

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при чрескожных коронарных вмешательствах

Панов А.В.*

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Всесторонняя защита пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) должна обеспечивать не только снижение риска инсульта и системной эмболии, но и снижение риска коронарных событий и высокую приверженность лечению. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечного ритма, Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам, Американской коллегии кардиологов, а также недавних рекомендаций Российского кардиологического общества антитромботическая терапия у пациентов с ФП, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), требует решения ряда сложных и взаимосвязанных вопросов. В обзорной статье рассмотрены вопросы продолжительности начальной тройной антитромботической терапии (ТАТ), выбор ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, выбор перорального антикоагулянта в сочетании с антитромбоцитарной терапией, интенсивность пероральной антикоагуляции и выбор перорального антикоагулянта для длительной терапии. В целом рекомендуется отказаться от рутинного применения ТАТ для большинства пациентов. Для пациентов, нуждающихся как в антикоагулянтной, так и в антиагрегантной терапии настоятельно рекомендуется, чтобы стратегией по умолчанию после недавнего ЧКВ была двойная антитромботическая терапия, состоящая из антикоагулянта и одного антиагреганта, предпочтительно – из группы ингибиторов P2Y₁₂. При проведении комбинированной антитромботической терапии предпочтение следует отдавать клопидогрелу по сравнению с другими, более мощными ингибиторами P2Y₁₂ и прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК) вместо антагонистов витамина К. Первичный выбор ПОАК у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, должен осуществляться с учетом таких факторов, как индивидуальный риск инсульта и кровотечения, приверженность лечению, сопутствующие заболевания, фармакологические характеристики и доказательная база конкретного ПОАК, прием других медикаментов и т.п. Фармакокинетические особенности ривароксана, создающие возможность его однократного приема, доказательная база в отношении снижения коронарных рисков при различных вариантах течения ишемической болезни сердца определяет особые позиции препарата для всесторонней защиты пациентов с ФП после ЧКВ.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляция предсердий, варфарин, прямые пероральные антикоагулянты, двойная и тройная антитромботическая терапия.

Для цитирования: Панов А.В. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при чрескожных коронарных вмешательствах. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(4):628-637. DOI:10.20996/1819-6446-2021-07-02.

Antithrombotic Management for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

Panov A.V.*

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Comprehensive protection of a patient with atrial fibrillation (AF) should not only reduce the risk of stroke and systemic embolism, but also reduce the risk coronary events and ensure high adherence to treatment. In accordance with consensus document issued by the European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, as well as with other recent Russian Society of Cardiology Guidelines, the management of antithrombotic therapy of patients with AF undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) requires that multiple and interconnected issues. The review article addresses questions about duration of initial triple antithrombotic therapy (TAT), selection of P2Y₁₂ inhibitor, choice of oral anticoagulant to be combined with antiplatelet therapy, intensity of oral anticoagulation throughout combination therapy, and choice of oral anticoagulant for indefinite therapy. In general, it is recommended to refuse the routine use of TAT for most patients. Accordingly, for patients who need both anticoagulant and antiplatelet therapy, it is strongly recommended that the default strategy after recent PCI is a double antithrombotic therapy consisting of an anticoagulant and one antiplatelet, preferably from the group of P2Y₁₂ inhibitors. When conducting combined antithrombotic therapy, preference should be given to clopidogrel compared to other, more powerful P2Y₁₂ inhibitors and direct oral anticoagulant (DOAC) instead of vitamin K antagonists. The primary choice of DOAC in patients with AF who have undergone PCI should be carried out taking into account such factors as individual risk of stroke and bleeding, adherence to treatment, concomitant diseases, pharmacological characteristics and evidence base of a specific DOAC, taking other medications, etc. The pharmacokinetic features of rivaroxaban, which create the possibility of its single administration, the evidence base for reducing coronary risks in various variants of the course of coronary heart disease, determines the special positions of the drug for the comprehensive protection of patients with AF after PCI.

Key words: percutaneous coronary intervention, atrial fibrillation, warfarin, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, dual and triple antithrombotic therapy.

For citation: Panov A.V. Antithrombotic Management for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(4):628-637. DOI:10.20996/1819-6446-2021-07-02.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): alexeypanov@list.ru

Received/Поступила: 26.06.2021

Accepted/Принята в печать: 13.07.2021

Введение

Всесторонняя защита пациента с фибрилляцией предсердий (ФП), помимо снижения риска инсульта и системных эмболий, подразумевает также замедление прогрессирования почечной дисфункции, повышение приверженности терапии, а также снижение риска коронарных событий, что является ключевым фактором улучшения прогноза больных. По данным зарубежных авторов ФП у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) встречается примерно в 25-35% случаев и ассоциирована со значительным увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений [1-4]. Коморбидность ИБС и ФП в значительной степени обусловлена общими факторами риска обоих состояний (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет и пр.). Примерно у 10% пациентов с недавним чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) имеется сопутствующая ФП [5,6]. Выбор оптимальных схем лечения для пациентов, нуждающихся в приеме оральных антикоагулянтов (ОАК) и антиагрегантов, нередко представляет сложную задачу для практикующих клиницистов. Пациенты с ФП, которым проводится ЧКВ, традиционно нуждаются в приеме ОАК и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (ингибиторы P2Y₁₂) – так называемой «тройной антитромботической терапии» (ТАТ). Подобная практика пришла из ранее проведенных исследований, которые показали, что монотерапия ОАК не является оптимальным лечением для пациентов, перенесших ЧКВ, а, с другой стороны, ДАТТ не является оптимальным лечением для ФП [7-9]. Очевидно, что ТАТ увеличивает риск кровотечения. Подсчитано, что добавление одного антиагреганта к ОАК повышает риск кровотечения на 20-60%, а добавление ДАТТ к ОАК увеличивает этот риск в 2-3 раза [10-16]. В абсолютных цифрах риск крупных кровотечений при ТАТ может достигать 2,2% в мес и от 4% до 12% в 1 год [17-19]. Большое кровотечение после острого коронарного синдрома (ОКС) ассоциируется с повышенным до 5 раз риском смерти [20].

