



Практические аспекты антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца

Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией сердца и связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, при этом последнее обстоятельство частично объясняется нередким сочетанием с ишемической болезнью сердца (ИБС). При наличии показаний пациентам с ФП необходима постоянная терапия оральными антикоагулянтами для предотвращения тромбозомболических осложнений. Кроме того, пациентам с ИБС, которым необходимо выполнение неотложного или elective перcutaneous коронарного вмешательства, требуется назначение двойной антитромбоцитарной терапии. Поэтому у врачей часто возникает серьезная дилемма при выборе наиболее адекватного режима антитромботической терапии для пациентов с ФП, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам. Интегрирование двух медикаментозных подходов к лечению одного пациента с сопутствующими ФП и ИБС является сложной задачей и должно соблюдать баланс между высокой степенью эффективности и безопасностью. В статье приводится обзор исследований, посвященных этой проблеме.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты, дабигатран.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад.

В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Шаваров А. А.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-3929-431X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shavarov@yahoo.com

АТП — антитромбоцитарные препараты, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, ОАК — оральные антикоагулянты, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

Рукопись получена 25.08.2021

Рецензия получена 14.09.2021

Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А. Практические аспекты антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4653. doi:10.15829/1560-4071-2021-4653

Practical aspects of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease

Kobalava Zh. D., Shavarov A. A.

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia, which is associated with an increased risk of cardiovascular death. The latter is partly due to the common combination with coronary artery disease (CAD). If indicated, patients with AF need continuous direct oral anticoagulant therapy to prevent thromboembolic events. In addition, patients with CAD who require urgent or elective percutaneous coronary intervention require dual antiplatelet therapy. Therefore, physicians often face a dilemma when choosing the most appropriate antithrombotic therapy regimen for AF patients undergoing percutaneous coronary intervention. Integrating two medication approaches to treat a single patient with a combination of AF and CAD is challenging and must strike a balance between high efficacy and safety. This article provides an overview of studies on this issue.

Keywords: atrial fibrillation, coronary artery disease, antiplatelet therapy, anticoagulants, dabigatran.

Relationships and Activities: none.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Shavarov A. A.* ORCID: 0000-0003-3929-431X.

*Corresponding author: shavarov@yahoo.com

Received: 25.08.2021 **Revision Received:** 14.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

For citation: Kobalava Zh. D., Shavarov A. A. Practical aspects of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4653. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4653

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) [1], а фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частым нарушением сердечного ритма [2]. Распространенность стенокардии напряжения в популяционных исследованиях увеличивается с возрастом:

у женщин с 5-7% в возрасте 45-64 лет до 10-12% в возрасте 65-84 лет, а у мужчин — с 4-7% до 12-14% в этих же возрастных категориях [3]. ИБС остается ведущей причиной смерти во всем мире, и если в 1990г по причине ИБС умерло 5,74 млн человек (12%), то в 2013г количество смертей возросло до 8,14 млн (16,8%) [4].

ФП страдает 1-2% населения в целом, и ее встречаемость также увеличивается с возрастом с 0,14% у лиц моложе 50 лет до 4% у пациентов в возрасте от 60-70 лет и до 14% у лиц старше 80 лет [2].

Роль оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с неклапанной ФП и умеренным/высоким риском инсульта и системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) определена текущими рекомендациями [5-7]. У пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией внутрикоронарного стента, очевидна необходимость использования двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) [8]. Оба этих фармакологических подхода были разработаны на основании результатов ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых были изучены препараты, их режимы дозирования и продолжительность терапии [5-7]. Тактика применения антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии довольно четкая, когда у пациента ФП и ЧКВ не связаны друг с другом. Однако в случаях, когда у пациента с ФП возникает необходимость в проведении ЧКВ, или у пациента с ИБС развивается ФП, практикующий врач может оказаться в трудном положении, которое требует выбора антитромботической терапии, должной найти компромисс между риском ишемических (атеротромботических) событий и угрозой кровотечения. В данной статье мы приводим обзор имеющихся данных и обсуждаем подходы к антитромботическому лечению у пациентов с ФП и ИБС, в т.ч. перенесших неотложную или elective-ную процедуры ЧКВ.

Распространенность ИБС, и ее влияние на исходы у пациентов с ФП

Распространенность ИБС у пациентов с ФП в международных клинических исследованиях колеблется от 14 до 46% [9-16]. В ключевом РКИ RE-LY [9] предшествующий инфаркт миокарда (ИМ) имел место у 16,9% пациентов с ФП (предшествующая ИБС у 31% пациентов), в РКИ ARISTOTLE [10] — у 14,2% (предшествующая ИБС у 6639 (36,5%) пациентов), в РКИ ROCKET-AF [11] — у 2468 (17,3%). В РКИ RACE II, в которое были включены только пациенты с постоянной формой ФП, частота ИБС составила 18,1% [12]. В исследованиях с участием пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, таких как AFFIRM [13] и ATHENA [14], частота ИБС составила 38 и 30%, соответственно. В проспективном исследовании Kravev S, et al. ИБС была установлена у 34% пациентов с ФП, при этом среди лиц старше 70 лет ее доля была выше — 41% [15]. Lip GYN, et al. выявили ИБС у 46% пациентов с ФП, что дало авторам основание считать ИБС одной из самых распространенных причин данной аритмии [16].

