



Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству

О.Л. Барбараш^{1,2}, В.В. Кашталап¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, г. Кемерово

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ действующих американских и европейских рекомендательных документов и представить современные подходы к назначению антитромботических препаратов больным с фибрилляцией предсердий, подвергающимся чрескожному коронарному вмешательству.

Основные положения. Приведены основные результаты международных клинических исследований, посвященных сравнительной оценке безопасности и эффективности тройной и двойной антитромботической терапии (АТТ). Обозначены актуальные клинические позиции, вызывающие наибольшее количество вопросов у практикующих специалистов, касающиеся применения и последующей отмены ацетилсалициловой кислоты (АСК), использования клопидогрела и «новых» антиагрегантов в схемах двойной и тройной АТТ.

Заключение. Рационально использование возможностей как тройной (оральный антикоагулянт (ОАК) + клопидогрел + АСК), так и двойной АТТ (ОАК + ингибитор P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов). При этом время применения тройной терапии должно быть максимально сокращено, во всех рекомендациях предпочтение отдается двойной терапии, а в ряде согласительных документов она является вариантом выбора у большинства пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, антикоагулянты, антиагреганты.

Вклад авторов: Барбараш О.Л. — создание общей концепции статьи, написание и окончательная редакция текста статьи; Кашталап В.В. — сравнительный аналитический обзор действующих американских и европейских клинических рекомендаций.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 6–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13



Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention

O.L. Barbarash^{1,2}, V.V. Kashtalap¹

¹ Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems; 6 Sosnovyi Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002

² Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22A Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650056

ABSTRACT

Objective of the Review: to analyse current American and European recommendations and to present modern approaches to prescription of antithrombotic medicines to patients with atrial fibrillation during percutaneous coronary interventions.

Key Points. Key results of international clinical studies to compare safety and efficiency of triple and double antithrombotic therapy (ATT) are presented. Addressed are the current clinical opinions triggering questions asked by practitioners as regards prescription and later withdrawal of acetylsalicylic acid (ASA), use of Clopidogrel and novel antiaggregants in double and triple ATT.

Conclusion. Rational use of both triple (oral anticoagulant (OAC) + Clopidogrel + ASA) and double ATT (OAC+ P₂Y₁₂ platelet receptor inhibitor). The triple therapy duration should be reduced as much as possible; all recommendations give preference to double therapy, and in a number of consensus papers, double therapy is a therapy of choice for the majority of patients.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic heart disease, percutaneous coronary interventions, anticoagulants, antiaggregants.

Contributions: Barbarash, O.L. — general concept, text preparation and final review; Kashtalap, V.V. — analytical comparison of the current American and European clinical recommendations.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 6–13. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13

Барбараш Ольга Леонидовна (автор для переписки) — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор НИИ КПССЗ; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5373-7620. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>. E-mail: olb61@mail.ru
Кашталап Василий Васильевич — д. м. н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8816-7409. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>. E-mail: v_kash@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) — распространенное в популяции нежизнеугрожающее нарушение ритма, особую сложность для практикующих врачей ФП вызывает при ее сочетании с ИБС и при выполнении у этих пациентов эндоваскулярных коронарных вмешательств.

В данной статье проведено сравнение действующих американских и европейских рекомендательных документов и представлен обзор современных подходов к назначению антитромботических препаратов больным с ФП, подвергающимся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Пациент, подвергающийся ЧКВ, нередко имеет показания для длительной антикоагулянтной терапии. Самая распространенная причина этого — ФП [1, 2]. Доказано, что частота сочетания различных форм ИБС с ФП значительно увеличивается с возрастом [3, 4]. В целом указываемая в исследованиях распространенность ИБС у больных с ФП может варьировать от 17% до 50% [5, 6], а у пациентов старческого возраста — до 82%.

ЧКВ для лиц с ИБС — часто используемый метод реваскуляризации миокарда как при стабильной, так и при острых формах заболевания [7, 8]. В среднем у 21% пациентов с ИБС выявляется ФП; до 15% больных ФП подвергаются ЧКВ с применением стентов [9].

Вместе с тем результаты коронарных вмешательств у пациентов с ФП хуже, чем у больных без ФП. В американском регистре ЧКВ (2002–2011), где анализировались показатели летальных исходов у более 3 млн пациентов, определено, что смертность больных с ФП в 2 раза выше, чем пациентов без данной аритмии [10]. Одним из объяснений этому феномену может быть более высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности у лиц с ФП [11, 12].

У больных ФП высок риск развития тромбоемболических осложнений (ТЭО), в т. ч. эмболического инсульта. Вероятность ТЭО возрастает пропорционально увеличению тяжести сердечно-сосудистой и соматической коморбидности. Так, в реальной клинической практике у большинства пациентов с ФП определяется высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, являющийся отражением их соматической коморбидности (до 86,1% пациентов в наблюдательной программе GLORIA-AF; 96,3% пациентов регистра РЕКУР-ФП) [11, 13].

Высокий риск ТЭО, прежде всего эмболического инсульта, у пациентов с ФП обуславливает потребность в неопределенно долгом (пожизненном) назначении оральных антикоагулянтов (ОАК) с целью первичной профилактики ТЭО при ФП.

С другой стороны, факт проведения ЧКВ диктует необходимость двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), состоящей из ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, с целью профилактики тромбоза стента. Такую терапию пациент вынужден получать в течение 1–12 месяцев после проведения ЧКВ (в зависимости от риска кровотечений и экстренности выполнения ЧКВ), а после окончания приема ДАТ к 12-му месяцу — даже до 36 месяцев в зависимости от клинической ситуации, а также с учетом соотношения риска ишемических и геморрагических событий [14].