Таким образом, для пациентов с показаниями к длительному применению ОАК и ДАТТ существует важная потребность в снижении ишемических/тромботических событий без увеличения риска кровотечения. Одним из таких подходов было использование ТАТ со значительно более короткой продолжительностью применения ингибиторов P2Y₁₂ в исследовании ISAR-TRIPLE [21]. Альтернативным подходом для пациентов с показаниями к комбинированной антитромботической терапии является продолжение применения ОАК и ингибитора P2Y₁₂ (двойная антитромботическая терапия – ДАТ) с прекращением приема АСК при выписке пациента или вскоре после нее. Этот

подход был проанализирован в нескольких рандомизированных исследованиях, которые показали отсутствие существенной разницы для ишемических событий (ни в одном исследовании не проводилась индивидуальная оценка по эффективности в отношении ишемических событий), но установили превосходящую безопасность по сравнению с ТАТ (табл. 1) [12-16].

На основании вышеуказанных исследований российские и международные эксперты в настоящее время определили общие принципы совместного применения антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов ФП после ЧКВ, что нашло отражение в современных российских и международных рекомендациях, затрагивающих эти вопросы [22-27]:

1. В целом рекомендуется отказаться от рутинного применения ТАТ для большинства пациентов. Соответственно, для пациентов, нуждающихся как в антикоагулянтной, так и в антиагрегантной терапии настоятельно рекомендуется, чтобы стратегией по умолчанию (default strategy) после недавнего ЧКВ была ДАТ, состоящая из антикоагулянта и одного антиагреганта, предпочтительно – из группы ингибиторов P2Y₁₂;

2. У пациентов с высоким ишемическим риском ТАТ рекомендуется проводить в течение ограниченного периода времени (как можно более короткого). Например, при высоком риске коронарного тромбоза и низком риске кровотечения АСК может быть добавлен к ингибитору P2Y₁₂ и антикоагулянту в течение 30 дней (в редких случаях более) после ЧКВ [28];

3. Предпочтительным антиагрегантом после недавнего ЧКВ является ингибитор P2Y₁₂ в течение 6 мес при стабильной ИБС и 12 мес – при ОКС;

4. При проведении комбинированной антитромботической терапии предпочтение следует отдавать клопидогрелу по сравнению с другими, более мощными ингибиторами P2Y₁₂ и прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК) вместо антагонистов витамина К (АВК) [29,30]. До настоящего времени четкой клинической пользы для рутинного исследования функции тромбоцитов и генотипа у пациентов, получавших клопидогрел, установлено не было [31-34];

5. При применении АСК в сочетании с ОАК ееточная доза не должна превышать 100 мг;

6. Для пациентов, нуждающихся в бессрочной терапии ОАК, рекомендуется продолжать антиагрегантную терапию в течение 1 года после ЧКВ, так как безопасность и эффективность одного только ОАК в этот временной промежуток не изучена. Далее можно использовать только ОАК. Последние данные исследований AFIRE и OACALONE подтверждают возможность использования монотерапии ОАК у пациентов со стабильной ИБС, нуждающихся в длительной антикоагуляции [35,36]. С другой стороны, если предполагаемый

Table 1. Randomized clinical trials of dual antithrombotic therapy versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования двойной антитромботической терапии против тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ЧКВ