В работе Nous FMA, et al. компьютерная томография установила гемодинамически значимые стенозы ($\geq 50\%$) коронарных артерий у 24 (26%) из 94 пациен-

тов с ФП без подозреваемой или ранее доказанной ИБС [17]. При этом у половины пациентов с ФП выявленная локализация и распространенность атеросклероза коронарных артерий позволила отнести их к категории высокого риска неблагоприятных исходов.

По данным 5 амбулаторно-поликлинических регистров РЕКВАЗА из 3169 пациентов с ФП у 2497 (78,8%) имела место ИБС, а предшествующий ИМ был у 703 (22,2%) пациентов [18]. В многоцентровом регистре РИФ-ХСН, в который было включено 1003 пациента с ФП и хронической сердечной недостаточностью (СН), сопутствующая ИБС была у 686 (68,4%), а предшествующий ИМ — у 382 (38,1%) больных [19].

В РКИ AFFIRM наличие ИБС уменьшало выживаемость пациентов с ФП на 55% [20]. По данным регистра РЕКВАЗА у пациентов с ФП предшествующий ИМ увеличивал риск сердечно-сосудистой смерти на 52% ($p=0,001$), смерти от всех причин на 39% ($p=0,001$) [18]. Наличие ИБС у пациентов с ранее диагностированной ФП ассоциировано с рецидивирующими эпизодами ФП [21], симптомной СН [22] и повышенной смертностью [23].

Таким образом, общая распространенность ИБС у пациентов с ФП относительно большая, причем по данным российских регистровых исследований она выше, чем в международных РКИ при фактически сопоставимой доле лиц с ИМ в анамнезе. ИБС ухудшает прогноз пациентов с ФП, которая, в свою очередь, может являться маркером тяжелого атеросклероза коронарных артерий.

Распространенность ФП и ее влияние на исходы у пациентов с ИБС

Острый ИМ (ОИМ) является доказанным фактором риска развития ФП, эпизоды которой возникают у 6-21% пациентов с ОИМ [24]. По данным Jabre P, et al. каждый десятый пациент с ОИМ имел в анамнезе документально подтвержденную ФП, а у каждого четвертого пациента без анамнеза ФП данная аритмия возникла во время или после ОИМ [25]. В исследовании “случай-контроль”, включавшем 2460 пациентов с ОИМ, было показано, что атеросклероз ветвей коронарных артерий, снабжающих предсердия, являлся предиктором развития ФП на ранних этапах после ОИМ независимо от возраста, пола, фракции выброса левого желудочка, размера левого предсердия, времени до начала реперфузионной терапии или типа коронарного кровотока по классификации TIMI после ЧКВ [25].

У пациентов с ОИМ, имеющих в анамнезе ФП, отмечалась более высокая летальность в сравнении с пациентами без ФП [26]. В крупном популяционном исследовании, включавшем 6384 пациента с ОИМ, впервые возникшая ФП осложняла течение ОИМ в 10,8% случаев и была связана с более высоким риском госпитальной смерти (относительный

риск (RR) 2,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,9-3,0; $p < 0,001$) и повторной госпитализации в течение 30 дней (21,7 vs 16%; $p < 0,001$) [27]. У пациентов с впервые возникшей ФП в ходе госпитализации по поводу ОИМ были в 3,7 раза выше риск развития кардиогенного шока, в 2,5 раза выше риск инсульта и почти в 2 раза выше риск СН ($p < 0,001$ для всех случаев) [27]. В Датском многоцентровом клиническом исследовании [28] было установлено, что развитие ФП в период учетной госпитализации по поводу ИМ было связано со значимым повышением риска внезапной сердечной смерти.

В РКИ OPTIMAAL были рандомизированы 5447 пациентов с ОИМ и систолической дисфункцией левого желудочка, при этом исходно ФП имела у 655 (12%) [29]. В сравнении с пациентами без аритмии у лиц с имеющейся ФП были выше риски общей смерти (скорректированный RR 1,32; 95% ДИ 1,13-1,56; $p = 0,0010$), сердечно-сосудистой смерти (скорректированный RR 1,31; 95% ДИ 1,10-1,56; $p = 0,003$) и инсульта (скорректированный RR 1,77; 95% ДИ 1,31-2,40; $p < 0,001$). Впервые возникшая ФП, диагностированная у 345 (7,2%) пациентов в течение среднего периода наблюдения 2,7 лет, была связана с увеличением скорректированного RR этих исходов (1,82, 1,91 и 2,29, соответственно; $p < 0,001$ для всех случаев).

ФП возникает приблизительно у 20-40% пациентов с ИБС после коронарного шунтирования (КШ) [30, 31]. Послеоперационная ФП обычно развивается через 2-4 дня после процедуры КШ и, несмотря на ее относительно хорошую переносимость пациентами, она повышает риск инсульта и системных ТЭО и увеличивает продолжительность госпитализации [30]. ФП является независимым предиктором нового коронарного события, увеличивая его вероятность в 2,2 раза [32].

