



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-1-98-106

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

О.В. Крестьянинов, А.Г. Бадоян, Р.А. Найденов, В.И. Байструков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

• В статье проанализирована современная доказательная база применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий, перенесшим чрескожные коронарные вмешательства, а также освещены перспективы развития данного типа лечения.

Резюме

Ряд пациентов, в частности лица с фибрилляцией предсердий, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство, могут нуждаться в интенсификации антитромботической терапии. Проблемой лечения данной группы больных является достижение такого уровня гипокоагуляции, которого будет достаточно для профилактики острых ишемических событий, в основном связанных с имплантированным коронарным стентом, при отсутствии кровотечений. Достижение такого баланса требует персонализированного подхода в назначении комбинированной (антиагрегант и антикоагулянт) терапии. Обзор включает анализ современных схем антитромботической терапии у рассматриваемой когорты пациентов, оценку и перспективы развития данного метода лечения.

Ключевые слова

Фибрилляция предсердий • Чрескожное коронарное вмешательство • Антикоагулянт • Двойная антиагрегантная терапия • Кровотечение

Поступила в редакцию: 16.11.2021; поступила после доработки: 10.12.2021; принята к печати: 29.01.2022

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

O.V. Krestyaninov, A.G. Badoian, V.I. Baystrukov, R.A. Naydenov

Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

• The article analyzes the current evidence base for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary interventions, and future perspectives of such therapy.

Abstract

A number of patients undergoing percutaneous coronary intervention may require intensification of antithrombotic therapy. These include patients with atrial fibrillation. The difficulty of treatment of this group of patients consists in the achievement of a certain level of hypocoagulation, which will be sufficient for the prevention of acute ischemic events, mainly associated with the implanted coronary stent, but will not lead to the clinically relevant bleeding. Achieving this balance requires a careful and personalized approach to prescribing a variety of combination (antiplatelet and anticoagulant) therapy regimens. The article provides an overview of modern antithrombotic therapy regimens in this group of patients, their evidence base and promising directions for improving such therapy.

Keywords

Atrial fibrillation • Percutaneous coronary intervention • Anticoagulant • Dual antiplatelet therapy • Bleeding

Received: 16.11.2021; received in revised form: 10.12.2021; accepted: 29.01.2022

Для корреспонденции: Арам Гозоевич Бадоян, Soir007@yandex.ru; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Россия, 630055

Corresponding author: Aram G. Badoian, Soir007@yandex.ru; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russia, 630055

Список сокращений

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия	ОР – отношение рисков
ДИ – доверительный интервал	ФП – фибрилляция предсердий
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ОАК – оральные антикоагулянты	

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание, в то время как фибрилляция предсердий (ФП) служит наиболее частым вариантом нарушения ритма сердца. С повсеместным внедрением интервенционных методов лечения ИБС возросла доля пациентов с сопутствующей ФП, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Поскольку ФП чаще встречается среди пожилых больных, имеющих несколько факторов риска атеросклеротических заболеваний, по мере старения населения распространенность сочетания ФП и ИБС возрастает [1–3]. С целью минимизации рисков ишемических событий после ЧКВ пациентам в послеоперационном периоде назначают комбинированную антиагрегантную терапию, тогда как больные ФП дополнительно нуждаются в антикоагулянтном лечении для снижения риска тромботических событий, таких как инсульт. Однако такая терапия сопряжена с повышенным риском кровотечений [4, 5].

Использование только двойной антитромбоцитарной терапии (ДААТ) не может в достаточной степени защитить пациентов от инсульта, тогда как монотерапия антикоагулянтами, будь то прямой оральные антикоагулянты (ОАК) или антагонист витамина К, – от новых коронарных событий [6, 7]. Повышенный риск кровотечения, выявленный при назначении тройной антитромботической терапии (антикоагулянт в сочетании с ДААТ), побудил научное сообщество исследовать альтернативные методы лечения и комбинированные фармакологические стратегии, направленные на уравнивание пользы и риска терапии. За последние несколько лет парадигмы медикаментозного ведения пациентов с ФП и ИБС существенно изменились, получив подтверждение в ходе рандомизированных контролируемых исследований.

В статье представлен обзор современных схем антитромботической терапии у пациентов с ФП после ЧКВ, доказательная база и перспективы развития данного метода лечения.

Распространенность фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца в популяции

Распространенность ИБС среди пациентов с ФП

составляет 17–46,5%, в то время как ФП у больных ИБС регистрируют реже: в 5–15% случаев, по данным регистровых исследований. Так, согласно японскому регистру ФП Fushimi, частота распространения ИБС, перенесенного инфаркта миокарда и ЧКВ в анамнезе у пациентов с ФП составила 15,0, 6,4 и 7,6% соответственно [8]; в европейском регистре PREFER – 23,4, 10,7 и 10,2% соответственно [9].

