

Сычева Н. А.¹, Королёва Л. Ю.¹, Носов В. П.¹,
Ковалёва Г. В.², Пайкова Н. Н.², Волкова А. Т.¹, Кисель А. М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В СОСТАВЕ ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ. ДАННЫЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

| | |
|----------------------------|---|
| <i>Цель</i> | Изучение эффективности и безопасности тройной антитромботической терапии с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) и варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в течение 12 месяцев после выписки из стационара. |
| <i>Материалы и методы</i> | Одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование, выполненное на базе РСЦ № 2 ГБУЗ НО Нижегородской областной больницы им. Н.А. Семашко, включало 402 пациента. На протяжении 12 месяцев удалось сохранить связь с 206 пациентами, которые были разделены на 2 группы – получающие ПОАК (n=105) и получающие варфарин (n=101) в составе тройной антитромботической терапии при выписке. Клиническое наблюдение было выполнено спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки посредством структурированного телефонного опроса. Предварительно определенными конечными точками эффективности были сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, тромбоз стента, ишемический инсульт. Конечными точками безопасности были кровотечения, которые определялись как мелкие, средние (клинически значимые) и крупные в соответствии с классификацией TIMI. |
| <i>Результаты</i> | Через 12 месяцев наблюдения продолжали прием ПОАК 80 пациентов (76,19%), прием варфарина – 39 пациентов (38,61%, p<0,001), при этом регулярно контролировали МНО всего 25 человек (24,75%). При регулярном контроле МНО и TTR>70% смертность в группах варфарина и ПОАК не различалась, однако были получены различия по достижению комбинированной конечной точки эффективности (p=0,048) – ишемические события случались статистически значимо чаще в группе пациентов на варфарине по сравнению с группой ПОАК. |
| <i>Выводы</i> | Приверженность к приему ПОАК в составе антитромботической терапии через 12 месяцев после выписки из стационара была статистически значимо выше, чем к приему варфарина. В сравнении с варфарином тройная антитромботическая терапия с ПОАК оказалась безопаснее по количеству геморрагических осложнений и эффективнее в плане предотвращения ишемических событий, преимущественно за счет отсутствия необходимости контроля лабораторных показателей. |
| <i>Ключевые слова</i> | Антикоагулянты; ПОАК; фибрилляция предсердий; тройная антитромботическая терапия; острый коронарный синдром |
| <i>Для цитирования</i> | Sycheva N.A., Koroleva L.Yu., Nosov V. P., Volkova A. T., Kisel A.M., Kovaleva G.V. et al. Efficacy and safety of new oral anticoagulants as part of triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome. Data from an observational study. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):53–63. [Russian: Сычева Н.А., Королёва Л.Ю., Носов В.П., Ковалёва Г.В., Пайкова Н.Н., Волкова А.Т. и др. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в составе тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. Данные наблюдательного исследования. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):53–63] |
| <i>Автор для переписки</i> | Сычева Наталья Алексеевна. E-mail: natashasar@mail.ru |

Введение

Проблема лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в настоящее время является одной из самых обсуждаемых в кардиологии. Вопрос наиболее оптимального антитромботического лечения этих пациентов до сих пор не решен. По различным данным, распространен-

ность ФП среди пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, составляет 5–23% [1–4].

Фибрилляция предсердий чаще всего встречается у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых имеются различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца

ца (ИБС), сахарный диабет или хроническая болезнь почек [5]. Для профилактики атеротромботических осложнений у таких пациентов часто используются антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) [6]. Двойная антиагрегантная терапия, по многочисленным данным, является обязательной после перенесенного ОКС и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для снижения риска инфаркта миокарда и тромбоза стента [7], при этом пациентам с ФП также необходимо длительное лечение оральными антикоагулянтами для предотвращения инсульта или системной эмболии [5]. В соответствии с этим таким пациентам согласно современным рекомендациям должна назначаться тройная терапия с антикоагулянтом и двумя антиагрегантами в течение не менее 1 месяца после перенесенного ОКС [5]. Очевидно, что такая мощная антитромботическая терапия сопровождается повышенным риском кровотечений [8]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются подходящей альтернативой варфарину для профилактики инсульта при неклапанной ФП, и их использование в клинической практике быстро расширяется [9, 10].

Эффективность и безопасность дабигатрана в профилактике ишемического инсульта изучались в исследовании RE-LY у 18113 пациентов с неклапанной ФП, в котором было показано, что дабигатран не хуже варфарина по эффективности тромбопрофилактики и более безопасен в отношении развития кровотечений [11]. Исследование ROCKET AF продемонстрировало, что при неклапанной ФП схема, предполагающая прием ривароксабана 20 мг (15 мг) 1 раз в сутки, лучше защищает пациентов от развития инсульта по сравнению с варфарином, при этом имеет хороший профиль безопасности и обладает дополнительным удобством для пациентов [12, 13]. В исследовании ARISTOTLE было показано, что прямой ингибитор фактора Ха апиксабан уменьшал частоту инсультов или системных эмболий, вызывал по сравнению с варфарином меньше кровотечений и снижал смертность [14]. В исследовании ENGAGEAF-TIMI 48 эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз/день не уступал варфарину и значительно снижал вероятность развития инсультов и системных эмболий (на 21%), а также больших кровотечений (на 20%) в сравнении с варфарином [5]. Эти 4 регистрационных исследования обусловили применение ПОАК в качестве препаратов первой линии для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Однако у пациентов с ФП после перенесенного ОКС выбор оптимального антикоагулянта и место прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в составе тройной антитромботической терапии остаются недостаточно изучены. Современные рекомендации говорят о необходимости назначения одного из существующих

антикоагулянтов: антагонисты витамина К (АВК), прямой ингибитор тромбина (дабигатран), селективные ингибиторы Ха-фактора свертывания (ривароксабан, апиксабан) [15]. На современном этапе появились результаты исследований, в которых изучалась преимущественно двойная терапия с ПОАК: в 2016 г. закончилось исследование PIONEER AF-PCI с ривароксабаном [7], в сентябре 2017 г. опубликованы результаты REDUAL PCI с дабигатраном [15, 16]. В марте 2019 г. завершено исследование AUGUSTUS с апиксабаном [17], также в 2019 г. получены данные по ENTRUST-AF-PCI с эдоксабаном. Еще до завершения указанных исследований, после появления рекомендаций 2014 г. [18], которые позволили назначать ПОАК в составе антитромботической терапии, на базе РСЦ №2 ГБУЗ НО Нижегородской областной больницы им. Н.А. Семашко было начато активное изучение применения ПОАК в составе тройной антитромботической терапии.