У пациентов с доказанной стабильной ИБС выявляемость ФП ниже, чем при остром коронарном синдроме (ОКС). В регистре REACH, включавшем 68236 амбулаторных пациентов с установленными ССЗ или как минимум с тремя факторами риска атеротромбоза (средний возраст 70 лет; 34,2% с ИМ в анамнезе), ФП как сопутствующая патология значилась у 12,5% пациентов с ИБС [33].

В японском проспективном РКИ REAL-CAD, включавшем 13054 пациента со стабильной ИБС (средний возраст 68 лет; 51,5% с ИМ в анамнезе), доля пациентов с ФП составила 6,2% [34]. В исследовании Pilgrim T, et al. из 6308 пациентов с ИБС, подвергшихся ЧКВ с имплантацией стентов, у 323 (5,3%) имелась ФП [35].

На этапе включения в РКИ ACTION из 7665 пациентов со стабильной ИБС (средний возраст 66 лет; 54% с ИМ в анамнезе) у 313 (4,1%) была отмечена ФП [36]. В течение 5-летнего периода наблюдения

пациенты с ИБС и ФП имели выше риск смерти от всех причин (скорректированный RR 1,42; 95% ДИ 1,03-1,95; $p < 0,001$) и симптомной СН (скорректированный RR 1,67; 95% ДИ 1,02-2,74; $p < 0,001$), чем пациенты с ИБС без ФП при включении в РКИ. У 574 (7,4%) пациентов ФП развилась в период наблюдения и ассоциировалась с повышенным риском смерти, СН, а также инсульта.

Таким образом, заболеваемость ФП варьируется в зависимости от формы ИБС, географического региона. У пациентов как с ОКС, так и стабильной ИБС предшествующая и вновь развившаяся ФП взаимосвязаны с плохим прогнозом в отношении сердечно-сосудистых событий и летальных исходов.

Антитромботическая терапия у пациентов с ФП и сопутствующей стабильной ИБС

В РКИ RE-LY в сравнении с варфарином дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. снижал риск инсульта и системных ТЭО (RR 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82; $p < 0,001$ для гипотезы “превосходства”) и риск сердечно-сосудистой смерти (RR 0,85; 95% ДИ 0,72-0,99; $p = 0,04$) [9], что не удалось продемонстрировать другим прямым ОАК (ПОАК) в более поздних исследованиях.

В *post hoc* анализе РКИ RE-LY события (инсульты, системные ТЭО, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии, большие кровотечения, смерть от всех причин), включенные в показатель “чистая клиническая польза”, развивались на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. с частотой 7,11% в год, дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. — 7,34% в год, варфарина — 7,91% в год (отношение шансов (ОШ) 0,90; 95% ДИ 0,82-0,99; $p = 0,02$ для дабигатрана 150 мг и ОШ 0,92; 95% ДИ 0,84-1,01; $p = 0,09$ для дабигатрана 110 мг). У пациентов с ФП, имеющих предшествующий анамнез ИБС/ИМ, сохранялись преимущества дабигатрана перед варфарином в сравнении с лицами без анамнеза ИБС/ИМ [37].

В субанализе РКИ RE-LY 6952 (38,4%) из 18113 пациентов с ФП наряду с дабигатраном или варфарином получали антитромбоцитарные препараты (АТП) на каком-то этапе периода наблюдения. При этом 5789 (32,0%) пациентов принимали только аспирин, 351 (1,9%) — только клопидогрел, 812 (4,5%) — оба препарата. Следует отметить, что только 27% пациентов на протяжении всего исследования одновременно принимали ОАК и АТП [38].

Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. не уступал варфарину в снижении риска инсульта и системных ТЭО вне зависимости от того, получали ли пациенты АТП (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,70-1,25) или нет (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,66-1,15; $p = 0,738$). В обеих подгруппах сравнения было меньше больших кровотечений на фоне приема дабигатрана, чем варфарина (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,67-1,00 для подгруппы, получавшей АТП; ОШ 0,79; 95% ДИ 0,64-0,96 для подгруппы, не получав-

шей АТП; $p=0,794$). Также отмечалось меньше внутречерепных кровоизлияний, малых и общих кровотечений, на фоне приема дабигатрана, чем варфарина независимо от приема АТП ($p=0,372$; $0,505$ и $0,851$, соответственно) [38].

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. снижал риск инсульта и системных ТЭО в сравнении с варфарином. Прием АТП несколько ослаблял этот эффект в сравнении с пациентами, которые не принимали АТП, однако эти различия были статистически не значимыми (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,59-1,08 vs ОШ 0,52; 95% ДИ 0,38-0,72, соответственно; $p=0,058$). Риск больших кровотечений между дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. и варфарином был сопоставим и не зависел от приема АТП (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,76-1,12 для подгруппы, получавшей АТП; ОШ 0,94; 95% ДИ 0,78-1,15 для подгруппы, не получавшей АТП; $p=0,875$). Однако в отношении риска внутречерепных кровотечений дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. был лучше варфарина независимо от того, получали ли пациенты АТП (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,28-0,80) или нет (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,21-0,63; $p=0,526$) [38].

