

Рузина Е. В., Бердибеков Б. Ш., Булаева Н. И., Кубова М. Ч., Голухова Е. З.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

## СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КЛАПАННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ И ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

<i>Цель</i>	Оценка частоты кровотечений, частоты развития тромбоэмболических осложнений и смертности от всех причин у больных с клапанными пороками сердца и ишемической болезнью сердца (ИБС) после хирургического лечения на фоне различных режимов приема антитромботической терапии в течение 1 года после операции.
<i>Материал и методы</i>	В исследование был включен 271 больной с клапанными пороками сердца и ИБС, перенесший операцию протезирования клапанов сердца и реваскуляризацию миокарда за период с 2009 по 2018 г. Однако в течение периода наблюдения (12 мес) связь с 12 пациентами была потеряна, в связи с чем данные пациенты исключены из исследования. В дальнейший анализ было включено 259 больных. Коронарное шунтирование (КШ) в сочетании с вмешательством на клапанном аппарате проводилось 217 (83,8%) пациентам, 42 (16,2%) пациентам выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Мужчин было 197 (72,7%), медиана возраста составила 64,0 [58,0; 67,5] года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 113 больных, получавших в послеоперационном периоде двухкомпонентную антитромботическую терапию – ДАТ (ацетилсалициловая кислота – АСК/клопидогрел + антагонист витамина К – АВК); 2-я группа – 146 больных, получавших в послеоперационном периоде трехкомпонентную антитромботическую терапию – ТАТ (АСК + клопидогрел + АВК). Продолжительность наблюдения составила 12 мес после операции. В связи с выявленными статистически значимыми различиями основных клинико-anamnestических данных между группами нами была выполнена корректировка данных методом псевдорандомизации (Propensity Score Matching – PSM). В результате в каждую группу были отобраны по 109 пациентов.
<i>Результаты</i>	Частота неблагоприятных геморрагических исходов в группе пациентов, получавших ТАТ, была статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших ДАТ. Малые кровотечения возникли в 19 (17,4%) против 8 (7,3%) случаев, небольшие клинически значимые кровотечения – в 16 (14,7%) против 6 (5,5%), а общее число кровотечений составило 35 (32,1%) против 14 (12,8%; $p=0,02$ , $p=0,02$ и $p=0,001$ соответственно). При сравнении частоты больших кровотечений статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p=1,000$ ). Частота развития любых кровотечений в течение периода наблюдения оказалась равной 32,1% у пациентов, получавших ТАТ ( $n=109$ ), и 12,8% в группе пациентов, получавших ДАТ ( $n=109$ ; $p=0,005$ ). Частота отсутствия кровотечений в течение 1 года после операции в группе ДАТ составила 87%, в группе ТАТ – 67% ( $p=0,005$ ). Частота развития вторичных конечных точек, включающих ишемический инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз протеза клапана и смерть, была статистически незначимой.
<i>Заключение</i>	Применение ДАТ по сравнению с ТАТ в группе пациентов после протезирования клапанов сердца и реваскуляризации миокарда статистически значимо снижает частоту развития любых кровотечений, в отсутствие значимых различий по частоте возникновения тромбоэмболических осложнений и смертности.
<i>Ключевые слова</i>	Ишемическая болезнь сердца; протезирование клапанов сердца; чрескожное коронарное вмешательство; коронарное шунтирование; антагонисты витамина К; антиагрегантная терапия
<i>Для цитирования</i>	Ruzina E.V., Berdibekov B.Sh., Bulaeva N.I., Kubova M.Ch., Golukhova E.Z. Comparison of Various Regimens of Antithrombotic Therapy in Patients With Valvular Heart Disease and Coronary Artery Disease After Surgical and Interventional Interventions. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):47–53. [Russian: Рузина Е.В., Бердибеков Б.Ш., Булаева Н.И., Кубова М.Ч., Голухова Е.З. Сравнение различных режимов антитромботической терапии у пациентов с клапанными пороками сердца и ишемической болезнью сердца после хирургических и интервенционных вмешательств. <i>Кардиология</i> . 2023;63(7):47–53].
<i>Автор для переписки</i>	Рузина Евгения Владимировна. E-mail: kykyryzinka2@yandex.ru