У пациентов с ОКС без ФП вместе с АСК в составе ДАТ обычно используют «новые» дезагреганты (празугрел, тикагрелор) или, если их невозможно назначить в силу тех или иных причин, клопидогрел. При стабильной ИБС у большинства пациентов используется клопидогрел [15].

Следует отметить, что попытки снизить риск ТЭО при ФП с помощью только монотерапии АСК или ДАТ (АСК + клопидогрел) и заменить ими ОАК для профилактики ТЭО

не увенчались успехом [16–18]. И применение только одних ОАК для снижения риска коронарных атеротромботических осложнений, в том числе тромбоза стентов, у пациентов с ОКС и/или при стентировании коронарных артерий на фоне хронической ИБС считается недостаточным. По-видимому, это связано с патофизиологическими различиями механизмов образования тромба внутри коронарных артерий и в полостях сердца при ФП [19, 20].

Турбулентность и замедление локального кровотока, а также активация различных факторов свертывания крови играют определяющую роль в тромбообразовании при ФП, в то время как при образовании тромба внутри коронарного стента решающее значение имеют повреждение эндотелия и активация тромбоцитов. Это постулирует необходимость применения различных классов лекарственных препаратов для снижения риска ТЭО при ФП и риска тромбоза стента.

Поэтому пациенту с ФП, который подвергается ЧКВ, необходима тройная антитромботическая терапия (АТТ) — сочетание ОАК с дезагрегантами. Однако тройная АТТ, особенно при длительном использовании, очень серьезно увеличивает риск массивных, в том числе жизнеугрожающих, кровотечений [21].

Имеются убедительные данные ряда исследований, показавшие значительный рост риска кровотечений на фоне увеличения агрессивности АТТ [22, 23]. Более того, в последние годы появились доказательства того, что эффекты массивных кровотечений сопоставимы с последствиями ишемических событий по степени влияния на показатели общей смертности пациентов [24–26].

Вследствие этого доказанное повышение риска кровотечений на фоне тройной АТТ явилось причиной поиска оптимальных схем медикаментозной терапии для управления риском тромботических осложнений, а также повышения геморрагической безопасности АТТ. Важным шагом к обеспечению большей безопасности АТТ стало внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов — прямых ОАК (ПОАК), не антагонистов витамина К: аписабана, дабигатрана, ривароксабана, эдоксабана [27]. Еще один способ повысить безопасность АТТ — сокращение времени приема тройной АТТ за счет отмены в ближайшем периоде после ЧКВ одного из компонентов ДАТ — АСК [27].

Данные клинических исследований, сравнивающих эффективность и безопасность двойной и тройной АТТ, а также их продолжительность, использованы для формирования действующих клинических рекомендаций, касающихся ведения пациентов с ФП, включая обновленные рекомендации по ФП American Heart Association/American College of Cardiology (2019) [28], европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда [29] и консенсус European Society of Cardiology по ДАТ [15].

Какие же важные вопросы необходимо решить практикующему врачу для оптимального выбора максимально эффективной и безопасной АТТ у больных с ФП, которым проведена ЧКВ?

Во-первых, следует оценить необходимость приема антикоагулянтных препаратов для профилактики ТЭО у пациентов с ФП. Напомним, что необходимость длительного приема ОАК определяется исходным риском в баллах шкалы CHA₂DS₂-VASc [28]. Абсолютным показанием для применения ОАК является наличие у мужчин 2 и более баллов, а у женщин — 3 и более баллов шкалы CHA₂DS₂-VASc [29]. Проявления ИБС у пациента с ФП — фактор риска ТЭО, они учитываются в шкале как 1 балл [30]. Мужчина с ИБС характеризуется одним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc,

а женщина — двумя баллами (ИБС + вклад гендерного фактора). С учетом других возможных факторов риска ТЭО вне зависимости от пола выполнение у больного с ФП ЧКВ является поводом для неопределенно долгого приема ОАК.

При этом американские специалисты достаточно категоричны при формулировке назначения ОАК мужчинам с одним баллом и женщинам с двумя баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc — «прием ОАК может быть рассмотрен» [28]. Европейские эксперты в рекомендациях по ФП 2016 г. обозначают эту позицию как «следует рассмотреть индивидуально с учетом характеристик и предпочтений» [30].

Итак, проявления ИБС и высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности (АГ, ХСН, СД) [11–13] определяют необходимость назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, подвергаемым ЧКВ, практически в 100% случаев. Это подтверждают и результаты российских исследований. Так, в работе Е.Н. Кривошеевой и соавт. показано, что медиана совокупности баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов с ФП и ЧКВ составила 5, при этом у всех больных имели место абсолютные показания для применения ОАК [31].

Второй вопрос состоит в выборе конкретного лекарственного препарата из группы ОАК для АТТ. Внедрение в клиническую практику ПОАК стало настоящим прорывом в лечении пациентов, которым требуется длительная антикоагулянтная терапия. Ряд крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований доказал по меньшей мере сопоставимую эффективность ПОАК и варфарина в профилактике ТЭО, а также более высокую безопасность ПОАК в отношении тяжелых геморрагических осложнений у больных ФП, чем у варфарина [32–35].