В разных точках периода наблюдения 6140 (33,9%) наряду с дабигатраном или варфарином получали один АТП, а 812 (4,5%) — два АТП. Проведенный анализ показал увеличение риска больших кровотечений при одновременном применении с ОАК как двух (ОШ 2,31; 95% ДИ 1,79-2,98), так и одного АТП (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,42-1,82; $p<0,001$ для обоих случаев). Увеличение RR не зависело от того, получал ли пациент варфарин или дабигатран в дозе 110 мг или 150 мг 2 раза/сут., однако абсолютный риск больших кровотечений были самыми низкими при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. [38].

Субанализ РКИ ROCKET-AF показал, что при сопоставимом риске инсульта и системных ТЭО риск ишемических событий (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или нестабильной стенокардии) был ниже у пациентов с ФП, которые получали ривароксабан в сравнении с варфарином, хотя эти различия не были статистически значимыми (скорректированное ОШ 0,88; 95% ДИ 0,75-1,03; $p=0,103$) [39]. При этом риск развития ишемических событий был выше у пациентов с предшествующим ИМ, чем у лиц без ИМ в анамнезе (ОШ 3,04; 95% ДИ 2,59-3,56; $p<0,0001$) как в группе ривароксабана, так и группе варфарина ($p=0,10$).

Более высокий статистически значимый риск наступления комбинированной конечной точки (КТ) безопасности, включавшей большие и небольшие клинически значимые кровотечения, был установлен на фоне приема ривароксабана, чем на терапии варфарином у пациентов с предшествующим ИМ в сравнении с лицами без ИМ (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,03-1,43 vs ОШ 0,99; 95% ДИ 0,92-1,08, соответственно; $p=0,0352$). Частично это связано с более

частым сопутствующим применением аспирина, который к 30 дню наблюдения получали в комбинации с ОАК ~22% пациентов [39].

В субанализе РКИ ARISTOTLE апиксабан статистически значимо превосходил варфарин по эффективности снижения риска инсульта и системных ТЭО в одинаковой степени как у пациентов с ФП и ИБС, так и без ИБС (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,71-1,27 vs ОШ 0,70; 95% ДИ 0,56-0,89, соответственно; $p=0,11$), так же как и в снижении риска смерти (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,81-1,13 vs ОШ 0,85; 95% ДИ 0,73-0,98, соответственно; $p=0,28$) [40]. Риск больших кровотечений был ниже на фоне приема апиксабана, а не варфарина, при этом пациенты с и без предшествующей ИБС имели сходную частоту больших кровотечений (2,72 vs 2,54% на 100 пациенто-лет, соответственно; $p=0,36$).

На момент рандомизации аспирин получали 42,2% пациентов с ФП и ИБС и 24,5% пациентов без ИБС. Апиксабан был лучше варфарина по показателю эффективности вне зависимости от приема аспирина ($p=0,86$) [40]. Частота развития ИМ в период наблюдения в группах, получавших апиксабан и варфарин независимо от приема аспирина, статистически значимо не отличалась.

Таким образом, у пациентов с ФП наличие ИБС, а также сопутствующий ей прием АТП не изменяли эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином, в т.ч. в отношении снижения риска внутречерепных кровотечений. Сопутствующее назначение АТП увеличивало риск развития больших кровотечений при одновременном приеме с ОАК, однако абсолютная частота кровотечений на фоне приема дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. ниже, чем дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. или варфарина. Поэтому сниженная доза дабигатрана может быть предпочтительней при необходимости назначения АТП у пациентов с ФП и ИБС, имеющих высокий риск геморрагических осложнений. С учетом более высокого профиля эффективности и безопасности апиксабан также предпочтительней варфарина у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС. В сравнении с варфарином ривароксабан увеличивает риск больших и небольших клинически значимых кровотечений у пациентов с ФП и ИМ в анамнезе при сохранении эффективности в отношении инсульта и системных ТЭО.

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. является единственным препаратом, который был лучше варфарина не только в снижении риска внутречерепных кровотечений, но и риска ишемического инсульта.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ССЗ являются лидирующей причиной летальности у пациентов с ФП [41, 42], при этом инсульт вызывает лишь каждый шестой случай сердечно-сосудистой смерти [43]. В этой связи дабигатран приобретает исключительную позицию среди ПОАК.

Риск кровотечения при антитромботической терапии

Пациентам с ИБС после ЧКВ для снижения риска ишемических событий (тромбоз стента, повторный ИМ и смерть от ССЗ) показана ДАТ, включающая аспирин и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Вместе с тем ДАТ продемонстрировала меньшую эффективность в сравнении с ОАК в снижении риска инсульта у пациентов с ФП [44]. Приблизительно 5-10% пациентов из общей популяции лиц с ФП подвергаются ЧКВ, и, теоретически, они должны получать тройную антитромботическую терапию (ТАТ), т.е. ДАТ в сочетании с ОАК.

Однако длительная ТАТ сопряжена с повышенным риском больших кровотечений. В датском регистре анализировался риск госпитализации вследствие кровотечений у пациентов с впервые перенесенным ИМ, получавших антитромботические препараты [45]. В сравнении с аспирином, как референсным препаратом, скорректированное ОШ кровотечения составило 1,33 для клопидогрела, для варфарина — 1,23, для комбинации аспирина с клопидогрелом — 1,47, для аспирина с варфарином — 1,84, для клопидогрела с варфарином — 3,52, для ТАТ — 4,05.