В международном проспективном наблюдательном регистре REACH, в который вошли стабильные амбулаторные пациенты с атеротромбозом или высоким риском заболевания, ФП обнаружена в 12,5% случаев и связана со значительным увеличением сердечно-сосудистой смертности [10]. Однолетняя частота нефатального инсульта, нестабильной стенокардии и смерти от сердечно-сосудистых причин была выше у больных ФП: 2,4 против 1,6%, 6,0 против 4,0% и 3,2 против 1,4% соответственно; $p < 0,01$.

Риск кровотечения при терапии пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами

Данные литературы свидетельствуют о трех- или даже четырехкратном увеличении риска кровотечений при назначении тройной терапии пациентам с ФП, перенесшим ЧКВ. Так, по данным датского регистра, у пациентов, получавших двойную (клопидогрел и варфарин) или тройную (аспирин, клопидогрел и варфарин) терапию, риск кровотечения был в три раза выше по сравнению с теми, кто получал монотерапию варфарином [11]. R. Sørensen и коллеги на основании данного регистра проанализировали риски госпитализации из-за кровотечения и выявили закономерное увеличение риска при добавлении антикоагулянта к антиагреганту: при использовании аспирина в контрольной группе отношение рисков (ОР) кровотечения составило 1,33 для клопидогрела, 1,23 для варфарина, 1,47 для аспирина с клопидогрелом, 1,84 для аспирина с варфарином, 3,52 для клопидогрела с варфарином и 4,05 для тройной терапии [12].

По результатам метаанализа K. Dahal и соавт., в который вошли пять крупных рандомизированных исследований, тройная терапия по сравнению с ДААТ статистически значимо увеличивала риски крупного кровотечения (отношение шансов 1,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09–2,37; $p = 0,02$), в то же время статистически значимых

различий в других сердечно-сосудистых событиях (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и тромбоз стента) не обнаружено [13]. Двойная (антитромбоцитарная и антикоагулянтная) и тройная терапии независимо связаны с повышенным риском кровотечений. Таким образом, определение оптимального сочетания, интенсивности и продолжительности комбинированной антитромботической терапии нуждается в дальнейшем изучении.

Стратегии антиагрегантной и антикоагулянтной терапии – от прошлого к настоящему

Для пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, необходимо учитывать два фактора. Во-первых, риск тромбоза стента может возрасти из-за преждевременного прекращения ДАТТ, особенно в ближайшее после коронарного стентирования время. Во-вторых, риск кровотечения при тройной терапии растет с увеличением продолжительности терапии. Показано, что стенты нового поколения с лекарственным покрытием связаны со значительным снижением тромбоза у больных после ЧКВ [14]. Ввиду этого остается открытым вопрос соотношения пользы и риска антитромботической терапии у данной группы больных, а также эффективности и безопасности применяемых препаратов.

В эпоху варфарина стремление уменьшить количество принимаемых антитромботических препаратов в комбинации привело к идее о возможной отмене аспирина. Впервые эта гипотеза проверена в открытом рандомизированном контролируемом исследовании WOEST. Двойная терапия с участием клопидогрела и варфарина показала значительно более низкую частоту кровотечений через год по сравнению с тройной терапией, включавшей аспирин, клопидогрел и варфарин (19,4 против 44,4%): ОР: 0,36, 95% ДИ 0,26–0,50; $p < 0,0001$ [15]. Более того, комбинированная вторичная конечная точка – смерть, инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация целевого сосуда и тромбоз стента – наблюдалась у 11,1% пациентов группы двойной терапии и у 17,6% пациентов в группе тройной терапии ($p = 0,025$). Таким образом, авторы продемонстрировали безопасность отмены аспирина в составе комбинированной терапии.

Однако современный анализ применения ОАК для профилактики инсульта при ФП показал превосходящую эффективность и безопасность препаратов данной группы по сравнению с варфарином независимо от включения или невключения аспирина в схему терапии [16–18]. В частности отмечена меньшая частота внутримозгового кровоизлияния, в связи с чем схемы с использованием варфарина у пациентов больше не рекомендовано.

Результаты четырех рандомизированных контролируемых исследований подтвердили возможность эффективного и безопасного применения

ОАК в составе двойной терапии с антиагрегантом: PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS и ENTRUST-AF PCI (таблица).

Первым изучен ривароксабан в исследовании PIONEER AF-PCI, в которое вошли более 2 тысяч пациентов с неклапанной ФП, перенесших ЧКВ [19]. Авторы обнаружили, что ривароксабан в двух разных дозах (5 или 15 мг) в сочетании с ингибитором $P2Y_{12}$ вызывал меньше клинически значимых кровотечений, чем антагонист витамина К в сочетании с ДААТ (тройная терапия). Установлена закономерность в снижении частоты кровотечений при уменьшении интенсивности антитромботической терапии: 16,8% в группе низких доз ривароксабана, 18,0% в группе очень низких доз ривароксабана и 26,7% в группе тройной терапии. Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда или инсульт, смерть, между группами не различалась.