Цель исследования

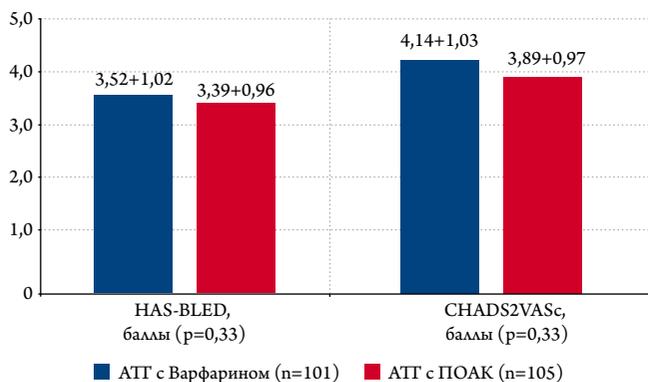
Изучение эффективности и безопасности тройной антитромботической терапии с ПОАК и варфарином у пациентов с ФП, перенесших ОКС, в течение 12 месяцев после выписки из стационара.

Материалы и методы

Одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование, выполненное на базе Регионального сосудистого центра РСЦ №2 ГБУЗ НО Нижегородской областной больницы им. Семашко, направленное на последовательную регистрацию всех пациентов с ФП, госпитализированных по поводу ОКС в 2014–2017 гг., включало 402 пациента. На протяжении 12 месяцев удалось сохранить связь с 206 пациентами, которые были разделены на 2 группы – получающие ПОАК (n=105) и получающие варфарин (n=101) в составе тройной антитромботической терапии при выписке. Клиническое наблюдение было выполнено спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки посредством структурированных телефонных опросов. В ходе опроса учитывались приверженность пациентов к лечению, неблагоприятные клинические события, а также госпитализации в течение исследуемого периода по любым причинам.

Предварительно определенными конечными точками эффективности были сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, тромбоз стента, ишемический инсульт в течение 12 месяцев после выписки. Учитывались все случившиеся за время наблюдения события. Конечными точками безопасности были кровотечения, которые определялись как мелкие, средние (клинически значимые) и крупные в соответствии с классификацией TIMI. Фиксировались все случаи кровотечений, случив-

Рисунок 1. Оценка риска тромбоза и кровотечений



АТТ – антитромботическая терапия,
 ПООАК – прямые оральные антикоагулянты.

шихся в течение 12 месяцев. Приверженность к длительной терапии антикоагулянтами оценивалась с помощью структурированного опроса, критерием приверженности считался ежедневный прием антикоагулянта в рекомендованной при выписке дозе. Для пациентов, получающих варфарин, критерием приверженности считался контроль международного нормализованного отношения (МНО) не реже 1 раза в месяц и Time in Therapeutic Range (ТТР) >70%. В случае прекращения приема антикоагулянта пациенту задавался «прямой» вопрос о причинах и сроках отмены антикоагулянтной терапии. При ненадлежащем контроле МНО (ТТР<70% или контроль реже 1 раза в месяц) с пациентами проводились беседы о необходимости регулярного контроля МНО с поддержанием показателя в целевом диапазоне, в случае невозможности регулярного и эффективного контроля МНО предлагалась замена варфарина на ПООАК.

В отделение неотложной кардиологии все пациенты были госпитализированы экстренно с клинической картиной ОКС. Показания для ЧКВ определялись в соответствии с действующими на момент госпитализации пациента рекомендациями [19–21] и включали ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). Всем пациентам в стационаре выполнялись эхокардиографическое исследование, Холтеровское мониторирование ЭКГ, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, при наличии показаний дополнительно были проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, фиброгастродуоденоскопия.

Исследование носило наблюдательный характер, схема лечения не отличалась от антитромботической терапии пациентов, не участвующих в исследовании, и была назначена в соответствии с действующими на момент госпитализации пациента стандартами лечения пациентов с ФП и ОКС [5, 19–22]. Выбор между назначением варфарина или одного из ПООАК осуществлялся с учетом по-

желаний пациента (финансовая возможность покупать препарат после выписки, возможность регулярного контроля МНО, а также с учетом вероятности поддержания пациентом целевого МНО, оценивавшейся по шкале SAMe2-TT2R2). Пациентам, получавшим прежде пероральные антикоагулянты, было предложено продолжить предшествующую антикоагулянтную терапию.

В соответствии со стандартами лечения все пациенты с ОКС получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) 150–300 мг и клопидогрела 300–600 мг, нефракционированный гепарин (НФГ) вводили болюсно в дозе 70–100 ед/кг. Процедура ЧКВ выполнялась трансфеморальным или лучевым доступом.

Оценивалась эффективность, безопасность и приверженность пациентов к антитромботической терапии.

Все пациенты имели показания к длительной антикоагулянтной терапии в связи с наличием неклапанной постоянной, пароксизмальной или персистирующей ФП и факторов риска, определявшихся по шкале CHADS2VASc ≥2 баллов (для мужчин) и ≥3 баллов для женщин (рис. 1).