Таким образом, риск кровотечения повышается с увеличением количества антитромботических препаратов.

По данным многоцентрового исследования ВАТ, в котором 4009 пациентов получали пероральные антитромботические препараты для профилактики инсульта и ССЗ, годовая частота жизнеугрожающего или большого кровотечения составляла 1,21% в группе с монотерапией АТП, 2,00% — в группе ДАТ, 2,06% — в группе варфарина, 3,56% — в группе двойной терапии варфарином и АТП ($p < 0,001$) [46]. Uchida Y, et al. показали, что традиционная ТАТ, включающая варфарин и ДАТ, увеличивала частоту геморрагических осложнений у пациентов после ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, особенно, у лиц с нарушением функции почек [47].

То есть ДАТ, включающая АТП и варфарин, и традиционная ТАТ независимо ассоциировались с повышенным риском геморрагических событий.

При возрастающем применении ПОАК, к сожалению, увеличивается и общее количество больших и малых кровотечений [48]. В отдельном обсуждении нуждаются хирургические вмешательства и инвазивные процедуры, также связанные с риском кровотечения, который увеличивается при применении ПОАК. Кроме того, риск кровотечения определяется типом и срочностью операции. К процедурам с высоким риском кровотечения относятся операции КШ, биопсия почки и любые процедуры продолжительностью >45 мин [49]. Как правило, прием ПОАК следует прекратить, если риск хирургического кровотечения высок. Отмена ПОАК у пациента может

потребоваться для более срочных или неотложных процедур, как и для лечения периоперационного кровотечения.

Для вышеуказанных клинических сценариев были разработаны специфические антагонисты ПОАК, к которым относятся идаруцизумаб, специфический антидот дабигатрана, и андексанет альфа, нейтрализующий действие ривароксабана и аписабана. Показанием для назначения обоих антагонистов являются жизнеугрожающие и неконтролируемые кровотечения [50, 51]. Идаруцизумаб еще одним показанием имеет необходимость устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана для выполнения неотложного или срочного оперативного вмешательства [50].

Результаты исследований ПОАК у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ/ОКС

Новые подходы к снижению риска кровотечений у пациентов, которым показаны как ОАК, так и АТП, были оценены в нескольких РКИ.

В РКИ PIONEER AF-PCI [52] впервые сравнивались три тактики антитромботической терапии пациентов с ФП после ЧКВ: в группе 1 ($n=709$) — ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. (или 10 мг, если клиренс креатинина был 30-50 мл/мин) плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в течение 12 мес.; в группе 2 ($n=709$) — ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. плюс ДАТ в течение 1, 6 или 12 мес. (после завершения ДАТ через 1 или 6 мес. пациенты получали ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. в сочетании с аспирином в низких дозах); в группе 3 ($n=706$) — варфарин плюс ДАТ в течение 1, 6 или 12 мес. (после завершения ДАТ через 1 или 6 мес. пациенты получали варфарин в сочетании с аспирином в низких дозах) (табл. 1). Частота наступления первичной КТ составила 16,8% в группе 1, 18,0% — в группе 2, 26,7% — в группе 3 (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,47-0,76; $p < 0,001$ при сравнении группы 1 и группы 3; ОШ 0,63; 95% ДИ 0,50-0,80; $p < 0,001$ при сравнении группы 2 и группы 3). Частота больших кровотечений, серьезных сердечно-сосудистых событий, включая тромбозы стентов, была сопоставимой во всех трех группах. Частота смертей от всех причин и повторной госпитализации была ниже при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином (ОШ 0,79, $p=0,008$ при сравнении группы 1 и группы 3; ОШ 0,75, $p=0,002$ при сравнении группы 2 и группы 3).

В РКИ RE-DUAL PCI [53] сравнивались два режима ДАТ, включавшей ингибитор P2Y₁₂-рецепторов в сочетании с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут. ($n=981$) или в дозе 150 мг 2 раза/сут. ($n=763$), с ТАТ, включавшей варфарин, ингибитор P2Y₁₂-рецепторов и аспирин ($n=981$). Продолжительность приема аспирина составляла 1 мес. после имплантации голометаллического стента и 3 мес. после имплантации стента с лекарственным покрытием. Частота наступления первичной КТ у пациентов на ДАТ с дабигатраном

Таблица 1

Основные характеристики ключевых РКИ, сравнивающих двойную и традиционную тройную терапию

	PIONEER AF-PCI	RE-DUAL PCI	AUGUSTUS PCI
Пациенты, n	2124	2725	4614
Возраст, годы	70	72/69	71
Мужчины, %	74	76	71
ОКС, %	52	51	60
ЧКВ, %	100	100	76
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,7	3,7	3,9
HAS-BLED	3,0	2,7	2,9
Режимы сравнения	1) P15/10 + K vs ABK + ДАТ 2) P5 + ДАТ vs ABK + ДАТ	1) Д150 + K (87%) vs ABK + ДАТ 2) Д110 + K (86%) vs ABK + ДАТ	1) ABK + K (93%) vs A + K (92%) 2) ABK + ДАТ vs A + K (93%)
Период наблюдения, мес.	12	24	6
Время рандомизации	<72 ч после ЧКВ	<120 ч после ЧКВ	<14 дн после ЧКВ/ОКС
Комбинированная первичная конечная точка	Большие кровотечения <i>или</i> малые (ТММ) кровотечения, <i>или</i> кровотечения, требующие медицинской вмешательства	Большие кровотечения <i>или</i> клинически значимые небольшие (ISTH) кровотечения	Большие кровотечения <i>или</i> клинически значимые небольшие (ISTH) кровотечения