Параметр	WOEST (n=573)	PIONEER AF-PCI (n=2124)	РКИ RE-DUAL PCI (n=2275)	AUGUSTUS (n=4614)	ENTRUST-AF-PCI (n=1506)
Дизайн	Открытое рандомизированное	Открытое рандомизированное	Открытое рандомизированное	2×2 факториальное рандомизированное	Открытое рандомизированное
Группы лечения	1. АВК+P2Y ₁₂ против 2. АВК+АСК+P2Y ₁₂	1. Ривароксабан (15 мг/сут)+P2Y против 2. Ривароксабан (2,5 мг 2 р/сут) +АСК+P2Y ₁₂ против 3. АВК+АСК+P2Y ₁₂	1. Дабигатран (110 мг 2 р/сут) +P2Y ₁₂ против 2. Дабигатран (150 мг 2 р/сут) +P2Y ₁₂ против 3. АВК+АСК (1-3 мес)+P2Y ₁₂	1. Аликсабан (5 мг 2 р/сут) +P2Y ₁₂ 2. Аликсабан (5 мг 2 р/сут) +АСК+P2Y ₁₂ против 3. АВК+P2Y ₁₂ 4. АВК+АСК+P2Y ₁₂	1. Эдоксабан* (60 мг) +P2Y ₁₂ против 2. АВК+АСК (1-12 мес) +P2Y ₁₂
Преимущественный ингибитор P2Y ₁₂	Клопидогрел	Клопидогрел	Клопидогрел	Клопидогрел	Клопидогрел
Длительность терапии АСК в группе ДАТ	4 ч	72 ч	1,6 дней	7 дней	5 дней
Длительность наблюдения	12 мес	12 мес	14 мес	6 мес	12 мес
Показания к ОАК	ФП 69%, механический клапан 10%	ФП 100%	ФП 100%	ФП 100%	ФП 100%
Показания к антиагрегантам (ДАТТ)	ЧКВ и ОКС (28%); ЧКВ и ИБС (72%)	ЧКВ и ОКС (50%); ЧКВ и ИБС (49%)	ЧКВ и ОКС (50%); ЧКВ и ИБС (50%)	ЧКВ и ОКС (37%); ЧКВ и ИБС (39%); консервативное лечение ОКС (24%)	ЧКВ и ОКС (52%); ЧКВ и ИБС (48%)
Первичная конечная точка безопасности	Любое кровотечение	Клинически значимое кровотечение**	Большое кровотечение или клинически значимое небольшое	Большое кровотечение или клинически значимое небольшое	Большое кровотечение или клинически значимое небольшое
Первичная конечная точка безопасности, результаты	19,4% против 44,4%; (0,36; 0,26-0,50) p<0,0001	Группа 1 против 3 16,8% против 26,7%; (0,59; 0,47-0,76) p<0,001 Группа 2 против 3 18,0% против 26,7%; (0,63; 0,50-0,80) p<0,001	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 15,4% против 26,9%; (ОР; 95% ДИ) (0,52; 0,42-0,63) p<0,001 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 20,2% против 25,7%; (0,72; 0,58-0,88) p<0,001	Аликсабан против АВК 10,5% против 14,7%; (0,69; 0,58-0,81) р не меньшего эффекта <0,001 Аспирин против плацебо 16,1% против 9,0%; (1,89; 1,59-2,24), p<0,001	17,0% против 20%; (0,83; 0,65-1,05) p=0,001
Вторичная конечная точка эффективности	Смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация, целевого сосуда, тромбоз стента	СС смерть, ИМ или инсульт. Отдельно тромбоз стента	Смерть, тромбэмболическое событие (ИМ, инсульт системная эмболия) или незапланированная реваскуляризация	Смерть или ишемическое событие (инсульт, ИМ, тромбоз стента, urgentная реваскуляризация)	Смерть или ишемическое событие (инсульт, ИМ, тромбоз стента, urgentная реваскуляризация)
Вторичная конечная точка эффективности, результаты (ОР; 95% ДИ)	11,1% против 17,6%; (0,60; 0,38-0,94) p=0,025	Группа 1 против 3 6,5% против 6,0%; (1,08; 0,69-1,68) p=0,75 Группа 2 против 3 5,6% против 6,0%; (0,93; 0,59-1,48) p=0,76	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 15,2% против 13,4%; (1,13; 0,90-1,43), p=0,30 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 11,8% против 12,8%; (0,89; 0,67-1,19), p=0,44	Аликсабан против АВК 6,7% против 7,1%; (0,93; 0,75-1,16), p>0,05 АСК против плацебо 6,5% против 7,3%; (0,89; 0,71-1,11), p>0,05	7% против 6%; (1,06; 0,71-1,69)
Большие кровотечения по TIMI (ОР; 95% ДИ)	3,2% против 5,6%; (0,56; 0,25-1,27) p=0,159	Группа 1 против 3 2,1% против 3,3%; (0,66; 0,33-1,31), p=0,33 Группа 2 против 3 1,9% против 3,3%; (0,57; 0,28-1,16), p=0,11	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 1,4% против 3,8%; (0,37; 0,20-0,68), p=0,002 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 2,1% против 3,9%; (0,51; 0,28-0,93), p=0,03	Аликсабан против АВК 1,7% против 2,1%; (0,78; 0,511,20) Аспирин против плацебо 2,4% против 1,3%; (1,93; 1,23-3,03)	2,0% против 3,2%; (0,62; 0,33-1,19)

Table 1. Randomized clinical trials of dual antithrombotic therapy versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention (продолжение)

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования двойной антитромботической терапии против тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ЧКВ (continuation)