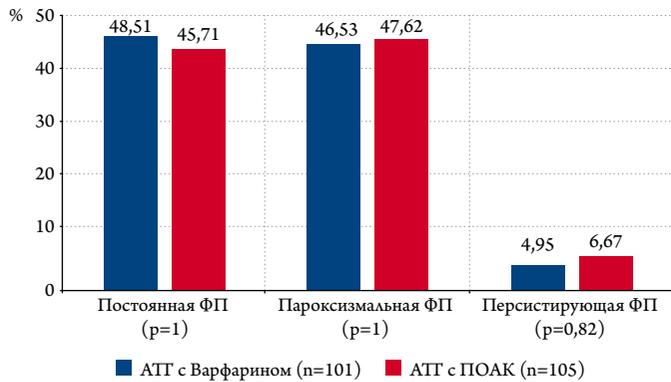
Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ R Studio. Оценка распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении признака рассчитывались среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Непараметрические методы статистического анализа применяли при ненормальном распределении признака. В таком случае для количественных показателей рассчитывались медиана (Me) и квартили (25-й квартиль; 75-й квартиль). Для сравнения двух групп по количественным показателям применялся t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовались: критерий χ^2 , двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для построения кривой выживаемости и кривой достижения конечных точек эффективности был выполнен логранговый тест. Статистически значимыми считались различия при значении двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В проспективное наблюдательное исследование были включены 206 пациентов с сочетанием постоянной (n=97, 47,0%), пароксизмальной (n=97, 47,0%) или персистирующей (n=12, 5,83%) ФП и ОКС, с которыми удалось сохранить связь в течение 12 месяцев (рис. 2). Из них стентирование было выполнено 88 (42,72%) пациентам (рис. 3).

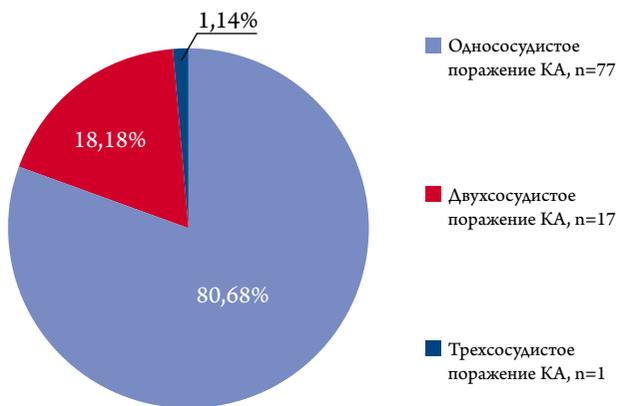
Всего пациентам было установлено 150 стентов, из них стентов с лекарственным покрытием было уста-

Рисунок 2. Клинические формы ФП



ФП – фибрилляция предсердий, АТТ – анти тромботическая терапия, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.

Рисунок 4. Количество пораженных коронарных артерий

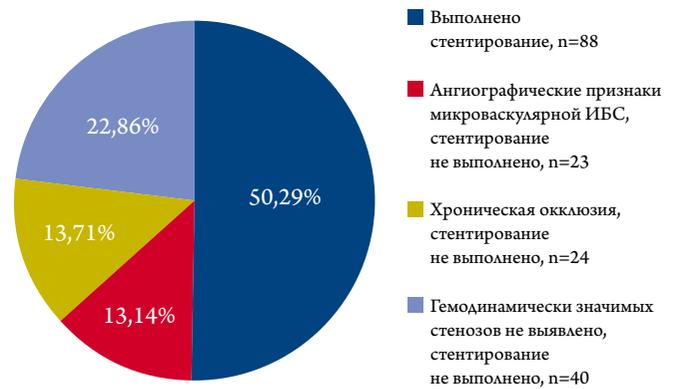


КА – коронарные артерии.

новлено всего 38 (25,33%). Преимущественно стенты устанавливались в одну пораженную артерию (рис. 4), реже требовалось стентирование двух и трех коронарных артерий (КА). Среднее количество стентов на одного пациента составило 2 (± 1). Целевые артерии при проведении ЧКВ представлены на рисунке 5.

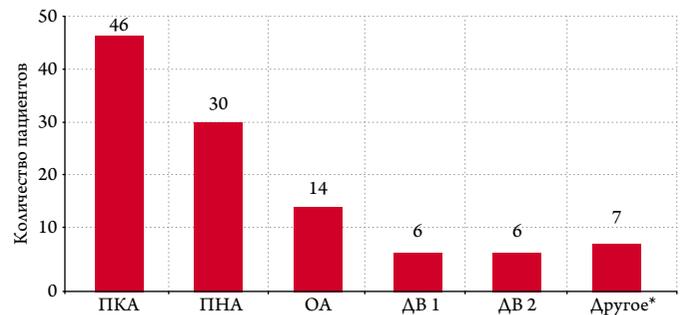
Все пациенты (n=206) были разделены на 2 группы: получающие варфарин в составе тройной анти тромботической терапии (n=101) и получающие ПОАК в составе тройной анти тромботической терапии (n=105). ПОАК в составе комбинированной анти тромботической терапии назначались в сниженной дозе в соответствии с рекомендациями [5]. Ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки был назначен 65 пациентам, дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки – 34, аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки – 6 пациентам. Всем пациентам на 12 месяцев был назначен клопидогрел в дозе 75 мг в сутки, а также АСК 100 мг на 1 месяц или на 6 месяцев в зависимости от риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Группы были сопоставимы по основ-

Рисунок 3. Результаты селективной коронарографии (n=175*)



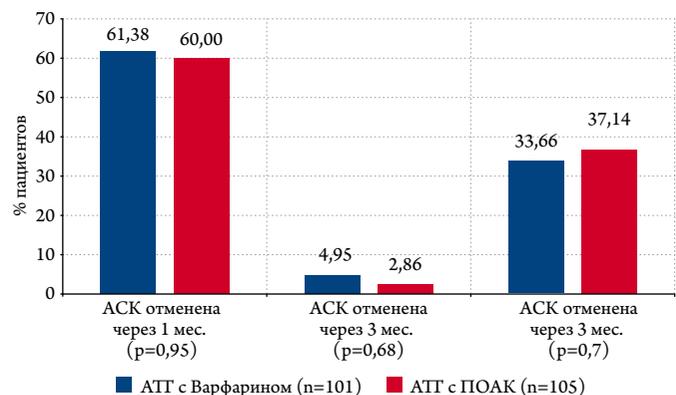
* – отказ от селективной коронарографии (СКГ) – 31 (15,05%) пациент.