Метаанализ клинических исследований, ставивших своей целью сравнить эффективность и безопасность использования антагонистов витамина К (АВК) и ПОАК у больных ФП (всего 12 исследований, включающих 17 011 пациентов), показал значительное снижение риска больших кровотечений (ОШ = 0,76; 95%-ный ДИ: 0,62–0,93) и геморрагического инсульта (ОШ = 0,48; 95%-ный ДИ: 0,40–0,57), а также общей смертности (ОШ = 0,86; 95%-ный ДИ: 0,82–0,91) на фоне приема ПОАК по сравнению с таковым при приеме АВК [36]. Более низкая частота больших кровотечений при использовании ПОАК, чем при применении АВК, рассматривается как один из механизмов уменьшения смертности при назначении препаратов данной группы [37].

Приведенные факты послужили основой современных американских и европейских рекомендаций [28, 29]: «При отсутствии противопоказаний ПОАК следует предпочесть назначению АВК из-за более низкого риска кровотечений», что ранее было определено как класс-эффект всей группы ПОАК [38].

Для каждого из применяемых в настоящее время ПОАК в последние годы проведены исследования, доказавшие целесообразность назначения ПОАК пациентам с ФП, подвергаемым ЧКВ. Крупные клинические протоколы PIONEER-AF PCI [39] и RE-DUAL PCI [40] представили явные преимущества сочетания ПОАК с антиагрегантами (ривароксабана, дабигатрана) перед с АВК с антиагрегантами [41]. В крупном клиническом исследовании AUGUSTUS [42] подтверждена более высокая безопасность аликсабана, чем варфарина, которая определяется меньшей частотой больших кровотечений у пациентов с ИБС и ФП.

С другой стороны, в исследовании ENTRUST-AF PCI с эдоксабаном не найдено его геморрагическое преимущество перед варфарином для больных с ФП после ЧКВ: тенденция к меньшей частоте кровотечений всех видов выявлялась

только к 90-му дню приема АТТ и не достигла статистической значимости [43].

Следует отметить, что использование АВК в составе тройной АТТ всегда более проблемно с практической точки зрения, поскольку требует тщательной титрации препарата для достижения целевого МНО (для примера, достаточно сложно добиться нахождения МНО в интервале 2,0–2,5) [44]. В протоколе AUGUSTUS МНО было ниже 2,0 всего 23% времени [42].

Таким образом, если пациент с ФП и выявленными проявлениями ИБС (ОКС и/или проведение ЧКВ) уже принимает АВК, то вполне понятным и обоснованным будет его перевод на ПОАК с целью снижения риска геморрагических осложнений при сочетанном приеме с антиагрегантами. АВК сохраняют свою монополию в качестве ОАК у пациентов с ФП на фоне клапанных пороков (в частности, среднего и тяжелого митрального стеноза и/или протезирования механическими протезами клапанов сердца).

Использование АВК рассматривается и у больных с ФП и терминальной стадией почечной недостаточности.

Тем не менее в настоящее время американская регуляторная администрация медикаментозного и пищевого рынков Food and Drug Administration допускает применение ПОАК (в частности, аликсабана и ривароксабана) у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе [45].

Следующий важный вопрос касается продолжительности тройной АТТ. Обсуждая этот вопрос, следует помнить, что риск ТЭО у пациентов с ФП растет со временем. Хорошо известно утверждение о том, что «ФП порождает ФП». ФП является отражением прогрессирования структурно-функционального ремоделирования сердца [46]. Это предопределяет сохранение условий для нарушений ритма и формирования локального тромбоза [47]. Иллюстрацией являются результаты тайваньского когортного исследования [48], продемонстрировавшего увеличение в течение 3,5 года балла по шкале CHA₂DS₂-VASc при наблюдении за 14 600 пациентами с впервые выявленной ФП. Показано, что у 90% больных появляется дополнительный фактор риска до развития ишемического инсульта. Исходно при включении в исследование все эти пациенты были с ФП и количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 0 для мужчин и 1 для женщин (без показаний для ОАК). Усиление с течением времени риска системных тромбозов, включая инсульт, постулирует абсолютную необходимость регулярной переоценки баланса ишемических и геморрагических рисков (включая оценку функции почек с помощью клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации) у больных ФП, которые уже находятся на терапии ОАК или у кого таковая только обсуждается.

С другой стороны, у пациентов с ФП, в отличие от риска ТЭО, риск развития тромбоза стента в коронарных артериях при ИБС с течением времени снижается. Это справедливо при использовании стентов с лекарственным покрытием (DES) 2-го и 3-го поколений. Риск тромбоза стента максимален в течение первой недели после процедуры ЧКВ, затем он снижается в течение последующих месяцев [49].

Данный факт подтверждают результаты реальной клинической практики. В шведском регистре ангиографических исследований и лечебных вмешательств из 882 случаев тромбоза стентов при выполнении 73 798 их имплантаций при ЧКВ 49% развились в течение первых 30 дней после процедуры [50].

Похожие данные приводят исследователи из Дании [51]. Указанные различия в риске развития ТЭО, связанных с ФП и тромбозом стента, дают возможность регулировать временные отрезки использования тройной (двойной) АТТ.

Действительно, в раннем периоде после проведения стентировочной процедуры на коронарных артериях тромботический риск является максимальным, что требует применения более агрессивной АТТ. Когда же риск ишемических событий снижается, необходимо уменьшить («деэскалировать») интенсивность АТТ, обеспечивая большую ее безопасность.

Продолжительность применения тройной АТТ может быть минимальной (в период до завершения эффективного ЧКВ) или более продолжительной (6 месяцев) в зависимости от конкретной клинической ситуации.