## Введение

Всем пациентам после протезирования клапанов сердца (ПКС) механическим протезом показан постоянный прием антагонистов витамина К (АВК) [1, 2]. В 20–30% случаев больные этой группы имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС), которая также требует хирургического лечения – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием или коронарного шунтирования (КШ) [3, 4]. Операция на коронарных артериях (КА), будь то ЧКВ или КШ, влечет за собой назначение антиагрегантных препаратов в виде моноили двухкомпонентной терапии [5]. По сравнению с монотерапией АВК дополнительное назначение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДАТ) к терапии АВК приводит к не менее чем двукратному или трехкратному увеличению вероятности геморрагических осложнений. Комбинация АВК и антиагрегантов в группе больных после операций ПКС и реваскуляризации миокарда связана с высоким риском кровотечений [6–9]. В мировой литературе крайне мало исследований, изучавших безопасность и эффективность применения антитромботической терапии (АТТ) у представленной категории больных. Одним из таких исследований стало рандомизированное исследование WOEST (2012), включившее 573 пациента [10]. Однако в исследование были включены всего 10% пациентов с механическими сердечными клапанами, тогда как пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) составили 70%, остальные 20% были представлены больными с тромбозом легочной артерии и тромбозом полости левого желудочка. Результаты исследования двух режимов АТТ (варфарин + клопидогрел + ацетилсалициловая кислота – АСК по сравнению с варфарин + клопидогрел) продемонстрировали преимущество двухкомпонентной терапии варфарином и клопидогрелом над трехкомпонентной терапией в отношении достижения первичной конечной точки – геморрагических осложнений (19,5% против 44,4%; отношение рисков – ОР 0,36; 95% доверительный интервал – ДИ 0,26–0,50;  $p < 0,001$ ). Исследование WOEST дало начало дальнейшим крупным исследованиям (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, RE-LY, AUGUSTUS, WOEST 2) [11–15], в основу которых легло определение оптимального баланса эффективности и безопасности одновременного назначения антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов.

В нашем исследовании мы проверили гипотезу о том, что у пациентов, которые подвергаются ПКС в сочетании с реваскуляризацией миокарда, прием ДАТ (АВК + АСК/клопидогрел) по сравнению с трехкомпонентной антитромботической терапией – ТАТ (АВК + АСК + клопидогрел) ассоциирован со значительным снижением риска кровотечений без увеличения риска развития тромбозов и ишемических осложнений.

## Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты, которым проводилось стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ в период 2009–2018 гг.

*Критерии включения* в исследование были следующие: состояние после плановых операций протезирования митрального клапана – МК/аортального клапана – АК в сочетании со стентированием/шунтированием КА; постоянный прием антикоагулянтных (АВК) и антиагрегантных (АСК, клопидогрел) препаратов.

*Критерии исключения* из исследования: абсолютные противопоказания к проведению АТТ, хроническая болезнь почек (3б – 5-й стадии); активная фаза инфекционного процесса; другая экстракардиальная патология в стадии декомпенсации; отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование был включен 271 пациент, в том числе 197 мужчин (72,7%); медиана возраста составила 64,0 [58,0; 67,5] года. Медиана наблюдения составила 12 мес (минимум 1 мес и максимум 12 мес), в течение данного периода связь с 12 (4,4%) пациентами из исследования была потеряна, и данные о развитии конечных точек выявить не удалось. Указанные пациенты были исключены из дальнейшего анализа.