Рисунок 5. Целевая артерия при проведении ЧКВ



* – ЗБВ, ВТК 1, ВТК 2, стентирование шунта. ПККА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ДВ 1 – первая диагональная ветвь, ДВ 2 – вторая диагональная ветвь, ЗБВ – задняя боковая ветвь, ВТК 1 – первая ветвь тупого края, ВТК 2 – вторая ветвь тупого края.

Рисунок 6. Длительность приема ацетилсалициловой кислоты



АСК – ацетилсалициловая кислота, АТТ – анти тромботическая терапия.

ным параметрам (табл. 1). Все пациенты получали АСК в дозе 100 мг в сутки, большей части пациентов АСК была назначена в течение 1 месяца после развития ОКС (рис. 6).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

| Признак | АТТ с Варфарином (n=101) | АТТ с ПОАК (n=105) | p value |
|--|--------------------------|--------------------|---------|
| Возраст, лет | 67,95±9,41 | 68,09±8,31 | 0,88 |
| Мужчины, n (%) | 55 (54,46) | 66 (62,86) | 0,28 |
| ОСН I и II ст. по Killip, n (%) | 91 (90,1) | 100 (95,2) | 0,25 |
| ОСН III и IV ст. по Killip, n (%) | 10 (9,9) | 5 (4,76) | 0,25 |
| ФВ ЛЖ, % | 50 [41; 55] | 53 [46; 55] | 0,11 |
| Нестабильная стенокардия, n (%) | 51 (50,49) | 68 (64,76) | 0,1 |
| ИМ без подъема ST, n (%) | 17 (16,83) | 9 (8,57) | 0,26 |
| ИМ с подъемом ST, n (%) | 33 (32,67) | 28 (26,67) | 0,43 |
| Гипертоническая болезнь, n (%) | 100 (99,0) | 104 (99,05) | 1,0 |
| Сахарный диабет, n (%) | 44 (43,56) | 27 (25,71) | 0,09 |
| Инсулинотерапия, n (%) | 17 (16,83) | 10 (9,52) | 0,59 |
| Ожирение, n (%) | 35 (34,65) | 33 (31,43) | 0,26 |
| ИМТ, кг/м ² | 30±5,33 | 29,05±4,9 | 0,18 |
| ХОБЛ, n (%) | 14 (13,86) | 15 (14,29) | 0,93 |
| Анемия, n (%) | 16 (15,84) | 10 (9,52) | 0,35 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 36 (35,64) | 32 (30,48) | 0,52 |
| Дислипидемия, n (%) | 71 (70,3) | 74 (70,48) | 0,35 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,25±2,31 | 6,18±2,68 | 0,82 |
| Болезни периферических сосудов, n (%) | 16 (15,84) | 14 (13,33) | 0,9 |
| Язвенная болезнь желудка, n (%) | 2 (1,98) | 4 (3,8) | 0,71 |
| ХБП, n (%) | 43 (42,57) | 36 (34,2) | 0,43 |
| СКФ, мл/мин/1,72 м ² | 68,0±18,49 | 70,06±16,98 | 0,4 |
| АКШ в анамнезе, n (%) | 1 (0,99) | 2 (1,9) | 1,0 |
| ЧКВ в анамнезе, n (%) | 10 (9,9) | 19 (18,1) | 0,2 |
| Геморрагический инсульт в анамнезе, n (%) | 1 (0,99) | 2 (1,9) | 1,0 |
| Ишемический инсульт в анамнезе, n (%) | 8 (7,92) | 14 (13,33) | 0,19 |
| ФП впервые выявлена, n (%) | 26 (25,74) | 29 (27,62) | 0,76 |
| Курение, n (%) | 48 (47,52) | 40 (38,09) | 0,21 |
| РЧА в анамнезе, n (%) | 3 (2,97) | 0 | 0,23 |
| СССУ, n (%) | 15 (14,85) | 15 (14,29) | 1,0 |
| Наличие ЭКС, n (%) | 7 (6,93) | 11 (10,48) | 0,51 |
| Тромболизис на догоспитальном этапе, n (%) | 7 (6,93) | 8 (7,62) | 1,0 |
| Сопутствующая терапия амиодароном, n (%) | 21 (20,79) | 30 (28,57) | 0,26 |
| Сопутствующая терапия ИПП, n (%) | 9 (8,91) | 6 (5,71) | 0,54 |
| ЧКВ со стентированием, n (%) | 50 (49,5) | 38 (36,19) | 0,13 |
| Голометаллический стент, n (%) | 42 (41,58) | 30 (28,57) | 0,16 |
| Стент с лекарственным покрытием, n (%) | 12 (11,88) | 12 (11,43) | 0,39 |
| ЧСС, уд./мин | 71,5±18,99 | 73,09±17,12 | 0,53 |
| САД при поступлении, мм рт. ст. | 146,39±23,93 | 148,55±30,87 | 0,57 |
| САД к моменту выписки, мм рт. ст. | 127,08±14,58 | 124,34±12,59 | 0,15 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,25±2,31 | 6,18±2,68 | 0,82 |