В американских рекомендациях по ФП 2019 г. [28] и европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 г. [29], которые вышли в свет до завершения клинического исследования AUGUSTUS, позиционируется возможность использования двойной АТТ в качестве альтернативы тройной АТТ для снижения геморрагического риска (класс рекомендаций IIa). Однако в европейских рекомендациях такой подход определен только для пациентов с исходно высоким риском кровотечений [29].

Американские практикующие врачи по факту используют в основном двойную АТТ (клопидогрел + ОАК) [28]; АСК применяется только в перипроцедурный период и в течение непродолжительного времени нахождения пациента в стационаре. Обоснованием подхода к рутинному использованию двойной в ущерб тройной АТТ являются результаты клинических исследований, выявивших несомненное преимущество в отношении геморрагической безопасности двойной АТТ [39–43].

Постулат о безопасности ранней отмены АСК (еще до выписки пациента из стационара) основан на наблюдении, что максимальное число кровотечений развивается у паци-

ентов с ФП и ИБС в течение первого месяца приема АТТ, в том числе из-за периоперационных осложнений [52]. Высокая частота геморрагических осложнений при совместном с ОАК приеме ДАТ (с АСК) подтверждена и в других, более поздних исследованиях [53].

Однако американские рекомендации допускают назначение тройной АТТ в сроки до 1 месяца при высоком риске ишемических событий, связанных с атеросклерозом, и низким риске кровотечений [28].

Европейские рекомендации разрешают использование такого подхода (тройная АТТ в течение 1 месяца) лишь у пациентов с высоким риском геморрагических событий, который превышает ишемический риск. Всем остальным больным необходимо назначать тройную АТТ на 1 месяц по умолчанию или в течение более длительного времени (от 3 до 6 месяцев) в случае, если риск ишемических событий превышает риск кровотечений (класс рекомендаций IIa) [29].

Такие отличия объясняются различной степенью влияния на эти документы результатов широко известных в настоящее время клинических исследований PIONEER-AF PCI и RE-DUAL PCI. Американцы проявляют большую приверженность результатам данных трайлов. Вполне вероятно, что опубликованные и обсужденные результаты исследования AUGUSTUS также окажут влияние и на американских, и на европейских экспертов в отношении необходимой продолжительности тройной АТТ и на выбор основных категорий пациентов для уменьшения или увеличения продолжительности приема АТТ. В настоящее время американские и европейские эксперты в основном расходятся в продолжительности приема тройной АТТ (табл.).

Таблица / Table

Сравнение американского и европейского подходов к назначению антитромботической терапии при фибрилляции предсердий и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [2]
Comparison of the American and European approaches to prescription of antithrombotic therapy in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention (PCI) [2]

| Сроки назначения / When prescribed | American Heart Association/American College of Cardiology | | | European Society of Cardiology | | |
|------------------------------------|---|--|--|---|---|---|
| | невозможность оценки риска / risk assessment impossible | высокий ишемический риск или низкий геморрагический риск / high ischemic risk or low haemorrhagic risk | низкий ишемический риск или высокий геморрагический риск / low ischemic risk or high haemorrhagic risk | преобладает ишемический риск / ischemic risk prevailing | преобладает геморрагический риск / haemorrhagic risk prevailing | очень высокий геморрагический риск / extremely high haemorrhagic risk |
| После ЧКВ / After PCI | ТТ | ТТ | ТТ | ТТ | ТТ | ДТ / ДТ |
| 1 месяц / 1 month | ДТ / ДТ | ТТ | ДТ / ДТ | ТТ | ТТ | ДТ / ДТ |
| 3 месяца / 3 months | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ | ТТ или ДТ / ТТ or ДТ | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ |
| 6 месяцев / 6 months | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ | ТТ или ДТ / ТТ or ДТ | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ |
| 12 месяцев / 12 months | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ | ОАК или ДТ / OAC or ДТ | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ | ДТ / ДТ |
| Более 12 месяцев / 12 months+ | ОАК / OAC | ОАК / OAC | ОАК / OAC | ОАК / OAC | ОАК / OAC | ОАК / OAC |

Примечание: ТТ — тройная терапия (оральный антикоагулянт (ОАК) + двойная антитромбоцитарная терапия), ДТ — двойная терапия (ОАК + ингибитор P₂Y₁₂).

Note: ТТ — triple therapy (oral anticoagulant (OAC) + Clopidogrel + ASA), ДТ — double therapy (OAC+ P₂Y₁₂ inhibitor).

Следует отметить, что эти рекомендации относятся в основном к пациентам с ФП, принимающим ПОАК. Именно они рекомендованы как препараты выбора при сочетании ФП и ИБС. Эффект отмены АСК у пациентов, принимающих АВК, изучен лишь в небольшом и досрочно закончившемся исследовании WOEST, оценивавшим эффективность и безопасность тройной АТТ [52].

Вместе с тем нужно признать, что ни одно из имеющихся в настоящее время исследований не может дать ясного ответа на вопрос о сравнительной эффективности тройной и двойной АТТ в отношении профилактики ишемических событий. Эти события оценивались в качестве вторичной конечной точки во всех цитируемых выше работах (PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI).