Всем пациентам, включенным в дальнейший анализ ( $n=259$ ), проводилось протезирование АК и/или МК механическим протезом в сочетании с одномоментной реваскуляризацией миокарда методом КШ или ЧКВ, которая была проведена за 24 ч до хирургического вмешательства на клапанах сердца. Протезирование АК проводилось 215 (83,0%) больным, 32 (12,4%) проведено протезирование МК, 12 (4,6%) были подвергнуты протезированию АК и МК. Для проведения операции протезирования использовали современные механические протезы с низким профилем тромбогенности российского и зарубежного производства: Микс, Карбоникс, Мединж, St.Jude, On-X, Medtronic, ATS. КШ в сочетании с вмешательством на клапанном аппарате проводилось 217 (83,8%) пациентам, 42 (16,2%) выполнено ЧКВ. Все пациенты в послеоперационном периоде в качестве антикоагулянтной терапии получали АВК, и, учитывая проведение реваскуляризации миокарда, 82 (31,7%) пациентам в дополнение к АВК назначили монотерапию АСК, 31 (12,0%) пациенту – монотерапию клопидогрелом, 146 (56,4%) больным – комбинацию АСК с клопидогрелом. Выбор режима АТТ в послеоперационном периоде оставался за лечащим врачом пациента. Для оценки эффективности контроля международного нормализованного отношения (МНО) проводили расчет показателя TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне по методике Rosendaal. Медиана TTR составила 70,0 [55,5; 80,0] %.

Первичной конечной точкой безопасности АТТ являлось развитие геморрагических осложнений, таких как малые, небольшие клинически значимые, большие кровотечения. Вторичной конечной точкой эффективности служило развитие тромбоэмболических, ишемических осложнений, а также смерть.

Данные об исходах были получены путем дистанционного анкетирования пациентов или при телефонном опросе пациента или членов его семьи. Продолжительность наблюдения была определена в течение 12 мес с даты операции до наступления конечной точки. Если за время наблюдения у пациента не наступала конечная точка, данные пациента были подвергнуты цензурированию по дате последнего контакта с ним.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics v. 26.0. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению, использовали критерий Колмогорова–Смирнова, показатели асимметрии и эксцесса. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей в отсутствие нормального распределения использовали критерий U Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей применяли отношение шансов (ОШ). Оценку взаимосвязи между номинальными переменными осуществляли с применением критерия V Крамера. Корректировку исходных данных проводили методом псевдорандомизации (Propensity Score Matching – PSM). Оценку выживаемости пациентов выполняли с помощью метода Каплана–Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводили с помощью регрессионного анализа Кокса. Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В зависимости от режима приема АТТ пациенты были распределены на 2 группы: ДАТ (АВК + АСК/клопидогрел) и ТАТ (АВК + АСК + клопидогрел). Основные клинико-анамнестические данные пациентов в зависимости от режима приема АТТ представлены в табл. 1.

По данным анализа отмечались статистически значимо большее число женщин в группе ТАТ ( $p=0,012$ ) и более высокая частота реваскуляризации миокарда методом ЧКВ ( $p=0,032$ ); в то же время в группе ДАТ отмечалась более высокая частота реваскуляризации миокарда методом КШ ( $p=0,032$ ). По другим характеристикам в сравниваемых группах статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Характеристика	ДАТ (n=113)	ТАТ (n=146)	p
Женщины, n (%)	22 (19,5)	49 (33,6)	0,012
Возраст, годы Me [Q1; Q3]	64,0 [58,0; 67,0]	64,0 [58,0; 68,0]	0,654
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	27,4±3,9	28,3±4,5	0,084
Артериальная гипертензия, n (%)	92 (81,4)	129 (88,4)	0,117
Фибрилляция предсердий, n (%)	41 (36,3)	41 (28,1)	0,159
Сахарный диабет, n (%)	16 (14,2)	26 (17,8)	0,429
ПИКС, n (%)	27 (23,9)	36 (24,7)	0,887
ЧКВ в анамнезе, n (%)	11 (9,7)	25 (17,1)	0,088
КШ в анамнезе, n (%)	2 (1,8)	3 (2,1)	1,000
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (5,3)	8 (5,5)	1,000
ХСН III–IV ФК по NYHA, n (%)	101 (89,4)	130 (89,0)	0,930
Хирургическое вмешательство на клапанах в анамнезе, n (%)	0	1 (0,7)	1,000
HAS-BLED, баллы, n (%)			
1	5 (4,4)	4 (2,7)	0,509
2	24 (21,2)	36 (24,7)	0,518
3	55 (48,7)	57 (39,0)	0,055
4	25 (22,9)	37 (33,9)	0,121
5	3 (2,7)	7 (4,8)	0,521
TTR, % Me [Q1; Q3]	70,0 [55,5; 83,3]	66,6 [50,0; 80,0]	0,316
Протезирование аортального клапана, n (%)	90 (79,6)	125 (85,6)	0,204
Протезирование митрального клапана, n (%)	15 (13,3)	17 (11,6)	0,693
Протезирование аортального + митрального клапанов, n (%)	8 (7,1)	4 (2,7)	0,136
ЧКВ, n (%)	12 (10,6)	30 (20,5)	0,032
КШ, n (%)	101 (89,4)	116 (79,5)	0,032

ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; КШ – коронарное шунтирование; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика основных клинико-anamnestических данных и методов хирургического вмешательства после псевдорандомизации

Характеристика	ДАТ (n=109)	ТАТ (n=109)	p
Женщины, n (%)	22 (20,2)	30 (27,5)	0,204
Возраст, годы Me [Q1; Q3]	64,0 [58,5; 67,0]	65,0 [58,5; 69,0]	0,310
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD	27,4±3,9	28,1±4,3	0,221
Артериальная гипертензия, n (%)	88 (80,7)	96 (88,1)	0,135
Фибрилляция предсердий, n (%)	39 (35,8)	29 (26,6)	0,144
Сахарный диабет, n (%)	14 (13,8)	13 (11,9)	0,837
ПИКС, n (%)	26 (23,9)	28 (25,7)	0,754
ЧКВ в анамнезе, n (%)	11 (10,1)	15 (13,8)	0,403
КШ в анамнезе, n (%)	2 (1,8)	2 (1,8)	1,000
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (5,5)	7 (6,4)	1,000
ХСН III–IV ФК по NYHA, n (%)	98 (89,9)	99 (90,8)	0,818
Хирургическое вмешательство на клапанах в анамнезе, n (%)	0	1 (0,9)	1,000
HAS-BLED, баллы, n (%)			
1	5 (4,6)	3 (2,8)	0,721
2	23 (21,1)	24 (22,0)	0,869
3	53 (48,6)	39 (35,8)	0,055
4	25 (22,9)	37 (33,9)	0,072
5	3 (2,8)	6 (5,5)	0,499
TTR, % Me [Q1; Q3]	70,0 [55,5; 83,3]	70,0 [50,0; 80,0]	0,368
Протезирование аортального клапана, n (%)	86 (78,9)	95 (87,2)	0,104
Протезирование митрального клапана, n (%)	15 (13,8)	12 (11,0)	0,537
Протезирование аортального + митрального клапанов, n (%)	8 (7,3)	2 (1,8)	0,101
ЧКВ, n (%)	12 (10,6)	4 (3,7)	0,066
КШ, n (%)	97 (89,0)	105 (96,3)	0,066

ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне.

В связи с выявленными статистически значимыми различиями по половой принадлежности и методам реваскуляризации миокарда между сравниваемыми группами ТАТ и ДАТ, нами была выполнена корректировка данных методом псевдорандомизации.

В полученных после псевдорандомизации группах по 109 пациентов основные клинико-anamnestические данные и методы хирургического вмешательства статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Данные сравнительного анализа между группами пациентов после псевдорандомизации представлены в табл. 2.

В течение периода наблюдения первичная конечная точка в виде любых кровотечений зарегистрирована

у 49 (22,5%) пациентов: в 27 (12,4%) случаях отмечалось развитие малых кровотечений, в 22 (10,1%) случаях – клинически значимых небольших кровотечений, в 2 (0,9%) случаях возникли большие кровотечения. Нами была проведена оценка частоты различных геморрагических осложнений в зависимости от режима приема АТТ. В результате получены данные, представленные в табл. 3.