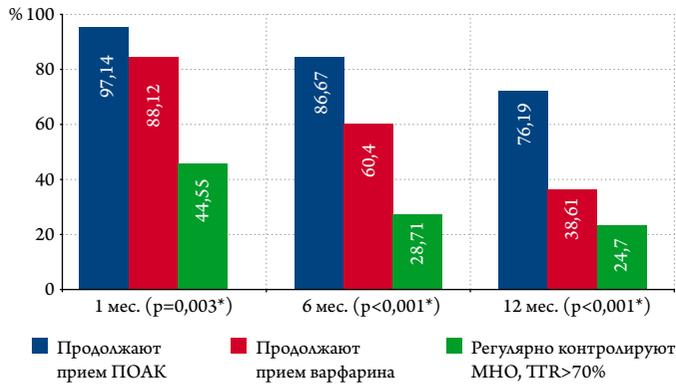
АТТ – антитромботическая терапия, ОСН – острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, РЧА – радиочастотная абляция, СССУ – синдром слабости синусового узла, ЭКС – электрокардиостимулятор, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление.

Приверженность к длительному приему антикоагулянта

В ходе исследования было выявлено, что продолжали прием ПОАК в течение всего наблюдения статистически

значимо большее число пациентов. Спустя 12 месяцев после выписки лечение ПОАК продолжают 80 (76,19%) пациентов, прием варфарина – 39 (38,61%) пациентов, $p < 0,001$; при этом регулярно контролируют МНО всего

Рисунок 7. Приверженность к антикоагулянтной терапии в течение 12 месяцев после выписки из стационара



* – достоверность различий указана между группой, продолжающей прием ПОАК, и группой, продолжающей прием варфарина.

25 (24,75%) человек. Критерием регулярного контроля МНО считалось определение МНО не реже 1 раза в месяц, дополнительным обязательным условием было нахождение МНО в терапевтическом диапазоне более 70% исследований (показатель TTR >70%) (рис. 7).

В группе варфарина в течение 12 месяцев случилось 28 (27,72%) смертельных исходов, 11 (10,89%) пациентов умерли после отмены антикоагулянта, 4 (3,96%) пациента – на фоне приема варфарина и регулярного контроля МНО с TTR >70%, 13 (12,87%) пациентов – на фоне приема варфарина с неэффективным контролем МНО (TTR <70%, либо контроль МНО реже 1 раза в месяц). Среди 9 (8,57%) пациентов, умерших в группе ПОАК, 6 (5,88%) пациентов продолжали прием препарата, 3 (2,86%) пациента умерли после отмены антикоагулянта. Среди пациентов, сменивших группу антикоагулянта (замена варфарина на ПОАК, либо ПОАК на варфарин), не было зафиксировано смертельных исходов.

Причины отмены препарата были различны для двух групп: варфарин чаще всего был отменен в связи с трудностями контроля МНО (41,3% случаев отмены) и по причине кровотечений (30,43%). Для ПОАК самой частой причиной отмены оказалась стоимость препаратов (47,37%). Подробнее причины отмены антикоагулянтов представлены на рисунке 8.

Сравнение безопасности тройной антитромботической терапии с ПОАК и варфарином

Безопасность антитромботической терапии в плане предотвращения кровотечений анализировалась с учетом всех кровотечений, в том числе повлекших за собой отмену препарата. Для оценки безопасности была сформирована выборка пациентов, продолжающих прием антикоагулянтной тера-

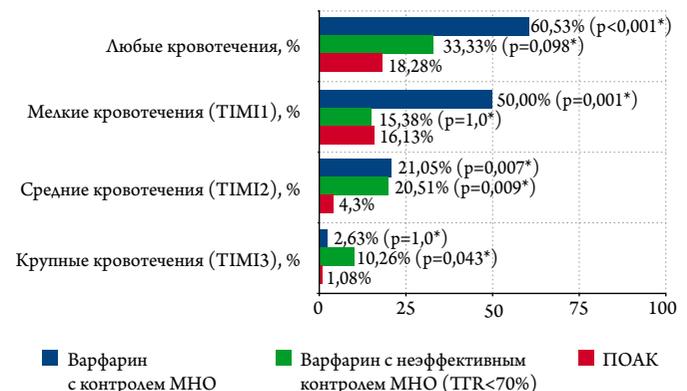
Рисунок 8. Причины отмены антикоагулянтов



Рисунок 9. Число пациентов с геморрагическими осложнениями в течение 12 месяцев после выписки из стационара



Рисунок 10. Кровотечения на фоне антитромботической терапии в течение 12 месяцев после выписки из стационара



* – достоверность различий указана в сравнении с группой ПОАК.

пии по крайней мере до развития кровотечения. Среди пациентов на ПОАК таких было 93, на варфарине – 77, в том числе 38 пациентов, контролирующих МНО не менее 1 раза в месяц и TTR >70%, и 39 па-

циентов с неэффективным контролем МНО (TTR <70%, или контроль МНО реже одного раза в месяц). Оценивались все эпизоды кровотечений, случившиеся на фоне антикоагулянтной терапии в течение 12 месяцев. В течение первого месяца после выписки из стационара число пациентов, у которых наблюдались кровотечения, было значительно больше, чем в последующем наблюдении, различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). В первый месяц геморрагические осложнения зафиксированы у 42 пациентов из 206 (20,39%), при дальнейшем наблюдении число пациентов с геморрагическими осложнениями значительно снизилось (рис. 9), в том числе за счет случаев отмены антикоагулянта после кровотечения, а также за счет прекращения приема АСК большей частью пациентов в соответствии с назначенным лечением (61,38% всех пациентов на варфарине и 60,0% всех пациентов на ПОАК получали АСК в течение 1 месяца).