Авторы метаанализа четырех рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность тройной и двойной АТТ у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, попытались преодолеть статистические ограничения каждого из исследований по оценке ишемических исходов [54]. Результаты такого сравнения не показали различий в частоте крупных кардиальных событий и других ишемических исходов, включая тромбозы стентов и инсульты, в группах двойной и тройной АТТ (10,4% и 10%, ОШ = 0,85; 95%-ный ДИ: 0,48–1,29). Но достаточно серьезным ограничением этого метаанализа были различия дизайнов включенных исследований, предполагающие разнообразие клинических характеристик пациентов, различные сроки отмены тройной АТТ.

В другом метаанализе показано, что тромбоз стента у пациентов на фоне назначения двойной АТТ (ПОАК + ингибитор P_2Y_{12} тромбоцитов) встречался чаще, чем при тройной АТТ, однако разница не достигла статистической значимости ($p = 0,06$) [55].

Но в более позднем метаанализе ($n = 11\,542$; включены исследования WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI) эти результаты не подтвердились и режим ПОАК + ингибитор P_2Y_{12} тромбоцитов был признан оптимальным с позиции соотношения эффективности и безопасности [23].

Действительно, цитируемые выше исследования существенно различаются по срокам отмены АСК. Следует признать, что ни в одном из исследований не было немедленной рандомизации после проведения ЧКВ для выбора стратегии сохранения или отмены АСК. Задержка рандомизации максимально до 3 дней после ЧКВ допускалась в исследовании PIONEER AF, до 5 дней после ЧКВ — в RE-DUAL PCI и ENTRUST AF-PCI. В исследовании же AUGUSTUS среднее время для рандомизации после выполнения ЧКВ составило 6 дней [39, 40, 42, 43].

Таким образом, данные о безопасности отмены АСК в этих испытаниях разнятся вследствие разнообразия временных промежутков такой отмены. Эти ограничения очень важны из-за меняющегося даже в течение первой недели после ЧКВ риска тромбоза стента. Следует отметить также, что в исследовании AUGUSTUS частота возникновения тромбоза стента в группе плацебо (без использования АСК) была максимальной по сравнению с другими группами — 0,9% [42].

Приведенные факты должны стать основой для индивидуализации подходов к выбору различных временных стратегий использования тройной и двойной АТТ, основанному на тщательном анализе баланса рисков ишемических и геморрагических событий.

Еще один вопрос, который необходимо обсудить: *какой именно антитромботический препарат необходимо отметить при переходе с тройной на двойную АТТ?* Оба научных

экспертных сообщества (американское и европейское) сходятся в том, что «пожертвовать» при переходе с тройной на двойную АТТ необходимо именно АСК, при этом оставив ингибитор P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов (чаще всего клопидогрел), поскольку после ЧКВ использование препаратов данной группы предотвращает тромбоз стента [56–59].

Кроме того, необходимо учитывать, что у некоторых пациентов наблюдается значительная вариабельность эффекта клопидогрела, обусловленная носительством определенных генетических факторов, отвечающих за метаболизм этого пролекарства [60]. Однако при прямом сравнении клопидогрела с АСК первый показал высокую эффективность в снижении риска тромботических осложнений и характеризовался благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечных кровотечений [61, 62]. Важно помнить, что в США традиционным считается использование «кардиологической» дозы — 325 мг.

Существует ли вопрос дозирования ПОАК в составе комбинированной тройной или двойной АТТ. Оба научных кардиологических сообщества рекомендуют применять в составе тройной и двойной АТТ дозы, доказавшие свою эффективность в профилактике ТЭО при ФП. Снижение дозировок ПОАК осуществляется по показаниям (чаще всего из-за наличия почечной дисфункции различного генеза, пожилого возраста пациента и низкой массы тела).

Для дабигатрана американские эксперты признают только дозу 150 мг 2 раза в день (IIa B), поскольку доза 110 мг в США не зарегистрирована [28].

Европейские эксперты [29] предлагают дозу дабигатрана 110 мг 2 раза в день в составе тройной терапии (IIa C), 150 мг 2 раза в день — в составе двойной терапии (класс рекомендации IIb, уровень доказательности B) у пациентов с высоким риском ТЭО.

При использовании ривароксабана оптимальной считается доза 15 мг [29] 1 раз в день (но не 20 мг, которая была эффективна для профилактики ТЭО при ФП в исследовании ROCKET AF). Это обусловлено результатами исследования PIONEER-AF PCI (IIa B в американских рекомендациях 2019 г.; IIb B в европейских рекомендациях 2018 г.).

После отмены ингибитора P_2Y_{12} необходимо продолжать прием ПОАК в дозах, показавших свою эффективность в профилактике ТЭО в «больших» регистрационных исследованиях всех ПОАК. После отмены ингибитора P_2Y_{12} необходимо с 15 мг ривароксабана перейти на полную дозу 20 мг в сутки, а при наличии почечной дисфункции — с 10 мг на 15 мг в сутки [9].

У эдоксабана для профилактики ТЭО показана эффективность дозы 60 мг/сут и редуцированной дозы 30 мг/сут, если клиренс креатинина равен 30–50 мл/мин, масса тела пациента ≤ 60 кг, назначена сопутствующая терапия определенными ингибиторами гликопротеина P (хинидином, верапамилом, дронедавроном). В исследовании ENTRUST AF-PCI применялась доза 60 мг/сут в сочетании с ингибитором P_2Y_{12} [43].

Следует отметить, что в вышедших в 2019 г. рекомендациях European Society of Cardiology по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [63] обозначена необходимость назначения полных доз ПОАК пациентам с ФП и ЧКВ в сочетании с дезагрегантами.