Согласно проведенному анализу, частота развития неблагоприятных геморрагических исходов, а именно малых, небольших клинически значимых и всех кровотечений, была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших ТАТ ( $p=0,02$ ,  $p=0,02$  и  $p=0,001$  соответственно). Шансы развития данных неблагоприятных геморрагических исходов при приеме ТАТ увеличивались в 2,66 раза (95% ДИ 1,11–6,38), в 2,95 раза (95% ДИ 1,11–7,86) и в 3,21 раза (95% ДИ 1,61–6,40) соответственно. Теснота выявленных связей между режимом АТТ и развитием перечисленных геморрагических исходов, оцененная с помощью критерия V Крамера, была слабой для малых и клинически значимых небольших кровотечений ( $V=0,153$  и  $V=0,152$  соответственно) и средней для всех кровотечений ( $V=0,231$ ). В то же время при сравнении частоты больших кровотечений в зависимости от режимов назначения АТТ статистически значимых различий не выявлено.

В течение периода наблюдения комбинированная вторичная конечная точка зарегистрирована у 21 (9,6%) пациента: в 14 (6,4%) случаях возник ишемический инсульт, в 2 (0,9%) случаях развился тромбоз протеза клапана, в 4 (1,8%) случаях – инфаркт миокарда (ИМ) и 13 (6,0%) пациентов умерли.

Нами проведена оценка частоты различных вторичных конечных точек в зависимости от режима приема АТТ, в результате получены данные, представленные в табл. 4.

Согласно проведенному анализу, по частоте развития неблагоприятных вторичных точек (смерть, ишемический инсульт, тромбоз протеза клапана, ИМ) статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

### Предикторы развития геморрагических осложнений

Для прогнозирования риска развития геморрагических осложнений и оценки влияния определенных предикторов на этот риск проводили регрессионный анализ Кокса. При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса такие факторы, как наличие сахарного диабета (ОР 2,48; 95% ДИ 1,20–5,12), балльная оценка по шкале HAS-BLED (ОР 1,98 на каждый 1 балл; 95% ДИ 1,07–3,66) и прием ДАТ (ОР 0,39; 95% ДИ 0,20–0,74) продемонстрировали независимую ассоциацию с риском развития геморрагических осложнений. Данные результаты представлены в табл. 5.

Оценку выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплана–Мейера. Так, с помощью кривых

Таблица 3. Сравнение частоты кровотечений в зависимости от режима антитромботической терапии

Вид геморрагических осложнений	Режим антитромботической терапии				p	ОШ (95% ДИ)
	ДАТ (n=109)		ТАТ (n=109)			
	абс.	%	абс.	%		
Малые кровотечения	8	7,3	19	17,4	0,021	2,66 (1,11–6,38)
Клинически значимые небольшие кровотечения	6	5,5	16	14,7	0,024	2,95 (1,11–7,86)
Большие кровотечения	1	0,9	1	0,9	1,001	1,00 (0,06–16,19)
Все кровотечения	14	12,8	35	32,1	0,001	3,21 (1,61–6,40)

ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Сравнение частоты вторичных конечных точек в зависимости от режима антитромботической терапии

Вторичная конечная точка	Режим антитромботической терапии				p	ОШ (95% ДИ)
	ДАТ (n=109)		ТАТ (n=109)			
	абс.	%	абс.	%		
Смерть	5	4,6	8	7,3	0,569	1,65 (0,52–5,20)
Ишемический инсульт	4	3,7	10	9,2	0,165	2,65 (0,80–8,73)
Тромбоз протеза	0	0	2	1,8	0,498	–
Инфаркт миокарда	0	0	4	3,7	0,122	–
Комбинированная конечная точка	8	7,3	13	11,9	0,251	1,71 (0,68–4,31)

ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса

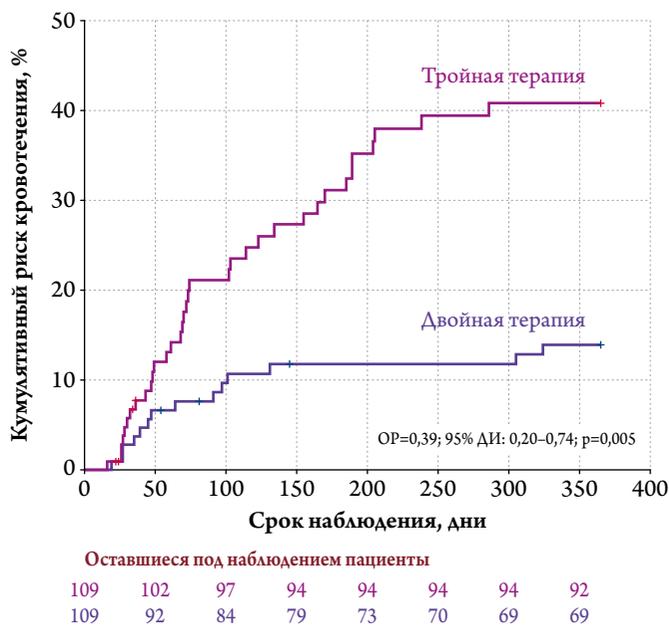
Показатель	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,01	0,95–1,08	0,716
Пол, муж	1,38	0,71–2,67	0,346
ИМТ	0,93	0,86–1,01	0,081
ХСН III–IV ФК по NYHA	1,18	0,45–3,10	0,741
АГ	1,23	0,33–4,61	0,760
ЧКВ	2,39	0,87–6,57	0,092
СД	2,48	1,20–5,12	0,014
ФП	0,86	0,45–1,66	0,658
ДАТ	0,39	0,20–0,74	0,005
HAS-BLED	1,98	1,07–3,66	0,030
TTR	0,99	0,97–1,01	0,423

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне.

Каплана–Мейера была сопоставлена зависимость риска развития кровотечений от режимов АТТ (ДАТ или ТАТ). Данные кумулятивного риска кровотечений в течение периода наблюдения отражены на графике кривых Каплана–Мейера (рис. 1).

Частота развития любых кровотечений в течение периода наблюдения (365 дней) оказалась равной 32,1% у пациентов группы ТАТ (n=109) и 12,8% в группе ДАТ (n=109). Отсутствие любых кровотечений в течение 1 года после операции в группе ДАТ выявлено в 87% случаев, в группе ТАТ – в 67%. Данные различия по частоте раз-

Рисунок 1. График кумулятивного риска кровотечений в течение периода наблюдения в зависимости от режима антитромботической терапии

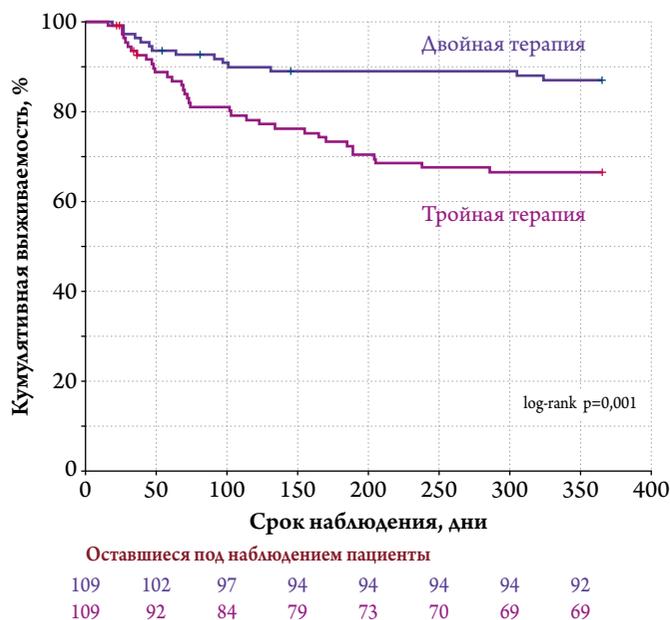


ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

вития геморрагических осложнений с течением времени, оцененной с помощью логрангового критерия Мантеля – Кокса, были статистически значимы (p=0,001; рис. 2).