У бóльшего числа пациентов, получающих варфарин с контролем МНО и TTR >70%, по сравнению с пациентами, получающими ПОАК, зафиксированы кровотечения: 23 из 38 (60,53%) против 17 из 93 (18,28%) ($p < 0,001$). Общее число пациентов с кровотечениями в группе варфарина с неэффективным контролем МНО составило 13 из 39 (33,33%) и было сопоставимо с количеством кровотечений на ПОАК ($p = 0,098$).

Различия в группах варфарина с контролем МНО и ПОАК были получены за счет мелких и средних кровотечений (по классификации TIMI). Мелкие кровотечения на варфарине с контролем МНО зафиксированы у 19 (50,0%) пациентов из 38, в группе ПОАК – у 15 (16,13%) пациентов из 93 ($p = 0,0001$). Средние кровотечения случились у 8 (21,05%) пациентов на варфарине с контролем МНО и у 4 (4,3%) пациентов на ПОАК ($p = 0,007$). По числу крупных кровотечений различий не получено в связи с малым количеством зафиксированных эпизодов – по 1 крупному кровотечению в обеих группах.

Интересным оказался результат анализа кровотечений в группе варфарина без контроля МНО по сравнению с группой ПОАК. Несмотря на то, что группы не различались по общему количеству кровотечений ($p = 0,098$), степень тяжести кровотечений была различна: в группе варфарина без контроля МНО оказалось больше средних (8 (20,51%) пациентов, $p = 0,009$) и крупных (4 (10,26%) пациента, $p = 0,043$) кровотечений. Количество мелких кровотечений в группах варфарина без контроля МНО и ПОАК было сопоставимо – 6 (15,38%) пациентов и 15 (16,13%) пациентов соответственно ($p = 1$) (рис. 10).

Сравнение эффективности тройной антитромботической терапии с ПОАК и варфарином

Для оценки эффективности антитромботической терапии необходимо было учесть все ишемические события, случившиеся на фоне приема антикоагулянтов. Для построения кривой выживаемости и кривой достижения конечных точек эффективности была сформирована выборка пациентов, которые продолжали прием антитромботической терапии в течение всего периода наблюдения, либо, по крайней мере, до наступления конечной точки эффективности или смерти. Число таких пациентов составило 56 в группе варфарина (39 продолжали прием в течение всего наблюдения, 17 умерли на фоне терапии) и 86 в группе ПОАК (80 продолжали прием в течение всего наблюдения, 6 умерли на фоне терапии). Поскольку часть пациентов прекратила прием антикоагулянта после кровотечения, из анализа исключались пациенты, отметившие антикоагулянты до наступления конечной точки эффективности либо сменившие группу препарата в ходе лечения. В ходе исследования 16 (15,84%) пациентов из группы варфарина заменили варфарин на ПОАК, также 2 пациента из группы ПОАК (1,9%) заменили ПОАК на варфарин в связи с финансовой доступностью препарата. Среди пациентов, сменивших группу антикоагулянта (замена варфарина на ПОАК, либо ПОАК на варфарин), не было зафиксировано смертельных исходов. Антитромботическая терапия и смертельные исходы спустя 12 месяцев после выписки представлены на рисунке 11.

Среди пациентов, сменивших группу антикоагулянта (замена варфарина на ПОАК, либо ПОАК на варфарин), не было зафиксировано смертельных исходов.

Чтобы оценить эффективность антитромботической терапии с варфарином и ПОАК в плане предотвращения ишемических событий, был проведен логранговый тест, построена кривая выживаемости и кривая достижения конечных точек эффективности для группы пациентов, получающих ПОАК ($n = 86$) и получающих варфарин ($n = 56$). Пациенты из группы варфарина были разделены на две подгруппы – с контролем МНО ($n = 29$) и без контроля МНО ($n = 27$).

Выживаемость пациентов (рис. 12) была сопоставима в группе ПОАК и в группе варфарина с контролем МНО ($p = 0,39$). Достоверно выше ($p < 0,001$) была смертность среди пациентов на варфарине без контроля МНО, она достигла 48,14% в сравнении с 13,79% в группе с контролем МНО и 6,98% в группе ПОАК.

Комбинированная конечная точка эффективности (рис. 13) за весь период наблюдения была достигнута у 37 пациентов: 11 (12,79%) исходов – в группе ПОАК, 26 (46,43%) исходов – в группе варфарина, при этом 8 (27,59%) исходов было в группе с контро-

Рисунок 11. Антикоагулянтная терапия и смертельные исходы спустя 12 месяцев после выписки из стационара



* – среди 28 смертельных исходов в группе варфарина 11 пациентов умерли после отмены антикоагулянта, 4 пациента – на фоне приема варфарина и регулярного контроля МНО, 13 пациентов – на фоне приема варфарина без контроля МНО. ** – среди 9 пациентов, умерших в группе ПОАК, 6 пациентов продолжали прием препарата, 3 пациента умерли после отмены антикоагулянта.

Рисунок 12. Выживаемость в течение 12 мес.

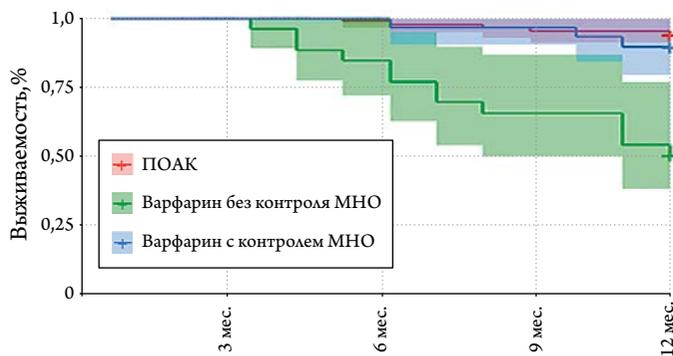
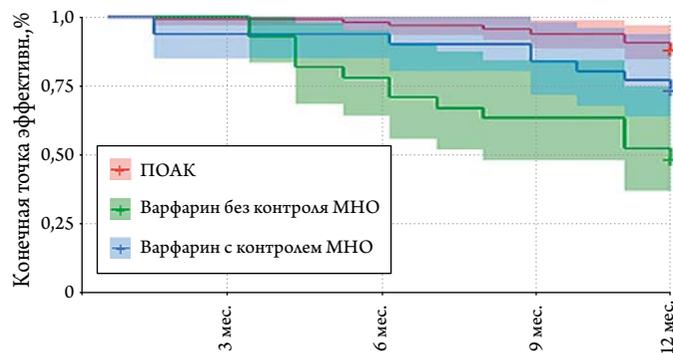