Таким образом, в проведенных многоцентровых рандомизированных исследованиях нет единства подходов к выбору дозы ПОАК в составе тройной и двойной АТТ. Нет единства и в экспертном мнении американского и европейского обществ кардиологов. В реальной клинической практике врачи больше опасаются развития кровотечений, чем новых

тромботических событий, что отражается в назначении неадекватно редуцированных доз ПОАК. Этому способствуют и дизайн исследований, оценивающих безопасность, но не эффективность ПОАК в составе тройной/двойной АТТ у пациентов с ФП, подвергаемых ЧКВ [39, 40, 42, 43].

Количество включенных пациентов и длительность наблюдения не были нацелены на оценку различия частоты ишемических событий при выборе того или иного подхода к АТТ. В российском исследовании показано, что сниженную дозу ПОАК после проведения планового ЧКВ при ФП назначают более чем 50% пациентов [31]. При этом уменьшение дозы ОАК ассоциируется с увеличением риска тромботических событий (0,79 против 0,93; Log-Rank $p = 0,0292$), а риск кровотечений (BARC 2–5) не снижается (0,78 против 0,75; Log-Rank $p = 0,06742$).

Далее следует обсудить вопрос выбора ингибитора P_2Y_{12} в составе тройной АТТ. Можно считать клопидогрел препаратом выбора при сочетании с ОАК. «Новые» антиагреганты (празугрел и тикагрелор) имеют преимущества перед клопидогрелом у пациентов с ОКС, однако данные об их совместном с ОАК использовании очень ограничены, и имеются справедливые опасения о неоправданном повышении риска кровотечений [64]. Это подтверждается результатами использования празугрела вместе с АВК [65].

Европейские рекомендации 2018 г. [29] исключают применение празугрела и тикагрелора в сочетании с ОАК в составе тройной АТТ (III C). Американские эксперты в рекомендациях 2019 г. [28] допускают использование только клопидогрела в тройной АТТ (IIa B). Следует отметить, что в исследовании PIONEERAF-PCI назначение тикагрелора и празугрела разрешено, но доля пациентов, которые фактически получали их, была ничтожно мала (от 2% до 4%) [39]. В исследованиях AUGUSTUS и ENTRUST AF-PCI «новые» дезагреганты также применяли редко [42, 43].

В исследовании RE-DUAL PCI тикагрелор использовался у 12% пациентов, что позволяет получить некоторые данные о возможностях его совместного применения с ОАК, однако без статистической значимости [40]. Так, абсолютное число кровотечений было выше у пациентов, получающих тикагрелор в составе тройной АТТ, чем на фоне двойной АТТ. В свете этих данных при определенной клинической ситуации (молодой возраст пациента с ФП и ИБС, наличие ОКС, СД, сложной процедуре ЧКВ, множественного стентирования) может быть рассмотрено назначение тикагрелора вместе с ПОАК в составе двойной АТТ при исходно низком риске геморрагических осложнений [66].

Дополнительным аргументом в пользу применения «новых» дезагрегантов в составе двойной АТТ может быть известная резистентность пациента к клопидогрелу или появление его побочных эффектов, что случается крайне редко [67]. Использование различных ингибиторов P_2Y_{12} в составе двойной/тройной АТТ должно рассматриваться как перспективная модулирование интенсивности антиагрегантного эффекта при различных клинических ситуациях. Для примера можно привести подход с допуском к использованию «новых» дезагрегантов у пациентов с ФП в исследовании PIONEERAF-PCI [39].

Нужно обсудить также вопрос об оптимальной схеме лечения пациента с ФП после завершения приема АТТ, продолжавшегося 12 месяцев. Пациенты должны далее получать только ОАК, поскольку без выявления дополнительных критериев для пролонгирования приема какого-либо из дезагрегантов они необоснованно повышают риск кровотечений [68, 69]. По мнению американских экспертов, решение вопроса, про-

должать ли пациенту с ФП через 12 месяцев АТТ принимать какой-либо из антиагрегантов (АСК или клопидогрел) вместе с ОАК либо отменять, является прерогативой лечащего врача. Если из-за остаточного высокого риска атеротромботических событий врач оставляет пациенту с ФП какой-либо антиагрегант вместе с ПОАК, то чаще всего это бывает клопидогрел [6].

В заключение хотелось бы отметить наличие ряда *процедурных аспектов выполнения ЧКВ при ФП*.

В настоящее время процедура ЧКВ стала значительно более безопасной: риск перипроцедурных ишемических и геморрагических осложнений уменьшился за счет практически всеобщего использования стентов с лекарственным покрытием, радиального доступа, определения показаний к стентированию с помощью оценки фракционированного резерва кровотока и ультразвука [29]. Особенно актуально использование радиального доступа у пациентов с ФП при назначении агрессивной АТТ.

Необходимо отметить возможность выполнения срочных и неотложных вмешательств на фоне приема ПОАК. Для плановых вмешательств их нужно отменить за 24–48 часов в зависимости от операционного риска и сохранности функции почек [66].

Если пациент находится на лечении АВК, то американские специалисты предлагают использовать период «вымывания» для достижения МНО 2,0 для радиального доступа и 1,5 для бедренного [6]. Европейские эксперты говорят о возможности непрерывного приема АВК и выполнения вмешательства на фоне их действия, чтобы не переходить на гепарин («бриджинг») и избежать повышения риска кровотечений [9].

Американские эксперты допускают терапию «моста» («бриджинг») — назначение нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ у пациентов с ОКС при проведении ЧКВ. При этом гепарин вводится внутривенно из расчета 70–100 Ед/кг при дооперационном использовании ПОАК и 30–50 Ед/кг при применении АВК.