ИПП	РКИ				
	WOEST (n=573)	PIONEER AF-PCI (n=2124)	RE-DUAL PCI (n=2275)	AUGUSTUS (n=4614)	ENTRUST-AF-PCI (n=1506)
Инсульт (ОР; 95% ДИ)	1,1% против 2,8%; (0,37; 0,10-1,40) p=0,128	Группа 1 против 3 1,3% против 1,2% (1,07; 0,39-2,96), p=0,89 Группа 2 против 3 1,5% против 1,2%; (1,36; 0,52-3,58), p=0,53	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 1,7% против 1,3%; (1,30; 0,63-2,67), p=0,48 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 1,2% против 1,0%; (1,09; 0,42-2,83), p=0,85	Апиксабан против АВК 0,6% против 1,1%; (0,50; 0,26-0,97) АСК против плацебо 0,9% против 0,8%; (1,06; 0,56-1,98)	1,3% против 1,6%; (0,84; 0,36-1,95)
ИМ (ОР; 95% ДИ)	3,2% против 4,6%; (0,69; 0,29-1,60) p=0,382	Группа 1 против 3 3,0% против 3,5%; (0,86; 0,46-1,59), p=0,62 Группа 2 против 3 2,7% против 3,5%; (0,75; 0,40-1,42), p=0,37	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 4,5% против 3,0%; (1,51; 0,94-2,41), p=0,09 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 3,4% против 2,9%; (1,16; 0,66-2,04), p=0,61	Апиксабан против АВК 3,1% против 3,5%; (0,89; 0,65-1,23) АСК против плацебо 2,9% против 3,6%; (0,81; 0,59-1,12)	3,9% против 3,0%; (1,26; 0,73-2,17)
Тромбоз стента (ОР; 95% ДИ)	1,4% против 3,2%; (0,44; 0,14-1,44) p=0,165	Группа 1 против 3 0,8% против 0,7%; (1,20; 0,32-4,45), p=0,79 Группа 2 против 3 0,9% против 0,7%; (1,44; 0,40-5,09), p=0,57	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 1,5% против 0,8%; (1,86; 0,79-4,40), p=0,15 Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 0,9% против 0,9%; (0,99; 0,35-2,81), p=0,98	Апиксабан против АВК 0,6% против 0,8%; (0,77; 0,38-1,56) АСК против плацебо 0,5% против 0,9%; (0,52; 0,25-1,08)	1,1% против 0,8%; (1,32; 0,46-3,79)
СС смерть (ОР; 95% ДИ)	1,1% против 2,5%; (0,43; 0,11-1,66) p=0,207	Группа 1 против 3 2,4% против 1,9%; 2,4% против 1,9%; (1,29; 0,59-2,80), p=0,52 Группа 2 против 3 2,2% против 1,9%; (1,19; 0,54-2,62), p=0,66	Дабигатран 110 мг 2 р/сут против ТАТ 3,8% против 3,2% (1,17; 0,72-1,89) Дабигатран 150 мг 2 р/сут против ТАТ 2,8% против 3,1% (0,84; 0,47-1,51)	Апиксабан против АВК 2,5% против 2,3%; (1,05; 0,72-1,52) АСК против плацебо 2,3% против 2,5%; (0,92; 0,63-1,33)	2,3% против 2,1%; (1,06; 0,54-2,10)

Если значение p отсутствует в таблице, значит, оно не было представлено в первоисточнике
*на момент публикации статьи препарат не зарегистрирован в Российской Федерации
**большие, малые кровотечения по критериям TIMI и требующие медицинской помощи
ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ТАТ – тройная антитромботическая терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота, СС – сердечно-сосудистый,
АВК – антагонисты витамина К, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство,
ОКС – острый коронарный синдром, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия

тромботический риск высок (например, предшествующий инфаркт миокарда (ИМ), сложные поражения, наличие выраженных сердечно-сосудистых факторов риска или мультифокальный атеросклероз), а пациент находится в группе низкого риска кровотечения, можно рассмотреть продление комбинированной антитромботической терапии более 12 мес [37];

7. Для пациентов, получающих АВК, для снижения риска кровотечений следует стремиться к нижнему диапазону целевого международного нормализованного отношения (МНО) (от 2,0 до 2,5) с более частым его мониторингом [38]. Большое значение для успеха терапии АВК имеет время нахождения пациента в терапевтическом диапазоне МНО (целевое значение >70%);

8. Для пациентов, получающих ТАТ, а также пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных

кровотечений (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или глюкокортикоидов, как минимум, два из следующих признаков – возраст ≥65 лет, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хроническое употребление алкоголя), получающих другую комбинированную антитромботическую терапию, рекомендуется начать или продолжить прием ингибитора протонной помпы (ИПП) для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений [25]. Необходимо помнить, что после перехода на режим монотерапии ОАК, если нет других показаний для продолжения применения ИПП, прием последних должен быть прекращен. Были высказаны опасения по поводу снижения эффективности клопидогрела при одновременном применении ингибиторов,

в частности, омепразола [39,40]. Однако в единственном рандомизированном контролируемом исследовании на эту тему омепразол снижал риски кровотечения из желудочно-кишечного тракта без увеличения частоты ишемических событий [41];

9. Для пациентов, перенесших ЧКВ, характеристики и морфология сосуда, поражение и расположение стента могут влиять на принятие решений относительно продолжительности ДАТТ, безопасности ее укорочения, независимо от типа используемого стента. Высокие риски включают бифуркационные, тромбосодержащие, протяженные и другие поражения. В случае неопределенности режимы антитромботической терапии следует обсуждать совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами;

10. Предпочтения пациента могут быть приняты во внимание при принятии решений о выборе терапии.

Наиболее актуальные вопросы выбора режима антитромботической терапии у больных ФП при ЧКВ представлены ниже.

Длительность тройной антитромботической терапии

В сравнительных клинических испытаниях ДАТ против ТАТ рандомизация пациентов проводилась от нескольких часов до нескольких дней после проведения ЧКВ [12,14-16], поэтому изначально ТАТ проводилась у всех пациентов, включая тех, кто впоследствии был рандомизирован в группу ДАТ. Учитывая данные о возможности развития тромбоза стента и связанного с ним ИМ, риск которых является самым высоким в первые часы/дни после ЧКВ [42], минимальная продолжительность ТАТ в течение недели считается оправданной даже у пациентов с высоким риском кровотечения [43]. Следует подчеркнуть, что в исследованиях PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI и AUGUSTUS [12,14,15] кровотечения происходили не раньше, чем через несколько дней/недель после рандомизации, а в исследовании ENTRUST AF-PCI [16] частота ранних кровотечений после ЧКВ была даже выше в группе ДАТ. Проблема раннего кровотечения у пациентов с ФП, проходящих процедуру ЧКВ, становится менее актуальной в связи с широким использованием в последнее время более безопасного радиального доступа [44,45].