Сокращения: А — апиксабан, АВК — антагонист витамина К, Д — дабигатран, К — клопидогрел, ОКС — острый коронарный синдром, Р — ривароксабан, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

в дозе 110 мг составила 15,4%, а на ТАТ — 29,6% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,42-0,63; $p < 0,001$ для гипотезы “не хуже”; $p < 0,001$ для гипотезы “лучше”), и 20,2% у пациентов с ФП на ДАТ с дабигатраном в дозе 150 мг в сравнении с 25,7% на ТАТ (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,58-0,88; $p < 0,001$ для гипотезы “не хуже”) [53].

Внутричерепные кровотечения, хотя и были редкими, развивались реже на ДАТ с дабигатраном в дозе 110 мг, чем на ТАТ (0,3 vs 1,0%; ОШ 0,30; 95% ДИ 0,08-1,07; $p = 0,06$), так же как и на ДАТ с дабигатраном в дозе 150 мг при соответствующем сравнении с ТАТ (0,1 vs 1,0%; ОШ 0,12; 95% ДИ 0,02-1,98; $p = 0,047$) [53].

Частота наступления комбинированной вторичной КТ, включавшей ИМ, инсульт и системные ТЭО, смерть и незапланированную операцию по реваскуляризации миокарда, была сопоставимой при сравнении двух групп, получавших ДАТ, и группы ТАТ (13,7 vs 13,4%; ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84-1,29; $p = 0,005$ для гипотезы “не хуже”) [53].

Тромбозы стентов были редкими событиями и наблюдались у 15 (1,5%) пациентов в группе ДАТ с дабигатраном в дозе 110 мг в сравнении с 8 (0,8%) пациентами в группе ТАТ ($p = 0,15$) и у 7 пациентов (0,9%) в группе ДАТ с дабигатраном в дозе 150 мг в сравнении с 8 (0,8%) пациентами в группе соответствующей ТАТ ($p = 0,98$) [53].

В РКИ AUGUSTUS PCI [54] в соответствии с 2x2-факториальным дизайном пациенты с ФП были рандомизированы в соотношении 1:1 к приему апиксабана 5 мг 2 раза/сут. ($n = 2306$) или варфарина ($n = 2308$), а также аспирина 81 мг/сут. ($n = 2307$) или плацебо ($n = 2306$). Все пациенты получали ингибитор P2Y₁₂-рецепторов. Частота первичной КТ была

ниже на фоне приема апиксабана, чем варфарина (10,5 vs 14,7%, соответственно; $p < 0,0001$), и выше на фоне приема аспирина, чем плацебо (16,1 vs 9,0%, соответственно; $p < 0,0001$). Частота наступления вторичной КТ, включавшей смерть и госпитализацию, была ниже у пациентов, получавших апиксабан, а не варфарин (23,5 vs 27,4%, соответственно; $p = 0,002$), и не отличалась между группами аспирина и плацебо (26,2 vs 24,7%, соответственно; $p > 0,05$). Различий по частоте тромбозов стентов между апиксабаном и варфарином не было установлено (0,74 vs 0,97%, соответственно), так же как и по частоте внутричерепных кровотечений (0,2 vs 0,6%, соответственно) [54].

Подгрупповой анализ продемонстрировал благоприятное для апиксабана в сравнении с варфарином снижение RR первичной КТ на 56% у пациентов с ОКС, которым не выполнялось ЧКВ (95% ДИ 0,28-0,58), на 32% — у пациентов с ОКС и неотложным ЧКВ (95% ДИ 0,52-0,89), на 18% — у пациентов с elective ЧКВ (95% ДИ 0,64-1,04) ($p = 0,052$ при сравнении трех подгрупп). Более значимое снижение риска смерти и госпитализации также наблюдалось у пациентов с ФП, получавших по поводу ОКС только консервативное лечение (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,46-1,09) [54].

Таким образом, в составе ДАТ все три ПОАК статистически значимо снижали риск геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ в сравнении с варфарином в составе ТАТ. Однако следует отметить, что ривароксабан использовался в более низких дозах, чем стандартные, одобренные для профилактики инсульта у пациентов с ФП. На фоне приема апиксабана клинические исходы, касающиеся безопасности и эффективности ДАТ, были лучше

у пациентов с ОКС, которым ЧКВ не выполнялось, а у лиц с ФП и электрофизиологической ЧКВ эффекты аспирин-варфарина были сопоставимы. В сравнении с варфарином дабигатран продемонстрировал более низкий риск кровотечений в обеих дозах, рекомендованных для профилактики системных ТЭО и инсульта у пациентов с ФП. При этом дабигатран в составе ДАТ подтвердил преимущество в сравнении с варфарином в отношении снижения риска внутричерепных кровотечений.

