-26. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.036.
12. Stamboul K., Fauchier L., Gudjoncik A., Buffet P., Garnier F., Lorgis L., Beer J.C., Touzery C., Cottin Y. New insights into symptomatic or silent atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015. 108; 598-605. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.009
13. Soliman E.Z., Safford M.M., Munter P., Khodneva Y., Dawood F.Z., Zakai N.A. et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 107-114. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912
14. Sandoval Y., Smith S.W., Yhordsen S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2079-2087. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.541
15. Moon J.Y., Nagaraju D., Franchi F., Rollini F., Angiolillo D.J. The role of oral anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(12): 353–366. doi:10.1177/2040620717733691.
16. Pastori D., Pignatelli P., Saliola M., Carnevale R., Vicario T., Del Ben M. et al. Inadequate anticoagulation by vitamin K antagonists is associated with major adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 513-516. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.054
17. Oldgren J, Budaj A, Granger C.B., Khder Y., Roberts J., Siegbahn A., Tijssen J.G., Van de Werf F., Wallentin L. Dabigatran versus placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2781-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113.
18. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M. et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013; 127: 634-640 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
19. Oldgren J., Steg P.G., Hohnloser S.H., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial: Dual antithrombotic therapy with dabigatran in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *AHA Scientific Sessions 2017, Anaheim, California, Late-breaking session, Oral presentation on Nov 14, LBS.05.*
20. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. RE-DUAL PCI: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Atrial Fibrillation. *ESC Congress, Barcelona, 2017, Abstract 1920.*
21. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377:1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

Для цитирования: Т.Б. Печерина, В.О. Злыднева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш. Пациент с инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий и высоким геморрагическим риском: обоснованный выбор антикоагулянта для эффективной профилактики ишемических событий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 135-145. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-135-145

To cite: T.B. Pecherina, V.O. Zlydneva, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash. Patient with myocardial infarction, atrial fibrillation and high risk for hemorrhage: reasonable choice of anticoagulant for effective prevention of ischemic events. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 135-145. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-135-145