Вторым оценен дабигатран в дозировках 110 и 150 мг в исследовании RE-DUAL-PCI [20]. Схема приема дабигатрана в сочетании с ингибитором $P2Y_{12}$ (клопидогрел или тикагрелор) оказалась безопаснее тройной терапии (варфарин, ингибитор $P2Y_{12}$ и аспирин). Риск серьезных или клинически значимых кровотечений в группе двойной терапии был значительно ниже, чем при тройной. Двойная терапия не уступала тройной в отношении риска тромбоэмболических событий, включая инфаркт миокарда и инсульт, системную эмболию, смерть или незапланированную реваскуляризацию.

Позже опубликованы результаты исследования AUGUSTUS, целью которого было изучить безопасность апиксабана у больных ФП, нуждающихся в плановом ЧКВ или переносящих ОКС [21]. Исследование AUGUSTUS было наиболее крупным и включало 4 614 пациентов с ФП. Апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день сравнивали с варфарином, аспирином и плацебо в течение 6 мес. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

До рандомизации в среднем в течение 7 дней все участники получали аспирин. После рандомизации аспирин назначали двойным «слепым» способом с применением плацебо. Первичной конечной точкой были большие и клинически значимые кровотечения согласно классификации Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH). Частота клинически значимого кровотечения по результатам исследования была значительно снижена как у пациентов, получавших апиксабан, так и тех, кто получал варфарин (10,5 против 14,7%), а также у больных, получавших плацебо, по сравнению с теми, кто принимал аспирин (9,0 против 16,1%). Апиксабан приводил к меньшей частоте сочетания смерти и госпитализации, чем варфарин, но демонстрировал аналогичную частоту ишемических событий. Отказ от аспирина позволил

Доказательная база оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП после ЧКВ
Evidence base of oral anticoagulants in patients with AF after PCI

Исследование / Study	PIONEER AF-PCI [19]	RE-DUAL PCI [20]	AUGUSTUS [21]	ENTRUST-AF PCI [22]
Общее количество пациентов / Total number of patients	2 124	2 725	4 614	1 506
Объект исследования / Study object	Пациенты с ФП, перенесшие ЧКВ / Patients with AF after PCI		Пациенты с ФП и недавним ОКС или ЧКВ / Patients with AF after ACS or PCI	
Лечение / Treatment	1. Группа 1: ривароксабан 15 мг в сутки + клопидогрел / Group 1: rivaroxaban 15 mg daily + clopidogrel 2. Группа 2: ривароксабан 2,5 мг два раза в день + ДАТТ (1, 6 или 12 мес.) / Group 2: rivaroxaban 2.5 mg twice daily + DAPT 3. Группа 3: варфарин + ДАТТ (1, 6 или 12 мес.) / Group 3: Warfarin + DAPT (1,6 or 12 months)	1. Дабигатран 110 мг два раза в сутки + клопидогрел или тикагрелор / Dabigatran 110 mg twice daily + clopidogrel or ticagrelor 2. Дабигатран 150 мг два раза в сутки + клопидогрел или тикагрелор / Dabigatran 150 mg twice daily + clopidogrel or ticagrelor 3. Варфарин + ДАТТ (клопидогрел или тикагрелор) / Warfarin + DAPT clopidogrel or ticagrelor	1. Аликсабан 5 мг два раза в день + ДАТТ / Apixaban 5 mg twice daily + DAPT 2. Варфарин + ДАТТ / Warfarin + DAPT 3. ДААТ / DAPT 4. Только P2Y ₁₂ / only P2Y ₁₂	1. Эдоксабан 30–60 мг в день + P2Y ₁₂ / Edoxaban 30–60 mg daily + P2Y ₁₂ 2. Варфарин + ДАТТ / Warfarin + DAPT
Критерии исключения / Inclusion criteria	Предшествующий инсульт, недавнее желудочно-кишечное кровотечение, CrCl <30 мл/мин или анемия (Hb <10 г/дл) / Previous stroke, recent gastrointestinal bleeding, CrCl <30 ml/min or anemia (Hb <10 g/dL)	Протезирование клапана (механический или биологический протез) или CrCl <30 мл/мин / Valve replacement (mechanical or bioprosthetic) or CrCl <30 ml/min	Использование антикоагулянтов по показаниям, отличным от ФП; тяжелая почечная недостаточность; предшествующие инсульты; недавнее или запланированное аортокоронарное шунтирование; продолжающееся кровотечение / Use of anticoagulants for indications other than AF, severe renal failure, previous strokes, recent or planned coronary artery bypass surgery, ongoing bleeding	Механический клапан, митральный стеноз средней и тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности / Mechanical valve, moderate to severe mitral stenosis and end-stage renal disease
Частота кровотечений / Rate of bleeding	Группа 1, 16,8% / Group 1, 16.8% Группа 2, 18,0% / Group 2, 18.0% Группа 3, 26,7% / Group 3, 26.7% • 1 против 3, ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,76) / 1 vs 3, OR 0.59 (95% CI: 0.47–0.76) • 2 против 3, ОР 0,63 (95% ДИ 0,50–0,80) / 2 vs 3, OR 0.63 (95% CI 0.50–0.80)	Группа 1, 15,4% / Group 1, 15.4% Группа 2, 20,2% / Group 2, 20.2% Группа 3, 26,9% / Group 3, 26.9% • 1 против 3, ОР 0,52 (95% ДИ 0,42–0,63) / 1 vs 3, OR 0.52 (95% CI: 0.42–0.63) • 2 против 3, ОР 0,72 (95% ДИ 0,58–0,88) / 2 vs 3, OR 0.72 (95% CI 0.58–0.88)	Группа 1, 10,5% / Group 1, 10.5% Группа 2, 14,7% / Group 2, 14.7% Группа 3, 16,1% / Group 3, 16.1% Группа 4, 9,0% / Group 4, 9.0% • Аликсабан против варфарина, ОР 0,69 (95% ДИ 0,58–0,81) / Apixaban vs Warfarin, OR 0.69 (95% CI: 0.58–0.81) • ДАТТ по сравнению с P2Y ₁₂ , ОР 1,89 (95% ДИ 1,59–2,24) / DAPT vs P2Y ₁₂ , OR 1.89 (95% CI: 1.59–2.24)	Группа 1, 17% / Group 1, 17% Группа 2, 20% / Group 2, 20% • Эдоксабан против варфарина, ОР 0,83 (95% ДИ 0,65–1,05) / Edoxaban vs Warfarin, OR 0.83 (95% CI: 0.65–1.05)
Определение кровотечения / Bleeding definition	Крупное кровотечение по TIMI + незначительное кровотечение / Major bleeding according to TIMI + minor bleeding	Клинически значимые кровотечения по классификации ISTH + кровотечения по CRNM (клинически значимые, незначимые) / Clinically significant bleeding according to ISTH classification + bleeding according to CRNM (clinically significant, minor)		