Использование клопидогрела в нагрузочной дозе показано только тогда, когда принято решение об имплантации стента [64]. Важно напомнить, что АСК следует применять во время ЧКВ во всех случаях для уменьшения риска тромбоза стента [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с фибрилляцией предсердий и ИБС и его медикаментозное сопровождение — актуальный вопрос современной кардиологии.

Рационально использование возможностей как тройной (оральный антикоагулянт (ОАК) + клопидогрел + ацетилсалициловая кислота), так и двойной антитромботической терапии (ОАК + ингибитор P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов). При этом время применения тройной терапии должно быть максимально сокращено, во всех рекомендациях предпочтение отдается двойной терапии, а в ряде согласительных документов она является вариантом выбора у большинства пациентов.

Позиция американских экспертов заключается в том, что тройная терапия назначается только во время стационарного лечения, а после выписки из стационара пациента необходимо перевести на комбинацию прямого ОАК и одного из антиагрегантов (чаще всего клопидогрела) в течение 6–12 месяцев в зависимости от риска кровотечений.

Европейские специалисты говорят о том, что тройную терапию необходимо прекратить после индивидуальной оценки

баланса ишемических/геморрагических рисков (через 1, 3 или 6 месяцев), однако и они допускают использование двойной терапии «по умолчанию» у пациентов с ОКС и очень высоким риском кровотечений. Результаты новых рандоми-

зированных клинических исследований, несомненно, помогут сближению позиций этих ведущих мировых экспертных сообществ и, главное, оптимизируют рутинную клиническую практику врачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth Joint Task force of the European society of Cardiology and Other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (eACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Buccheri S., Angiolillo D.J., Capodanno D. Evolving paradigms in antithrombotic therapy for anticoagulated patients undergoing coronary stenting. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2019; 13: 1753944719891688. DOI: 10.1177/1753944719891688
- Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6: 213–20. DOI: 10.2147/CLEP.S47385
- Freedman J.E., Gersh B.J. Atrial fibrillation and stroke prevention in aging patients: what's good can be even better. *Circulation.* 2014; 130(2): 129–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010873
- Michniewicz E., Mlodawska E., Lopatowska P., Tomaszuk-Kazberuk A., Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease — double trouble. *Adv. Med. Sci.* 2018; 63(1): 30–5. DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.005
- Capodanno D., Huber K., Mehran R., Lip G.Y.H., Faxon D.P., Granger C.B. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(1): 83–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.016
- Алекян Б.Г., Карапетян Н.Г. Современные российские тенденции ренгэнэндоаскулярно и хирургического лечения некоторых изолированных пороков сердца. *Эндоаскулярная хирургия.* 2019; 6(2): 98–106. [Alekyan B.G., Karapetyan N.G. Modern Russian trends in endovascular and surgical treatment of some isolated heart diseases. *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2019; 6(2): 98–106. (in Russian)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-98-106
- Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудцова З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия — 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: МИИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 2018. 252 с. [Bokeriya L.A., Milyevskaya E.B., Kudzova Z.F., Priannishnikov V.V. Cardiovascular surgery — 2017. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. М.: A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 2018. 252 p. (in Russian)]
- Lip G.Y.H., Collet J.-P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L. 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). *Eurpace.* 2019; 21(2): 192–3. DOI: 10.1093/europace/euy174
- Shanmugasundaram M., Hashemzadeh M., Movahed M. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(11 suppl.): A1024. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31565-1
- Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M., Teutsch C., Diener H.-C., Dubner S.J. et al. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF registry Phase 2. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(7): 777–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.061
- Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоаскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10(4): 366–77. [Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Vorobyev A.N., Zagrebelsny A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10(4): 366–77. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
- Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по

- данним исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018; 14(5): 733–40. [Polshakova I.L., Povetkin S.V. Drug therapy structure and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation according to data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14(5): 733–40. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740
- Кашталал В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017). *Медицинский совет.* 2017; 12: 82–8. [Kashatalap V.V., Barbarash O.L. Actual problems of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (following the material presented at the European society of cardiology congress 2017). *Medical Council.* 2017; 12: 82–8. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. Corrigendum to: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2018; 39(22): 2089. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx638
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9526): 1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
- ACTIVE Investigators; Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G., Hohnloser S.H., Pfeffer M. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(20): 2066–78. DOI: 10.1056/NEJMoa0901301
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.-C., Hart R., Golitsyn S. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(9): 806–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
- Simmers M.B., Cole B.K., Ogletree M.L., Chen Z., Xu Y., Kong L.-J. et al. Hemodynamics associated with atrial fibrillation directly alters thrombotic potential of endothelial cells. *Thromb. Res.* 2016; 143: 34–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.04.022
- Capodanno D., Angiolillo D.J. Triple antithrombotic therapy at the intercept between threats and opportunities: don't throw out the baby with the bath water. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017; 10(11): 1086–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.03.028
- van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W.M., Dekkers O.M., Sørensen H.T., Cannegieter S.C. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. *Circulation.* 2019; 139(6): 775–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248
- Sørensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z., Hvelplund A., Andersson C., Jørgensen C. et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009; 374(9706): 1967–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61751-7
- Lopes R.D., Hong H., Harskamp R.E., Bhatt D.L., Mehran R., Cannon C.P. et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(5): 1–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.6175
- Connolly S.J. Anticoagulant-related bleeding and mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68(23): 2522–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.005
- Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W., Clayton T.C., Dangas G.D., Feit F. et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30(12): 1457–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp110
- Généreux P., Giustino G., Witzensbichler B., Weisz G., Stuckey T.D., Rinaldi M.J. et al. Incidence, predictors, and impact of postdischarge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(9): 1036–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1323
- Lip G.Y.H. The safety of NOACs in atrial fibrillation patient subgroups: a narrative review. *Int. J. Clin. Pract.* 2019; 73(2): e13285. DOI: 10.1111/ijcp.13285
- Writing Group Members; January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019; 16(8): e66–93. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024
- Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso A., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *ESC Scientific Document Group.* *Eur. Heart J.* 2019; 40(2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

30. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eurpace*. 2016; 18(11): 1609–78. DOI: 10.1093/eurpace/euw295
31. Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. *Терапевтический архив*. 2019; 91(9): 38–46. [Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Samko A.N. Thrombotic and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(9): 38–46. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000297
32. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
33. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
34. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(22): 2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
35. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
36. Hicks T., Stewart F., Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016; 3(1): e000279. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000279
37. Gómez-Outes A., Laguarda-Ruiz J., Terleira-Fernández A.I., Calvo-Rojas G., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68(23): 2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
38. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014; 383(9921): 955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
39. Gibson C.M., Mehan R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(25): 2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
40. 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(16): 1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
41. Chi G., Kerneis M., Kalayci A., Liu Y., Mehran R., Bode C. et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant for atrial fibrillation patients after percutaneous coronary intervention: a bivariate analysis of the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trial. *Am. Heart J.* 2018; 203: 17–24. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.003
42. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(16): 1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
43. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10206): 1335–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0
44. Rossini R., Musumeci G., Lettieri C., Molfese M., Mihalcsik L., Mantovani P. et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102(12): 1618–23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.08.021
45. Fanikos J., Burnett A.E., Mahan C.E., Dobesh P.P. Renal function considerations for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am. J. Med.* 2017; 130(9): 1015–23. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.04.015
46. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91(1): 265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
47. Hamatani Y., Ogawa H., Takabayashi K., Yamashita Y., Takagi D., Esato M. et al. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31042. DOI: 10.1038/srep31042
48. Chao T.F., Chiang C.E., Chen T.J., Lip G.Y.H., Chen S.-A. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2019; 170(9): 663–4. DOI: 10.7326/M18-1177
49. Schulz S., Schuster T., Mehilli J., Byrne R.A., Ellert J., Massberg S. et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur. Heart J.* 2009; 30(22): 2714–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp275
50. Lagerqvist B., Carlsson J., Fröbert O., Lindbäck J., Scherstén F., Steneström U. et al. Stent thrombosis in Sweden: a report from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(5): 401–8. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.844985
51. Van Werkum J.W., Heestermans A.A., Zomer A.C., Kelder J.C., Suttrop M.-J., Rensing B.J. et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch stent thrombosis registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(16): 1399–409. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.055
52. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W.A., Kelder J.C., De Smet B.J.G.L., Herrman J.-P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9872): 1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
53. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., Schulz-Schüpke S., Byrne R.A., Sibbing D. et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(16): 1619–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.050
54. Golwala H.B., Cannon C.P., Steg P.G., Doros G., Qamar A., Ellis S.G. et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. Heart J.* 2018; 39(19): 1726–35a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy162
55. Capodanno D., Angiolillo D.J. Dual antithrombotic therapy for atrial fibrillation and PCI. *Lancet*. 2019; 394(10206): 1300–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31954-3
56. Schömig A., Neumann F.-J., Kastrati A., Schühlen H., Blasini R., Hadamitzky M. et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(17): 1084–9. DOI: 10.1056/NEJM199604253341702
57. Bertrand M.E., Legrand V., Boland J., Fleck E., Bonnier J., Emmanuelson H. et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998; 98(16): 1597–603. DOI: 10.1161/01.cir.98.16.1597
58. Urban P., Macaya C., Rupprecht H.J., Kiemeneij F., Emanuelsson H., Fontanelli A. et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998; 98(20): 2126–32. DOI: 10.1161/01.cir.98.20.2126
59. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J., Gordon P.C., Cutlip D.E., Ho K.K. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(23): 1665–71. DOI: 10.1056/NEJM199812033392303
60. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., Alfonso F., Macaya C., Bass T.A. et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(14): 1505–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.11.044
61. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
62. Bhatt D.L., Hirsch A.T., Ringleb P.A., Hacke W., Topol E.J. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE Investigators. *Am. Heart J.* 2000; 140(1): 67–73. DOI: 10.1067/mhj.2000.108239
63. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020; 41(3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
64. Capodanno D., Alfonso F., Levine G.N., Valgimigli M., Angiolillo D.J. ACC/AHA versus ESC Guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC Guideline comparison. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(23 PtA): 2915–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09
65. Saraffoff N., Martischign A., Wealer J., Mayer K., Mehilli J., Sibbing D. 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; 61(20): 2060–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.036
66. Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Price M.J., Moliterno D.J. 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): 527–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722
67. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J. et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017; 136(20): 1955–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164
68. Hamon M., Lemesle G., Tricot O., Meurice T., Deneve M., Dujardin X. et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(14): 1430–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.957
69. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., Alings M., Atar D., Aylward P. et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J.* 2014; 35(4): 224–32. DOI: 10.1093/eurheartj/eh445

Поступила / Received: 06.04.2020

Принята в публикации / Accepted: 10.05.2020