Клиническая оценка риска тромбоза стента и ишемических коронарных событий, включая показания к ЧКВ, наличие ОКС, сахарного диабета, процедурные характеристики, такие как многососудистая, бифуркационная реваскуляризация, наличие хронической окклюзии, имплантация нескольких стентов, общая протяженность стентированного участка >6 см [47] определяют увеличение продолжительности приме-

нения ТАТ от минимальной 1-недельной продолжительности до нескольких недель с максимумом до 6 мес [30,48,49].

Согласно актуальным рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) при необходимости использования ОАК у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергнутых ЧКВ, длительность применения ТАТ для уменьшения риска геморрагических осложнений рекомендуется ограничить несколькими днями (1-7 дней), с последующей отменой АСК [23]. ДАТ (ОАК+клопидогрел) применяется до 12 мес [23]. Согласно рекомендациям РКО 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца», длительность ТАТ у больных ФП при плановом ЧКВ может быть от 1 до 6 мес, минимальный срок может быть ограничен периодом госпитализации с назначением ДАТ сразу после выписки больного из стационара [25]. Факторами, способствующими удлинению назначения ТАТ, являются использование стентов 1-го поколения для коронарных артерий, выделяющих лекарственное средство, и наличие факторов риска тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стентирование, ИМ или тромбоз стента коронарных артерий в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков ТАТ указывают наличие высокого риска кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в том числе с использованием шкал REACH или SYNTAX). Необходимая длительность многокомпонентной антитромботической терапии должна быть четко обозначена в выписном эпикризе пациента.

Выбор ингибитора P2Y₁₂ в составе комбинированной антитромботической терапии

Учитывая более низкий риск кровотечения при применении клопидогрела по сравнению с тикагрелором и прасугрелом в исследованиях PLATO и TRITON-TIMI 38 [50,51] у пациентов с ОКС без ФП, а также данные о более чем двукратном увеличении риска кровотечения при применении прасугрела по сравнению с клопидогрелом [52] в составе комбинированной антитромботической терапии предпочтительным ингибитором P2Y₁₂ для использования в ТАТ с ОАК и АСК является клопидогрел [53]. Эффективность и безопасность более активных ингибиторов P2Y₁₂, тикагрелора и прасугрела, в сравнительных клинических испытаниях ТАТ (с АВК) против ДАТ (с ПОАК) оценивались у незначительного числа пациентов (4-12% включенных больных получали тикагрелор, 1% – прасугрел) [12,14-16], что требует дальнейшего подтверждения.

Когда пациент, нуждающийся в ТАТ, уже принимает тикагрелор или прасугрел, переход на клопидогрел всегда следует проводить в соответствии с текущими рекомендациями [53]. Эти препараты могут быть использованы в тройной комбинации, когда ожидается, что ТАТ будет ограничена лишь несколькими днями и/или госпитальным периодом, а риск кровотечения у пациента очень низок (молодой возраст, стандартная масса тела, отсутствие предшествующего кровотечения в анамнезе, отсутствие почечной дисфункции, артериальной гипертензии, сахарного диабета). ДАТ с ОАК и тикагрелором или прасугрелом может принята во внимание даже у пациентов с повышенным риском кровотечения в случае высокого и постоянного риска тромбоза стента и/или рецидивирующих ишемических коронарных событий. Может ли у этих пациентов решение о выборе ингибитора P2Y₁₂ основываться на тестах функции тромбоцитов, в настоящее время неизвестно. В качестве рутинной практики тестирование функции тромбоцитов в настоящее время не рекомендуется [53]. Согласно рекомендациям РКО 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца» возможность ДАТ с применением тикагрелора/прасугрела может рассматриваться в качестве альтернативы ТАТ у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента. Применение тикагрелора и прасугрела в составе ТАТ не рекомендуется [23].

Следует отметить, что ни монотерапия каким-либо антиагрегантом, ни двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) не должны использоваться для профилактики инсульта у больных с ФП и ЧКВ, учитывая значительно меньшую эффективность по сравнению с ОАК даже среди пациентов с одним (не связанным с полом) фактором риска инсульта, при отсутствии существенных различий в возникновении крупных или внутричерепных кровотечений [54].

Выбор орального антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии

В настоящее время препаратами выбора в составе как ТАТ, так и ДАТ у больных ФП и ЧКВ являются ПОАК из-за более высокой общей безопасности по сравнению с АВК [55]. PIONEER AF-PCI было первым рандомизированным исследованием по изучению эффективности и безопасности ПОАК в составе ДАТ. В этом исследовании у 2124 пациентов с ФП, которым проводилось ЧКВ, применение ривароксабана 15 мг (10 мг у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) в сочетании с антагонистом P2Y₁₂ в течение 1 года сравнивалось с ТАТ с низкой дозой ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут или варфарином [14]. Наиболее часто применяемым антагонистом P2Y₁₂ был клопидогрел, среднее время нахождения пациентов в терапевтиче-

ском диапазоне МНО (в пределах 2-3) в группе варфарина составило 65%. В этом исследовании было показано снижение риска клинически значимых кровотечений в обеих группах применения ривароксабана в сравнении со стандартной ТАТ с варфарином. Статистически значимых различий между группами исследования в отношении риска развития сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта выявлено не было. Показано снижение показателя общей смертности и госпитализаций по поводу кровотечения и кардиальных причин. Следует отметить, что дизайн исследования подразумевал проверку гипотезы о «non-inferiority» ДАТ с ривароксабаном. Аналогичные результаты с другими ПОАК были в дальнейшем убедительно подтверждены в исследованиях RE-DUAL PCI, AUGUSTUS и ENTRUST AF-PCI [12, 15, 16]. Согласно рекомендациям РКО 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца» у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий в случае начала терапии антитромботическими средствами и при отсутствии противопоказаний назначение ПОАК предпочтительнее, чем назначение АВК [25].