Примечание: ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; ДИ – доверительный интервал; ОКС – острый коронарный синдром; ОР – отношение рисков; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ISTH – Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу.

Note: ACS – acute coronary syndrome; AF – atrial fibrillation; CI – confidence interval; CRNM – Clinically relevant non-major; DAPT – dual antiplatelet therapy; ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis; OR – odds ratio; PCI – percutaneous coronary intervention; TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction.

снизить риск кровотечения на 47% без значительного увеличения частоты ишемических событий. Результаты исследования AUGUSTUS оказали существенное влияние на основные положения рекомендаций, прежде всего в отношении принятия решения об отказе от длительной терапии аспирином у большинства больных.

Наконец, результаты исследования ENTRUST-AF PCI показали, что двойная терапия (эдоксабан 60 мг один раз в день плюс ингибитор P2Y₁₂) не уступала по показателям кровотечений тройной терапии с варфарином у 1 506 пациентов [22]. Среднегодовая частота серьезных или клинически значимых небольших кровотечений при схеме терапии на основе эдоксабана была значительно ниже, чем при терапии на основе варфарина (20,7 против 25,6%). При этом частота комбинированной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт, системные эмболические события, инфаркт миокарда и определенный тромбоз стента, между двумя группами статистически значимо не различалась.

Таким образом, результаты перечисленных исследований в совокупности усилили концепцию, согласно которой двойная терапия, состоящая из ОАК (а не варфарина) и ингибитора P2Y₁₂ без аспирина, является более безопасной в отношении кровотечения у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, при этом обладает сопоставимой эффективностью. Данные положения легли в основу современных рекомендаций по медикаментозному ведению анализируемой группы больных. Однако следует подчеркнуть, что в исследованиях основное внимание

уделено кровотечению как первичной конечной точке, при этом не выявлена статистически значимая разница в относительно низкой частоте ишемических/тромбоэмболических событий, включая инсульт, повторный инфаркт и тромбоз стента, что требует дальнейшего изучения.