Рекомендации по антитромботической терапии

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC 2016) по лечению ФП (2016г) длительность ТАТ варьировалась от 1 до 6 мес. в зависимости от типа ЧКВ, т.е. была связана с ОКС или электрофизиологической процедурой, и риском кровотечения [2]. После ТАТ требовалось продолжить ДАТ, однако, т.к. результаты ни одного из РКИ еще не были опубликованы, безусловной рекомендации по использованию ПОАК в этом сценарии не было.

Но уже в практическом руководстве Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA 2018г) констатировалось предпочтение ПОАК перед варфарином при выборе антикоагулянта [55] и рекомендовалось использовать ТАТ в течение как минимум 1 мес., затем ДАТ в течение 1 года после электрофизиологической ЧКВ со стентированием. В случае ЧКВ при ОКС длительность ТАТ могла составлять от 1 до 6 мес. в зависимости от преобладания риска тромбоза стента или риска кровотечения. Через 1 год после ЧКВ следовало перейти с ДАТ на монотерапию ОАК.

В последних рекомендациях (ESC 2020г) по диагностике и лечению ФП также подчеркивается преимущественное назначение ПОАК вместо варфарина в сочетании с антитромбоцитарной терапией [5]. При низком риске ишемических событий (например, неосложненное ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией или ОКС) длительность ТАТ не должна превышать 1 нед. (класс рекомендаций IB). Для лиц с высоким риском ишемических осложнений (например, риск тромбоза стента выше риска кровотечения) длительность ТАТ может быть увеличена до 1 мес. (класс рекомендаций IIaC). После электрофизиологической ЧКВ следует продолжить ДАТ до 6 мес., а в случае ЧКВ у пациентов с ОКС — до 12 мес. (класс рекомендаций IB). Пациентам с высоким риском кровотечения (индекс по шкале HAS-BLED ≥ 3) рекомендован прием сниженных доз ривароксабана и дабигатрана (класс рекомендаций IIaB) [5].

В российских клинических рекомендациях (2020г) в случае преобладания риска ишемических событий над риском кровотечения у пациентов после электрофизиологической ЧКВ ТАТ предписана на 1 мес., а после ЧКВ при ОКС — до 6 мес. В случае преобладания риска кровотечения положительность ТАТ < 1 мес., а при высоком риске кровотечения ТАТ может ограни-

читься периодом госпитализации. Переход с ДАТ на монотерапию ПОАК пациентам с ФП рекомендован через 12 мес. после ЧКВ [6]. Пациентам с очень высоким риском кровотечений ДАТ предлагается в качестве альтернативы ТАТ. Пациентам, принимающим дабигатран, в случае жизнеугрожающего кровотечения или необходимости в экстренном оперативном вмешательстве рекомендуется ввести идаруцизумаб для восстановления физиологического гемостаза [6].

В российском и европейских руководствах в комбинации с ОАК рекомендуется использовать клопидогрел вместо прасугрела или тикагрелора вследствие более низкого риска кровотечения.

В американских рекомендациях (2019г) у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ со стентированием, ДАТ рассматривается в качестве разумной альтернативы ТАТ с целью снижения риска кровотечений (класс рекомендаций IIaB) [7]. При этом из ПОАК в состав ДАТ к клопидогрелу рекомендованы только ривароксабан в сниженной дозе 15 мг 1 раз/сут. или дабигатран 150 мг 2 раза/сут. Продолжительность ДАТ составляет от 6 до 12 мес. в зависимости от соотношения рисков ишемии и кровотечения. Если у пациентов с ФП и ОКС после ЧКВ со стентированием предполагается применение ТАТ, то ее длительность следует сократить до 4-6 нед., т.е. периода наибольшего риска развития тромбоза стента (класс рекомендаций IIbB).

Заключение

Популяция пациентов, страдающих одновременно ИБС и ФП, неуклонно растет, при этом оба заболевания обоюдно отягощают прогноз друг друга. Ассоциация ФП и ИБС может потребовать назначения пациентам комбинации ОАК и АТП. Использование традиционной ТАТ (варфарин в сочетании с ДАТ) сопровождается снижением риска развития тромбоза стента и инсульта, однако риск кровотечений при этом увеличивается в 3,5-4 раза. Использование ПОАК в сочетании с монотерапией АТП привело к значительному сокращению кровотечений при сохранной эффективности лечения.

Оптимальная комбинация, интенсивность и продолжительность антитромботической терапии у пациентов с ФП, подвергшихся электрофизиологической или экстренной ЧКВ, еще нуждаются в уточнении. Однако отдельные предпосылки позволяют сделать выбор в пользу дабигатрана. В схемах двойной терапии каждая из двух доз дабигатрана, полностью соответствующих инструкции по применению у пациентов с ФП, соблюдала баланс между риском кровотечения и угрозой тромбоэмболических и атеротромботических событий, что обеспечивает врачам маневренность в лечении пациентов с различным соотношением рисков ишемии и кровотечения. Кроме того,

из всех ПОАК лишь дабигатран в стандартной дозе убедительно доказал эффективность в снижении риска ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин в сравнении с варфарином. И, наконец, только дабигатран имеет специфический антагонист, использование которого одобрено в отечественных рекомендациях. У пациентов с ФП и ИБС введение идаруцизумаба позволяет быстро