Рисунок 13. Конечная точка эффективности



лем МНО и 14 (51,85%) исходов в группе без контроля МНО. Достоверные различия были получены между пациентами в группе ПОАК и пациентами в группе варфарина без контроля МНО ($p < 0,001$). Также при проведении логрангового теста за 12 месяцев больше ишемиче-

ских событий случилось в группе варфарина с контролем МНО по сравнению с группой ПОАК ($p=0,048$).

Обсуждение

На сегодняшний день завершено несколько крупных исследований, в которых изучалась антитромботическая терапия с ПОАК и варфарином у пациентов с ФП, перенесших ОКС. Однако до сих пор остается неизученным вопрос о продолжительности тройной антитромботической терапии у пациентов с сочетанием ФП и ОКС, не была достаточно изучена ее эффективность и безопасность. Рекомендации по ведению данной группы пациентов основаны на данных одного крупного рандомизированного клинического исследования по применению двойной антитромботической терапии (класс рекомендаций IIa, уровень B) [5].

В исследовании WOEST сравнивалась двойная и тройная терапия с варфарином. В исследование вошли 573 пациента, часть из них получала варфарин с клопидогрелом, другая часть – варфарин с клопидогрелом и АСК. Через 1 год в группе двойной антитромботической терапии геморрагические события были зафиксированы у 19,4% пациентов, в то время как в группе тройной антитромботической терапии – у 44,4% пациентов [отношение шансов (ОШ) 0,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,50; $p < 0,0001$]. В группе двойной антитромботической терапии пациентам существенно реже проводились гемотранфузии (3,9% против 9,5%; $p < 0,0001$). Снижение частоты кровотечений в основном отмечалось за счет снижения частоты развития мелких кровотечений [23]. Необходимо учесть, что исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки различий между группами по смертности, в связи с чем к полученным результатам необходимо относиться с осторожностью. Помимо того, что в исследование WOEST было включено слишком малое число больных, важно упомянуть, что фибрилляция предсердий была не у всех, а только у 70% [24].

В исследовании PIONEER AF-PCI было показано, что схемы антитромботической терапии на основе ривароксабана достоверно снижают частоту кровотечений по сравнению с варфарином в сочетании с двойной антиагрегантной терапией [15]. В исследовании RE-DUAL PCI двойная терапия с дабигатраном не уступала тройной терапии с варфарином в отношении риска тромботических осложнений и была безопаснее по количеству геморрагических осложнений [15]. В исследовании AUGUSTUS, которое завершилось в 2019 г., первичная конечная точка исследования – частота больших и небольших клинически значимых кровотечений – была зарегистрирована у 10,5% пациентов, получавших аликсaban и у 14,7% пациентов, принимавших варфарин (ОШ

0,69; 95% ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$). Частота ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, подтвержденный тромбоз стента, экстренная повторная реваскуляризация) оказалась сопоставима в группах апиксабана и варфарина. У получающих апиксабан частота инсультов была вдвое ниже, чем у принимавших варфарин (что могло быть обусловлено относительно низкими значениями времени в терапевтическом диапазоне МНО у получавших варфарин) [17, 25]. Таким образом, исследование AUGUSTUS показало, что у пациентов с ФП и формальными показаниями к двойной антиагрегантной терапии лечение апиксабаном в комбинации с клопидогрелом ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых кровотечений, а также уменьшением частоты госпитализаций по сравнению с пациентами, получающими антитромботическую терапию с варфарином [25].

В исследовании ENTRUST-AF PCI было установлено, что двойная антитромботическая терапия с эдоксабаном после стентирования коронарных артерий не уступает тройной комбинированной терапии с варфарином в отношении влияния на первичный показатель безопасности «большие и небольшие клинически значимые кровотечения». При этом был продемонстрирован меньший риск больших и клинически значимых кровотечений на двойной антитромботической терапии с эдоксабаном в сравнении с комбинированной терапией с варфарином [26].

В публикациях по результатам представленных рандомизированных исследований говорится о том, что все эти исследования не имели достаточной статистической мощности для оценки эффективности профилактики тромбоэмболических событий [27]. Вместе с тем данные указанных исследований и мета-анализа послужили основанием для уточнения продолжительности тройной и двойной антитромботической терапии, а также выбора препаратов в новых рекомендациях: в целенаправленном обновлении рекомендаций ESC по двойной антитромботической терапии при ИБС 2017 г. и в рекомендациях ESC по реваскуляризации миокарда 2018 г. по сравнению с рекомендациями ESC по ФП 2016 г. [28–30].

В нашем исследовании изучалась тройная антитромботическая терапия, полученные результаты свидетельствуют о большей безопасности назначения ПОАК в составе тройной антитромботической терапии по сравнению с варфарином, а также о большей эффективности ПОАК в плане предотвращения ишемических событий.