Современные рекомендации по назначению антитромботической терапии пациентам с ФП после ЧКВ

В настоящее время европейские и американские руководства и согласительные документы по антитромботической терапии у пациентов с ФП, подвергающихся ЧКВ, во многом схожи [23–25]. Основные положения сводятся к следующему: 1) пероральный антикоагулянт выбора – препараты из группы ОАК, которые следует принимать в течение длительного времени; 2) ингибитор P2Y₁₂ (предпочтительно клопидогрел) следует принимать в течение 12 мес. (или 6 мес. пациентам с более низким риском тромботических или ишемических осложнений и/или больным с более высоким риском кровотечения); 3) прием аспирина следует поддерживать от 1 до 7 дней (или до выписки из больницы) с возможностью продления до 30 дней, если тромботический или ишемический риск высокий, а риск кровотечения низкий (рис. 2).

В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) предложено несколько стратегий, позволяющих избежать кровотечений у пациентов, получающих антитромботическую терапию: ограничение продолжительности или отказ

от тройной терапии; установка целевого международного нормализованного отношения на нижней границе рекомендуемого диапазона при использовании варфарина; использование ОАК вместо варфарина с учетом утвержденного режима более низких доз (если доступен) ривароксабана или дабигатрана; применение клопидогрела и отказ от прасугрела и тикагрелора в качестве антитромбоцитарной терапии; прием низких доз аспирина и рутинное использование ингибиторов протонной помпы для защиты желудка [23].

Следует отметить, что рекомендуемые сроки перехода от тройной к двойной терапии, то есть отмены аспирина, в исследованиях варьируют.

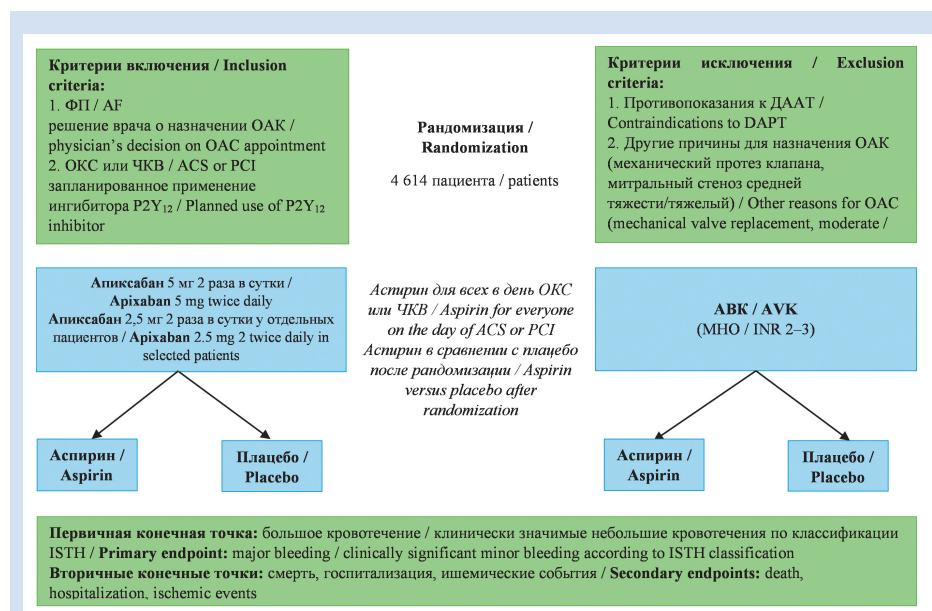


Рисунок 1. Дизайн исследования AUGUSTUS

Примечание: АВК – антагонист витамина К; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; МНО – международное нормализованное отношение; ОАК – оральные антикоагулянты; ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Figure 1. Research design AUGUSTUS

Note: AF – atrial fibrillation; OAC – oral anticoagulant; ACS – acute coronary syndrome; PCI – percutaneous coronary intervention; DAPT – dual antiplatelet therapy; AVK – vitamin K antagonist; INR – international normalized ratio.

Пациенты не были сразу рандомизированы для лечения без аспирина после постановки диагноза острого коронарного синдрома или процедуры индексного ЧКВ. Так, в исследовании PIONEER AF была разрешена задержка рандомизации после ЧКВ продолжительностью до 3 дней, в то время как в исследованиях RE-DUAL PCI и ENTRUST AF-PCI – до 5 дней. В исследовании AUGUSTUS средний интервал между диагностикой острого коронарного синдрома или процедурой ЧКВ и рандомизацией составил 6 дней. Следовательно, при переходе от тройной терапии к двойной необходимо учитывать потенциальный риск тромбоза стента, особенно в непосредственном и раннем послеоперационном периодах острого коронарного синдрома и ЧКВ.