и полностью устранить антикоагулянтный эффект дабигатрана в случае необходимости выполнения экстренного КШ или возникновения тяжелого кровотечения на фоне двойной или тройной терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehs296.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;27:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2012. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_ChartBook_508.pdf.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;9963:117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- January CT, Wann LS, Calkins H, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. Race II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1439-41. doi:10.1056/NEJMoa1001337.
- AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study. *Am Heart J*. 2002;143(6):991-1001. doi:10.1067/mhj.2002.122875.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eckels M, et al, ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78. doi:10.1056/NEJMoa0803778.
- Krlev S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6(9):e24964.
- Lip GYH, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation: history, epidemiology and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 1995;311(7016):1361-3. doi:10.1136/bmj.311.7016.1361.
- Nous FMA, Budde RPJ, van Dijkman ED, et al. Prognostic value of subclinical coronary artery disease in atrial fibrillation patients identified by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2020;126:16-22. doi:10.1016/j.amjcard.2020.03.050.
- Loukianov MM, Andrenko EY, Martsevich SY, et al. Patients with atrial fibrillation in clinical practice: comorbidity, drug treatment and outcomes (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):888-98. (In Russ.) Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(6):888-98. doi:10.20996/1819-6446-2020-12-01.
- Zhirov IV, Safronova NV, Osmolovskaya YF, Tereshchenko SN. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIFCHF register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4200. (In Russ.) Жиров И.В., Сафронова Н.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200.
- AFFIRM Investigators. Clinical factors that influence response to treatment strategies in atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J*. 2005;149:645-9. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.038.
- Suttrop MJ, Kingma JH, Koomen EM, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1993;71:710-13. doi:10.1016/0002-9149(93)91015-a.
- Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:657-63. doi:10.1016/j.ahj.2004.06.032.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13. doi:10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-145. doi:10.1093/eurheartj/ehs579.
- Jabre P, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;124(19):2094-100. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
- Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):955-60. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.016.
- Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, et al. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission. *Am J Cardiol*. 2016;15(8):1213-8. doi:10.1016/j.amjcard.2016.01.012.
- Pedersen OD, Abildstrom SZ, Ottesen MM, et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:290-5. doi:10.1093/eurheartj/ehi629.
- Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J*. 2005;26(4):350-6. doi:10.1093/eurheartj/ehi064.
- Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996;94(3):390-7. doi:10.1161/01.cir.94.3.390.
- Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. *MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA*. 1996;276(4):300-6.
- Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Correlation of atrial fibrillation, paroxysmal supraventricular tachycardia, and sinus rhythm with incidences of new coronary events in 1,359 patients, mean age 81 years, with heart disease. *Am J Cardiol*. 1995;75:182-4. doi:10.1016/s0002-9149(00)80074-0.
- Goto S, Bhatt DL, Rother J, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156:855-63. doi:10.1016/j.ahj.2008.06.029.
- Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD). *Circulation*. 2018;137:1997-2009. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.
- Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularization with drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2013;22(9):1061-71. doi:10.4244/EIJV8I9A163.

36. Otterstad JE, Kirwan B-A, Lubsen J, et al. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scand Cardiovasc J.* 2006;40(3):152-9. doi:10.1080/14017430600746268.
37. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation.* 2012;125:669-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970.
38. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, 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;127:634-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
39. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35:233-41. doi:10.1093/eurheartj/eh428.
40. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol.* 2013;170:215-20. doi:10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
41. Fauchier L, Samson A, Chaize G, et al. Cause of death in patients with atrial fibrillation admitted to French hospitals in 2012: a nationwide database study. *Open Heart.* 2015;2(1):e000290. doi:10.1136/openhrt-2015-000290.
42. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, et al. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002197. doi:10.1161/JAHA.115.002197.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Cause of Death, 1999-2018. CDC WONDER Online Database. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. Accessed March 12, 2020.
44. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. 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;367:1903-12. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
45. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, 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;374:1967-74. doi:10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
46. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke.* 2008;39:1740-5. doi:10.1161/STROKEAHA.107.504993.
47. Uchida Y, Mori F, Ogawa H, et al. Impact of anticoagulant therapy with dual antiplatelet therapy on prognosis after treatment with drug-eluting coronary stents. *J Cardiol.* 2010;55:362-9. doi:10.1016/j.jicc.2009.12.014.
48. Dabi A, Koutrouvelis AP. Reversal strategies for intracranial hemorrhage related to direct oral anticoagulant medications. *Crit Care Res Pract.* 2018;2018:4907164. doi:10.1155/2018/4907164.
49. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012;120:2954-62. doi:10.1182/blood-2012-06-415943.
50. Boehringer Ingelheim, Inc. Praxbind prescribing information. Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025tbl.pdf.
51. Portola Pharmaceuticals. U.S. FDA approves Portola Pharmaceuticals Andexxa®, the first and only antidote for the reversal of factor Xa inhibitors [media release]. 3 May 2018.
52. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375:2423-34. doi:10.1056/NEJMoa1611594.
53. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377:1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
54. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509-24. doi:10.1056/NEJMoa1817083.
55. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.