Частота развития вторичных конечных точек, включающих ишемический инсульт, ИМ, тромбоз протеза клапана и смерть в течение периода наблюдения (365 дней), оказалась равной 11,9% у пациентов группы ТАТ (n=109) и 7,3% – группы ДАТ (n=109). Отсутствие развития вторичных конечных точек в течение 1 года после операции

**Рисунок 2.** График кумулятивной выживаемости (вероятности отсутствия любых кровотечений) в течение периода наблюдения в зависимости от режима антитромботической терапии



в группе ДАТ составило 93%, в группе ТАТ – 88%. Данные различия по частоте развития вторичных конечных точек, оцененной с помощью логрангового критерия Мантеля–Кокса, были статистически незначимыми ( $p=0,24$ ) (рис. 3).

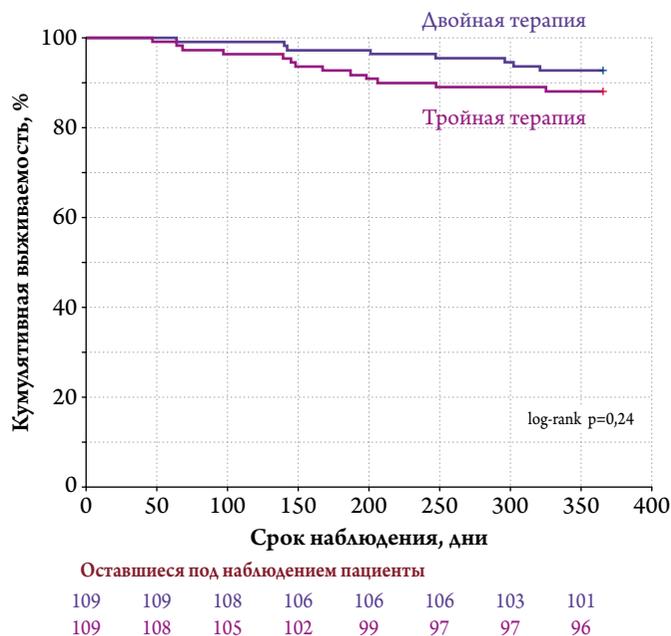
### Обсуждение

В нашем исследовании отчетливо продемонстрировано значительное превосходство режима ДАТ по сравнению с ТАТ в отношении безопасности – снижения риска развития геморрагических осложнений, в то же время различий по частоте развития тромбоэмболических и ишемических исходов при данных режимах не выявлено.

В течение периода наблюдения первичная конечная точка в виде любых кровотечений возникла у 49 (22,5%) пациентов, из которых в 14 (12,8%) случаях у пациентов, принимающих ДАТ, и в 35 (32,1%) случаях – у пациентов, получающих ТАТ. Такая частота развития геморрагических осложнений была несколько ниже, чем в исследовании WOEST, в котором частота кровотечений в группе ДАТ и ТАТ составила 19,4 и 44,4% соответственно. Более высокая частота кровотечений в исследовании WOEST, вероятно, обусловлена тем, что у всех пациентов реваскуляризация миокарда проводилась методом ЧКВ, и это вызывало необходимость более длительного применения комбинированной АТТ.

Следует отметить, что в нашем исследовании полученные различия по частоте развития геморрагических ос-

**Рисунок 3.** График кумулятивной выживаемости (вероятности отсутствия развития вторичных конечных точек) в течение периода наблюдения в зависимости от режима антитромботической терапии



ложнений между группами ДАТ и ТАТ прежде всего обусловлены различиями по частоте малых и небольших клинически значимых кровотечений.