Между тем подчеркивается важность одновременной оценки риска ишемических событий у данной категории пациентов. Для расчета риска инсульта у больных ФП следует использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc. Баллы предусмотрены за хроническую сердечную недостаточность, гипертонию, возраст старше 65 лет (2 балла для возраста >75), диабет, инсульт (2 балла), сосудистые заболевания и женский пол. Показатель 2–9 баллов указывает на высокий риск инсульта ($\geq 2,2\%$ в год) [26]. Для оценки риска кровотечения у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, рекомендована шкала HAS-BLED. Баллы присваиваются за гипертонию, нарушение функции почек и печени, инсульт, кровотечение, неустойчивое значение международного нормализованного соотношения, пожилой статус, употребление препаратов, predisполагающих к кровотечению, прием алкоголя.

Результат 3 или более баллов свидетельствует о высоком риске кровотечения ($\geq 5,8\%$ в год) [26].

Пробелы в доказательствах и дальнейшие исследования

Часть вопросов, связанных с антитромботической терапией у пациентов, перенесших ЧКВ, которые также нуждаются в пероральном антикоагулянтном лечении, требуют дальнейшего изучения. Во-первых, ни одна из уже известных моделей прогнозирования риска кровотечений или ишемии не оценена в проспективных рандомизированных исследованиях. Неясно, позволят ли эти прогностические модели улучшить результаты лечения данной группы больных. Во-вторых, остается открытым вопрос выбора антитромбоцитарного агента (ингибитор P2Y₁₂ или аспирин) для комбинированной терапии. В исследованиях WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL, AUGUSTUS и ENTRUST-AF PCI более 90% пациентов получали клопидогрел. В исследовании AFIRE 70,2% участников принимали аспирин, 26,8% – клопидогрел; при этом выбор антиагрегантного режима (аспирина или ингибитора P2Y₁₂) оставался на усмотрение лечащих врачей [27].

Другие ингибиторы P2Y₁₂, такие как прасугрел и тикагрелор, для двойной или тройной терапии на сегодняшний день недостаточно изучены вследствие значительного увеличения числа кровотечений [28]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки использования различных комбинаций антикоагулянтов и антитромбоцитов с учетом персонализированного риска ишемии и кровотечения.

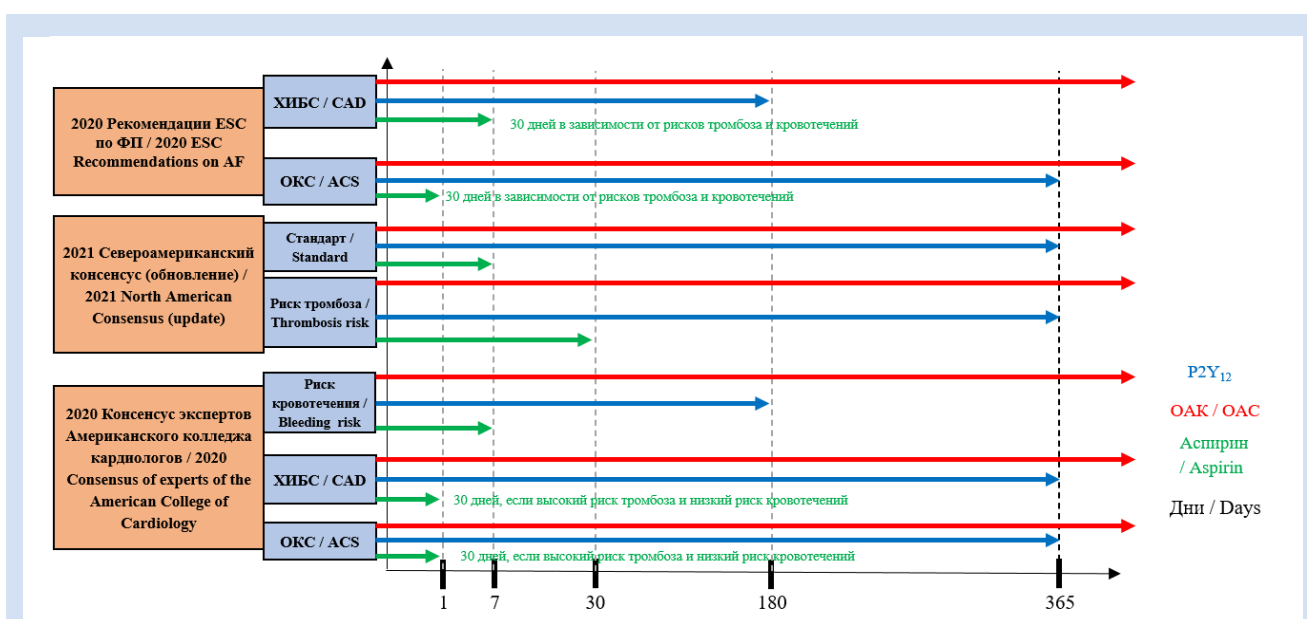


Рисунок 2. Современные положения рекомендаций относительно двойной и тройной антиагрегантной терапии у пациентов с ФП после чрескожного коронарного вмешательства

Примечание: ОАК – оральные антикоагулянты; ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий; ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца.