Некоторые вопросы при выборе ОАК во время ЧКВ могут возникнуть у пациентов, которые уже принимали АВК до процедуры. Учитывая повышенный риск кровотечения, связанный с добавлением как одного, так и двух антиагрегантов [11], потенциально вредный эффект значительного кровотечения у пациента, недавно перенесшего ЧКВ [56], безопасность применения ДАТ на основе ПОАК [57], переход с АВК на ПОАК представляется в целом целесообразным и безопасным. Это также касается жизни пациентов в дальнейшем, когда они будут получать более безопасный ОАК после завершения комбинированной терапии. Исключение могут составлять больные, у которых при использовании АВК среднее время нахождения целевого МНО в терапевтическом диапазоне составляет не менее 70%, которые имеют низкий риск кровотечения, и у которых комбинированная терапия, как ожидается, будет ограничена относительно коротким интервалом (от 1 нед до 3-6 мес) [58].

Выбор прямого орального антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии

Отсутствие прямых сравнений между различными ПОАК и, следовательно, четкой демонстрации превосходства какого-либо препарата по сравнению с другим [59], в значительной степени сопоставимые стратегии лечения, оцененные в крупных исследованиях [12, 14-16], сомнительная рациональность замены препарата, который ранее был выбран в качестве оптимального для пациента и хорошо работал в течение предыдущего времени (если это так) определяют ра-

циональность продолжения исходно выбранной терапии ПОАК во время ЧКВ [58,60]. Переход с одного антикоагулянта на другой может быть связан с повышенным риском как геморрагических, так и ишемических событий [61] и поэтому обычно не рекомендуется.

Первичный выбор ПОАК у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, должен осуществляться с учетом таких факторов, как индивидуальный риск инсульта и кровотечения, приверженность лечению, сопутствующие заболевания, фармакологические характеристики и доказательная база конкретного ПОАК, прием других медикаментов и т.п. Так, например, фармакокинетические особенности ривароксабана определяют возможность, а с другой стороны, удобство однократного приема препарата, что способствует повышению приверженности терапии. Высокий ишемический риск у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, актуализирует проблему эффективности применения того или иного препарата у больных ИБС. На сегодняшний день ривароксабан является наиболее изученным препаратом при различных вариантах ИБС. При синусовом ритме по итогам исследования COMPASS [62] ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут в комбинации с АСК разрешен к использованию при стабильной ИБС, а по результатам исследования ATLAS ACS2-TIMI 51 [63] разрешен к использованию в этой же «сосудистой» дозировке 2,5 мг 2 р/сут дополнительно к ДАТТ для вторичной профилактики атеротромботического события в первый год после перенесенного ИМ с подъемом сегмента ST.

Дозы ОАК у больных с ФП после ЧКВ с условиями их коррекции представлены в табл. 2 [5,27].

Согласно зарегистрированной инструкции по медицинскому применению ривароксабана пациентам с ФП после ЧКВ со стентированием в течение 1 года

лечения рекомендуется терапия препаратом в дозе 15 мг 1 р/сут (10 мг 1 р/сут при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) в сочетании с ингибитором P2Y₁₂. Данная рекомендация основана на результатах клинических исследований ROCKET AF и PIONEER AF-PCI. Следует иметь в виду, что, согласно международным и российским рекомендациям, при использовании ривароксабана у пациентов с высоким риском кровотечения, превышающим риск тромботических осложнений, доза 15 мг предпочтительнее 20 мг для длительного лечения и в других случаях комбинированной антитромботической терапии [22,26,53]. В связи с расхождением в данном случае с зарегистрированной инструкцией по применению препарата обоснование назначения дозы ривароксабана 15 мг/сут в этих ситуациях следует обозначить в медицинской документации пациента.

Выбор орального антикоагулянта для длительной терапии у больных с ФП после ЧКВ

На основе ранее проведенных исследований у больных без ФП со стабильной ИБС (без ИМ и реваскуляризации в предшествующие 12 мес) и ОКС без ФП [65-67], показавших сопоставимую эффективность в отношении сердечно-сосудистых событий монотерапии АВК, АСК и сочетания АВК с АСК, неопределенно длительная терапия АВК рассматривается в качестве приемлемой стратегии лечения пациентов с ФП и ЧКВ через 12 мес комбинированной терапии [30,48,49].