При изучении эффективности и безопасности антитромботической терапии у пациентов с ФП после ОКС в реальной клинической практике мы сталкиваемся с тем, что большая часть пациентов на варфарине испытывают

трудности с контролем МНО и часто прекращают прием антикоагулянтной терапии. По многочисленным литературным данным, неадекватная антикоагулянтная терапия ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных исходов. По данным мета-анализа 21 исследования [30], низкое МНО (менее 2) при лечении варфарином у больных с ФП сопровождалось увеличением риска ишемических исходов в 5,07 раза по сравнению с таковым при целевом МНО $\geq 2,0$, в то время как у больных с МНО $> 3,0$ вероятность кровотечений повышалась в 3,21 раза [30]. Сходные данные приводят и другие авторы [31].

В нашем исследовании спустя 12 месяцев после выписки продолжают прием и поддерживают МНО в целевом диапазоне только 24,75% пациентов. Конечно, такой показатель нельзя считать удовлетворительным. Опрос пациентов показал, что стоимость препарата является основной причиной прекращения приема ПОАК. Однако на сегодняшний день дабигатран, ривароксабан и апиксабан уже включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и входят в перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача бесплатно. Таким образом, цена не должна быть фактором, ограничивающим врача в назначении эффективного и безопасного лечения, тем более что современные антикоагулянты могут быть вполне доступны для наших пациентов. Необходимо однако отметить, что мы не должны приуменьшать достоинства антагонистов витамина К – несмотря на все их ограничения, они являются препаратами выбора в некоторых ситуациях (например, при наличии у пациента искусственных клапанов). В этом случае пациентам должен быть назначен только варфарин [5, 32].

Количество геморрагических осложнений у пациентов на варфарине, контролирующих МНО, оказалось выше за счет мелких и средних кровотечений, что часто влекло за собой отмену препарата. Пациенты на варфарине без контроля МНО находились в состоянии «много благополучия» – они реже страдали от мелких кровотечений, что, вероятно, связано с уровнем МНО менее 2 для большинства пациентов этой группы. В то же время бесконтрольный прием варфарина достоверно чаще приводил к средним и крупным кровотечениям. Также в группе без контроля МНО было зафиксировано достоверно больше ишемических событий.

Необходимость проведения бесед с пациентами о важности контроля МНО и приема назначенных препаратов не вызывает сомнений, что еще раз было подтверждено в рамках данного исследования.

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике пациентов с ФП перенесших ОКС, продолжающих прием

ПОАК в составе антитромботической терапии в течение года, было достоверно больше, чем пациентов, продолжающих терапию варфарином. В сравнении с варфарином тройная антитромботическая терапия с ПОАК оказалась более безопасной по количеству геморрагических осложнений и более эффективной в плане предотвращения ишемических событий, преимущественно за счет отсутствия адекватного контроля МНО пациентами на варфарине.

При регулярном контроле МНО и TTR >70% смертность в группах варфарина и ПОАК не различалась, однако комбинированная конечная точка эффективности, включающая ишемический инсульт, тромбоз стента, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистую смертность в течение 12 месяцев, чаще встречалась

в группе пациентов на варфарине даже при условии эффективного контроля МНО.

Этические аспекты публикаций

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и одобрено местным этическим комитетом. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Ограничения исследования

Исследование носило наблюдательный характер.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 21.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *American Heart Journal*. 2002;143(3):519–27. DOI: 10.1067/mhj.2002.120410
- Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101(9):969–74. PMID: 10704162
- Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Myocardial Infarction: The GUSTO-I Experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):406–13. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00194-0
- Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *American Heart Journal*. 2000;140(6):878–85. PMID: 11099991
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines on management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7–86. [Russian: Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(7):7–86]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
- Moiseev S.V. Choice of antiplatelet/anticoagulation treatment after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;27(1):18–25. [Russian: Моисеев С.В. Подбор антиагрегантной/антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;27(1):18–25]. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-18-25
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016;133(11):1135–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000336
- 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):1433–1441. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.271
- Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace*. 2015;17(2):187–93. DOI: 10.1093/eurpace/euu225
- Kaidalova N.A., Koroleva L.Yu., Nosov V.P., Volkova A.T., Koryazina A.M., Kovalyova G.V. et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(2):141–5. [Russian: Кайдалова Н.А., Королева Л.Ю., Носов В.П., Волкова А.Т., Корязина А.М., Ковалева Г.В. и др. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(2):141–5]. DOI: 10.17116/kardio201912021141
- 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
- Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y et al. Rationale and design of the eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *American Heart Journal*. 2014;167(5):646–52. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.12.024
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014;35(47):3346–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu367
- Wood S. Apixaban Noninferior to Warfarin in AF Patients: ARISTOTLE. 2011. [Internet] 2011. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/745190>
- 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, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013;128(3):237–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139

17. 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
18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
19. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V et al. ESC/EACTS recommendations for myocardial revascularization 2014. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(2):5–81. [Russian: Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J-P., Cremer J., Falk V. и др. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20(2):5-81]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-5-81
20. Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP et al. ESC guidelines for the management of patients with acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(3):9–63. [Russian: Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP и др. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(3):9–63]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-9-63
21. Study Group Esc. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):103–58. [Russian: Рекомендации EOK по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):103–58]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
23. 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
24. Fox KAA. Dual or single antiplatelet therapy with anticoagulation? *The Lancet*. 2013;381(9872):1080–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60054-9
25. Mehta SR. Refining Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes or PCI. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1580–1. DOI: 10.1056/NEJMe1902214
26. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet*. 2019;394(10206):1335–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0
27. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2018;39(19):1726–1735a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy162
28. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson 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
29. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
30. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C et al. Warfarin Anticoagulation and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2004;126(6):1938–45. DOI: 10.1378/chest.126.6.1938
31. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *The Lancet Neurology*. 2006;5(9):749–54. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70536-1
32. Shlyakhto E.V. *Cardiology. National guide. 2-nd edition.* -М.: GEOTAR-Media;2015. - 800 p. [Russian: Шляхто Е.В. *Кардиология: национальное руководство. 2-е издание.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800с]. ISBN 978-5-9704-2845-0