Figure 2. Current provisions of recommendations regarding double and triple antiplatelet therapy in patients with AF after percutaneous coronary intervention

Note: ACS – acute coronary syndrome; AF – atrial fibrillation; CAD – coronary artery disease; OAC – oral anticoagulant.

Также продолжается поиск других антикоагулянтов, связанных с минимальным риском кровотечения [29]. Так, фактор свертывания крови XI стал многообещающей мишенью для новых антикоагулянтов – несколько стратегий ингибирования этого фермента для уменьшения риска инсульта, тромбоза и кровотечения находятся в стадии изучения. Актуальность исследования обусловлена тем, что, хотя ОАК способствуют снижению частоты тромбоза без увеличения риска кровотечения, ежегодные показатели больших кровотечений остаются на уровне 2–3% в популяции пациентов с ФП, а частота серьезных и клинически значимых небольших кровотечений составляет около 10%. Одним из аргументов в пользу потенциально лучших показателей безопасности ингибиторов XI (а также XII) является отсутствие кровотечений у пациентов с врожденным дефицитом данных факторов (или незначительные кровотечения при оперативных вмешательствах и травмах). Таким образом, на тромбообразование, вероятно, можно влиять путем воздействия на внутренний путь коагуляции, не повышая при этом риск кровотечения. Исследование PACIFIC-AF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04218266) направлено на изучение

препарата BAY 2433334 – ингибитора фактора XIa: поиск оптимальной дозы и сравнительную (с апиксабаном) оценку безопасности его применения у пациентов с ФП.

Заключение

Лечение пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, до сих пор вызывает трудности и связано с поиском баланса между риском ишемических событий и кровотечений. Чтобы снизить риск кровотечения у данных больных, следует использовать стратегии лечения на основе оральное антикоагулянта, а не варфарина, при этом продолжительность тройной терапии – минимизировать.

Конфликт интересов

О.В. Крестьянинов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Бадоян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Найденов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Байструков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Крестьянинов Олег Викторович, доктор медицинских наук заведующий научно-исследовательским отделом эндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5214-8996

Бадоян Арам Гозоевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению в центре эндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4480-2585

Найденов Роман Александрович, кандидат медицинских наук заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1384-7185

Байструков Виталий Игоревич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению в центре эндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2883-6574

Вклад авторов в статью

КОВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Krestyaninov Oleg V., PhD, Head of the Department of Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5214-8996

Badoian Aram G., Specialist in X-Ray Endovascular Diagnostics and Treatment at the Endovascular Surgery Center, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4480-2585

Naydenov Roman A., PhD, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostics and Treatment, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1384-7185

Baistrukov Vitaly I., Specialist in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment at the Endovascular Surgery Center, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2883-6574

Author Contribution Statement

KOV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

БАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НРА – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БВИ – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BAG – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NRA – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BVI – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H., Stijnen T., Lip G.Y., Witteman J.C. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825
2. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110(9):1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
3. Ohsawa M., Okayama A., Sakata K., Kato K., Itai K., Onoda T., Ueshima H. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol.* 2005 Sep;15(5):194-6. doi: 10.2188/jea.15.194
4. Roskell N.S., Samuel M., Noack H., Monz B.U. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace.* 2013;15(6):787-797. doi:10.1093/europace/eut001
5. Shoeb M., Fang M.C. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(3):312-319. doi:10.1007/s11239-013-0899-7
6. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S., Pfeffer M., Hohnloser S., Yusuf S. 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
7. Lip G.Y.H., Collet J.P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L., Halvorsen S., Lau D., Lopez-Cabanillas N., Lettino M., Marin F., Obel I., Rubboli A., Storey R.F., Valgimigli M., Huber K.; ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 2019;21(2):192-193. doi: 10.1093/europace/euy174
8. Yamashita Y., Uozumi R., Hamatani Y., Esato M., Chun Y.H., Tsuji H., Wada H., Hasegawa K., Ogawa H., Abe M., Morita S., Akao M. Current Status and Outcomes of Direct Oral Anticoagulant Use in Real-World Atrial Fibrillation Patients - Fushimi AF Registry. *Circ J.* 2017 Aug 25;81(9):1278-1285. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1337
9. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.Y., Schilling R.J., Schmitt J., Zamorano J.L. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014;16(1):6-14. doi: 10.1093/europace/eut263
10. Goto S., Bhatt D.L., Röther J., Alberts M., Hill M.D., Ikeda Y., Uchiyama S., D'Agostino R., Ohman E.M., Liao C.S., Hirsch A.T., Mas J.L., Wilson P.W., Corbalán R., Aichner F., Steg P.G.; REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J.* 2008;156(5):855-63. doi: 10.1016/j.ahj.2008.06.029
11. Hansen M.L., Sørensen R., Clausen M.T., Fog-Petersen M.L., Raunso J., Gadsbøll N., Gislason G.H., Folke F., Andersen S.S., Schramm T.K., Abildstrøm S.Z., Poulsen H.E., Køber L., Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1433-41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271
12. Sørensen R., Hansen M.L., Abildstrøm S.Z., Hvelplund A., Andersson C., Jørgensen C., Madsen J.K., Hansen P.R., Køber L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. 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
13. Dahal K., Mustafa U., Sharma S.P., Apte N., Bogabathina H., Hanna M., Watt H., Azrin M., Lee J., Mina G., Katikaneni P., Modi K. Ischemic and bleeding outcomes of triple therapy in patients on chronic anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019;8:2048004019885572. doi:10.1177/2048004019885572
14. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevanos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
15. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P., Adriaenssens T., Vrolix M., Heestermaas A.A., Vis M.M., Tijssen J.G., van 't Hof A.W., ten Berg J.M.; WOEST study investigators. 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

16. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M., Ezekowitz M., Oldgren J., Eikelboom J.W., Reilly P.A., Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386
17. Xu H., Ruff C.T., Giugliano R.P., Murphy S.A., Nordio F., Patel I., Shi M., Mercuri M., Antman E.M., Braunwald E. Concomitant Use of Single Antiplatelet Therapy With Edoxaban or Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Analysis From the ENGAGE AF-TIMI48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002587. doi: 10.1161/JAHA.115.002587
18. Sindet-Pedersen C., Lamberts M., Staerk L., Nissen Bonde A., Berger J.S., Pallisgaard J.L., Lock Hansen M., Torp-Pedersen C., Gislason G.H., Olesen J.B. Combining Oral Anticoagulants With Platelet Inhibitors in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(15):1790-1800. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.054
19. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F., Wildgoose P., van Eickels M., Lip G.Y., Cohen M., Husted S., Peterson E., Fox K. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169(4):472-8.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.006
20. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T., Maeng M., Merkely B., Zeymer U., Gropper S., Nordaby M., Kleine E., Harper R., Manassie J., Januzzi J.L., Ten Berg J.M., Steg P.G., Hohnloser S.H.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454
21. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R., Goodman S.G., Windecker S., Darius H., Li J., Averkov O., Bahit M.C., Berwanger O., Budaj A., Hijazi Z., Parkhomenko A., Sinnaeve P., Storey R.F., Thiele H., Vinereanu D., Granger C.B., Alexander J.H.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083
22. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G., Batushkin V., Campo G., Lysak Z., Vakaliuk I., Milewski K., Laeis P., Reimitz P.E., Smolnik R., Zierhut W., Goette A. 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):1335-1343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0
23. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
24. Angiolillo D.J., Bhatt D.L., Cannon C.P., Eikelboom J.W., Gibson C.M., Goodman S.G., Granger C.B., Holmes D.R., Lopes R.D., Mehran R., Moliterno D.J., Price M.J., Saw J., Tanguay J.F., Faxon D.P. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective: 2021 Update. *Circulation*. 2021;143(6):583-596. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438
25. Kumbhani D.J., Cannon C.P., Beavers C.J., Bhatt D.L., Cuker A., Gluckman T.J., Marine J.E., Mehran R., Messe S.R., Patel N.S., Peterson B.E., Rosenfield K., Spinler S.A., Thourani V.H. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629-658. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.011
26. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr., Conti J.B., Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M., Yancy C.W.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040
27. Yasuda S., Kaikita K., Akao M., Ako J., Matoba T., Nakamura M., Miyauchi K., Hagiwara N., Kimura K., Hirayama A., Matsui K., Ogawa H.; AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1103-1113. doi: 10.1056/NEJMoa1904143
28. Kirolos I., Ifedili I., Maturana M., Premji A.M., Cave B., Roman S., Jones D., Gaid R., Levine Y.C., Jha S., Kabra R., Khouzam R.N. Ticagrelor or prasugrel vs. clopidogrel in combination with anticoagulation for treatment of acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. *Ann Transl Med*. 2019;7(17):406. doi: 10.21037/atm.2019.07.41
29. Weitz J., Fredenburgh J.C. Factors XI and XII as Targets for New Anticoagulants. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:19. doi: 10.3389/fmed.2017.00019

Для цитирования: Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г., Найденов Р.А., Байструков В.И. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожных коронарных вмешательств. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1): 98-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-98-106

To cite: Krestyaninov O.V., Badoian A.G., Baystrukov V.I., Naydenov R.A. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary interventions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1): 98-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-98-106