Учитывая общую большую безопасность ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с ФП [59], а также полученные недавно доказательства улучшенной безопасности монотерапии ПОАК по сравнению с комбинацией ПОАК с АСК у больных с ФП и стабильной

Table 2. Doses of oral anticoagulants recommended for the prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention

Таблица 2. Дозировки оральных антикоагулянтов, применяемых для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП после ЧКВ

Препарат	Режим дозирования	Коррекция дозы
Апиксабан	5 мг 2 р/сут	Снижение дозы до 2,5 мг 2 р/сут при наличии 2-х из 3-х перечисленных условий: возраст ≥ 80 лет, вес тела ≤ 60 кг, креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) (или один критерий: КлКр 15-29 мл/мин)
Дабигатран	150 мг 2 р/сут	Снижение дозы до 110 мг 2 р/сут при возрасте ≥ 80 лет, сопутствующем приеме верапамила (оба критерия снижения дозы основаны на данных фармакокинетики, исследований в этой связи не проводилось) [64]
Эдоксабан*	60 мг 1 р/сут	Снижение дозы до 30 мг 1 р/сут при весе тела ≤ 60 кг, КлКр 15-49 мл/мин, сопутствующей терапии сильными ингибиторами Р-гликопротеина.
Ривароксабан	20 мг 1 р/сут	Снижение дозы до 15 мг 1 р/сут при КлКр 15-49 мл/мин
Ривароксабан	15 мг 1 р/сут **	При использовании этой стратегии при КлКр 30-49 мл/мин дозу ривароксабана следует снизить до 10 мг.
АВК – при использовании с антиагрегантами МНО 2,0-3,0		Не предусмотрено
*на момент публикации статьи препарат не зарегистрирован в Российской Федерации		
**эта доза изучена в сочетании с P2Y ₁₂ в исследовании PIONEERAF-PCI		
КлКр - клиренс креатинина		

ИБС, переход пациентов, ранее получавших в связи с ЧКВ комбинированную терапию АВК в течение 12 мес, на неопределенно длительную монотерапию ПОАК считается оправданным. Доказательства улучшенной безопасности монотерапии ПОАК при стабильной ИБС и ФП были получены в исследовании AFIRE, проведенном японскими учеными [68]. В это исследование включались пациенты с показаниями к длительной антикоагулянтной терапии в связи с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений, которые также страдали стабильной ИБС. Около 80% всех участников исследования ранее переносили процедуру реваскуляризации миокарда, однако на момент включения в исследования от ЧКВ или АКШ прошло 12 и более мес. Сравнивались 2 режима антитромботической терапии: ривароксабан или ривароксабан + АСК 81-100 мг или иной антиагрегант (чаще всего – клопидогрел 75 мг). Доза ривароксабана составляла 15 мг/сут и 10 мг/сут у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин (указанные режимы дозирования зарегистрированы в Японии для профилактики инсульта при ФП и фармакологически эквивалентны зарегистрированным в России дозам для профилактики инсульта при ФП – 20 мг/сут и 15 мг/сут для пациентов с умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 15-49 мл/мин). Исследование, включившее 2236 пациентов, было остановлено досрочно в связи с увеличением смертности в группе комбинированной терапии (медиана длительности наблюдения составила 24 мес). Таким образом, впервые были получены данные, подтверждающие целесообразность применения монотерапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с ФП без ИМ и реваскуляризации в предшествующие 12 мес.

Если ПОАК уже является частью комбинированной терапии в течение первых 12 мес после ЧКВ, то моно-

терапия препаратом должна быть продолжена на неопределенный срок. В отсутствие прямых сравнений различных ПОАК у пациентов с ФП и стабильной ИБС предпочтение отдается ранее применяемому препарату, если только специфические причины, такие как побочные эффекты, приверженность и т. д. не предполагают перехода на другой агент [58].

Заключение

В настоящее время проведено большое число исследований, включая рандомизированные, где проводилась оценка различных режимов антитромботического лечения у пациентов с ФП, переносящих ЧКВ. Учитывая многочисленные аспекты, которые необходимо учитывать при организации антитромботической терапии у этих пациентов, для принятия практических решений следует учитывать практические вопросы и последовательность ответов, рассматриваемых сегодня в международных и российских рекомендациях. Независимо от основных показаний к антитромботической терапии, конечная цель одна и та же – сохранение антитромботической эффективности при одновременном уменьшении риска кровотечения. Фармакокинетические особенности ривароксабана, создающие возможность его однократного приема, доказательная база в отношении снижения коронарных рисков при различных вариантах течения ИБС определяет особые позиции препарата для всесторонней защиты пациентов с ФП после ЧКВ.

Отношения и Деятельность: Публикация статьи поддержана компанией Байер (PP-XAR-RU-0761-1), что не повлияло на собственное мнение автора.

Relationships and Activities: The publication of the article was supported by Bayer (PP-XAR-RU-0761-1), which did not affect the author's own opinion.

References / Литература

1. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-34. DOI:10.1093/europace/eun369.
2. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128(7):721-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927.
3. Fox KAA, Valentin P, Camm AJ, et al. Outcomes associated with oral anticoagulants plus antiplatelets in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e200107. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.0107.
4. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehi505.
5. Steffel Y, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Apr 25;euab065. DOI: 10.1093/europace/euab065.
6. Depta JP, Cannon CP, Fonarow GC, et al. Patient characteristics associated with the choice of triple antithrombotic therapy in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1171-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.06.027.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
8. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
9. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al., Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*. 1998; 339(23):1665-71. DOI:10.1056/NEJM199812033392303.
10. Dentali F, Douketis JD, Lim W, et al. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(2):117-24. DOI:10.1001/archinte.167.2.117.
11. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. 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. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-24. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
13. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
14. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. 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.

15. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24. DOI:10.1056/NEJMoa1708454.
16. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335-43. DOI:10.1056/NEJMoa1708454.
17. 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(5):634-40. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
18. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):522-34. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.965186.
19. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*. 2010;121(18):2067-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944.
20. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehr204.
21. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1619-29. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.050.
22. Atrial fibrillation and flutter. Guidelines of the Russian Society of Cardiology (2020) [cited by Jun 30, 2021]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (In Russ.) [Фибрилляция и трепетание предсердий. Рекомендации Российского Кардиологического Общества (2020) [цитировано 30.06.2021]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf].
23. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103.
24. Acute Coronary Syndrome without Persistent ST Elevation. Guidelines of the Russian Society of Cardiology (2020). Russian Journal of Cardiology. 2020;26(4):4449 (In Russ.) [Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Российского Кардиологического Общества (2020). Российский Кардиологический Журнал. 2020;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
25. Stable ischemic heart disease. Guidelines of the Russian Society of Cardiology (2020). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):201-51 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Рекомендации Российского Кардиологического Общества (2020). Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):201-51]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
26. 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 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.
27. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 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*. 2020;77(5):629-58. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.011.
28. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, et al. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting in the AUGUSTUS trial. *Circulation*. 2019;141(9):781-3. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584.
29. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2018;138(5):527-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438.
30. Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the EHRA, EAPCI, ACCA endorsed by the HRS, APhRS, LAHRS, CASSA. *Europace*. 2019;21(2):192-3. DOI:10.1093/europace/euy174.
31. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2100-9. DOI:10.1056/NEJMoa1209979.
32. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105. DOI:10.1001/jama.2011.290.
33. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2159-64. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.026.
34. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621-31. DOI:10.1056/NEJMoa1907096.
35. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381(1):1103-13. DOI:10.1056/NEJMoa1904143.
36. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation*. 2019;139(5):604-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036768.
37. Berry NC, Mauri L, Steg PG, et al. Effect of lesion complexity and clinical risk factors on the efficacy and safety of dabigatran dual therapy versus warfarin triple therapy in atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the REDUAL PCI trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e008349. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008349.
38. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol*. 2008;102(12):1618-23. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.08.021.
39. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):65-74. DOI:10.1038/clpt.2010.219.
40. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44. DOI:10.1001/jama.2009.261.
41. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007964.
42. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1267-74. DOI:10.1016/j.jcin.2013.06.015.
43. Rubboli A, Lip GYH. Algorithm for the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: an updated proposal based on efficacy considerations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(3):197-8. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa003.
44. Baker NC, O'Connell EW, Htun WW, et al. Safety of coronary angiography and percutaneous coronary intervention via the radial versus femoral route in patients on uninterrupted oral anticoagulation with warfarin. *Am Heart J*. 2014;168(4):537-44. DOI:10.1016/j.ahj.2014.06.016.
45. Chongprasertpon N, Zebrauskaite A, Coughlan JJ, et al. Performing diagnostic radial access coronary angiography on uninterrupted direct oral anticoagulant therapy: a prospective analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e0010. DOI:10.1136/openhrt-2019-001079.
46. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(17):1851-64. DOI:10.1016/j.jacc.2016.07.760.
47. 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(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
48. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
49. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327.
50. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. DOI:10.1056/NEJMoa0706482.
51. Jackson LR, Ju C, Zettler M, Messenger JC, et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS study. *ACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(14):1880-9. DOI:10.1016/j.jcin.2015.08.018.
52. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the ESC and of the EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
53. Lau WCY, Douglas IJ, Wong ICK, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks among patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulants: a population-based study. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):33-40. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.07.034.
54. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
55. Genereux P, Giustino G, Witzenschnitzer B, et al. Incidence, predictors, and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036-45. DOI:10.1016/j.jacc.2015.06.1323.
56. ten Berg JM, de Veer A, Oldgren J, Steg PG, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Switching of oral anticoagulation therapy after PCI in patients with atrial fibrillation: the RE-DUAL PCI trial subanalysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(23):2331-41. DOI:10.1016/j.jcin.2019.08.039.
57. Rubboli A, Valgimigli M, Capodanno D, et al. Choices in antithrombotic management for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: questions (and answers) in chronological sequence. *Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(1):68-73. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa047.
58. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

60. Rubboli A, Lisi M. After the AUGUSTUS trial, should apixaban be the only direct oral anticoagulant to be used in triple therapy in atrial fibrillation patients under-going percutaneous coronary intervention? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(4):499-500. DOI:10.1007/s10557-019-06886-w.
61. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e326S-e350S. DOI:10.1378/chest.11-2298.
62. Eikelboom JW, Connolly S J, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1319-1330. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
63. Mega J, Braunwald E, Wiviott S, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19. DOI:10.1056/NEJMoa1112277.
64. Pradaxa. Summary of product characteristics. European Medicines Agency DSoPC [cited by Jun 30, 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf.
65. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in CoronaryThrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9327):109-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09409-6.
66. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347(13):969-74. DOI:10.1056/NEJMoa020496.
67. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(14):1430-6. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.957.
68. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1103-13. DOI:10.1056/NEJMoa1904143.

About the Authors / Сведения об авторах:

Панов Алексей Владимирович [Alexey V. Panov]

eLibrary SPIN 5103-6363, ORCID 0000-0003-3356-3873