В отношении развития тромбоэмболических и ишемических осложнений, включающих ишемический инсульт, ИМ и тромбоз протеза клапана, а также смерти от всех причин, статистически значимых различий между группами не обнаружено. Отсутствие различий по частоте развития ишемических осложнений между группами ДАТ и ТАТ, вероятно, обусловлено тем, что АВК дополнительно к антикоагулянтному эффекту обладают антиагрегантными свойствами, реализующимися путем ингибирования тромбина, который является одним из ведущих факторов, усиливающих агрегацию тромбоцитов. Таким образом, применение комбинации АВК + антиагрегант дает достаточный антиагрегантный эффект, и дополнительное назначение еще одного антиагреганта, вероятно, не приводит к ожидаемому значимому снижению частоты развития ишемических осложнений, в то же время данная стратегия значительно повышает частоту развития кровотечений. В нашем исследовании, по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, режим ДАТ был независимым фактором, снижающим риск всех кровотечений на 61% по сравнению с режимом ТАТ.

В настоящее время в мировой литературе не представлены рандомизированные клинические испытания, в которых бы оценивались эффективность и безопасность сочетанного применения антиагрегантов и АВК у пациентов после протезирования клапанов сердца

и реваскуляризации миокарда. Необходимо продолжить поиск в достижении баланса между риском кровотечения и риском развития тромбоэмболических осложнений в исследуемой когорте больных, которые зачастую имеют тяжелую сопутствующую патологию.

Преимущество нашего исследования – это подробное описание относительно большой когорты пациентов. Насколько нам известно, наше исследование является первым в своем роде, в котором оцениваются неблагоприятные исходы в зависимости от режима АТТ. Конечно, основное ограничение нашего исследования – то, что оно является ретроспективным, поэтому его результаты отражают только существующие тенденции и предназначены для выработки гипотез. Кроме того, в нашем исследовании не проводился анализ частоты развития конечных точек в отдельных подгруппах пациентов, таких как пациенты с ФП; после ЧКВ или КШ в отдельности; в зависимости от порока клапана сердца или позиции имплантации протеза и т. д. Дальнейшее проведение рандомизированных исследований в данной когорте пациентов позволит с большей уверенностью рекомендовать тот или иной режим АТТ.

## Заключение

Таким образом, в группе пациентов с клапанными пороками сердца и ишемической болезнью сердца, перенесших операцию протезирования клапанов сердца и реваскуляризацию миокарда методом коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства, режим приема двухкомпонентной антитромботической терапии может быть более предпочтительной стратегией, обладающей оптимальным профилем безопасности и эффективности.

## Финансирование

*Исследование выполнено в рамках прикладной научной темы № АААА-А20-120032390045-5 «Оптимизация антикоагулянтной терапии у больных с механическими протезами клапанов сердца, требующих реваскуляризации миокарда».*

*Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.*

**Статья поступила 20.04.23**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nutescu EA, Bathija S, Sharp LK, Gerber BS, Schumock GT, Fitzgibbon ML. Anticoagulation Patient Self-Monitoring in the United States: Considerations for Clinical Practice Adoption. *Pharmacotherapy*. 2011;31(12):1161–74. DOI: 10.1592/phco.31.12.1161
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Lip G, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Stenting. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(1):13–28. DOI: 10.1160/TH09-08-0580
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(16):1433–41. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.271
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jørgensen A et al. 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 European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr113
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9855):1749–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6
- Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J et al. The Predictive Ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores for Bleeding Risk in Atrial Fibrillation: The MAQJ2 Experience. *Thrombosis Research*. 2014;134(2):294–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.034
- Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vilchez JA, Valdés M et al. The HAS-BLED Score Has Better Prediction Accuracy for Major Bleeding Than CHADS2 or CHA2DS2-VASc Scores in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(23):2199–204. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623
- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2013;381(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
- de Veer AJWM, Bennaghmouch N, Bor WL, Herrman JPR, Vrolix M, Meuwissen M et al. The WOEST 2 registry: A prospective registry on antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Netherlands Heart Journal*. 2022;30(6):302–11. DOI: 10.1007/s12471-022-01664-0