

Получена: 17 августа 2022 / Принята: 23 декабря 2022 / Опубликовано online: 31 декабря 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.6.019

УДК 616.12-008.313.2 : 616.151.55

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Асель А. Касымова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9333-4146>

Джамия А. Мансурова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Людмила К. Каражанова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Айсулу С. Жунуспекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2413-317X>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра кардиологии и интервенционной аритмологии, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Обзор посвящен вопросам антитромботических комбинаций у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и стентирование.

Цель. Анализ основной литературы и клинических рекомендаций об эффективности и безопасности антитромботических комбинаций у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ и стентирование.

Стратегия поиска. Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронных научных библиотеках eLibrary, CyberLeninka. Глубина поиска 15 лет (2006-2021). Поиск информации об эффективности и безопасности антитромботических комбинаций у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ и стентирование.

Результаты. В настоящее время проводятся очень много исследований, в которых сравнивают применение оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ФП после ЧКВ. С появлением результатов крупных рандомизированных исследований рекомендации по антитромботической терапии у данной категории пациентов обновились. Мы стремимся проанализировать имеющуюся в настоящее время литературу, посвященную проблеме ТАТ и ДАТ у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом (ОКС), и предоставить данные о рисках и преимуществах.

Выводы. Обзор современной литературы по антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ и последующее стентирование коронарных артерий, показывает, что предпочтительной схемой является двойная антитромботическая терапия (ДАТ), состоящая из ингибитора P2Y₁₂ в сочетании с ОАК, а тройная антитромботическая терапия (ТАТ) подвергает их повышенному риску кровотечения. Решения относительно конкретных агентов и продолжительности лечения должны основываться на тромботическом риске, риске кровотечения и предпочтениях пациента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; острый коронарный синдром; чрескожное коронарное вмешательство; пероральные антикоагулянты; ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов; стентирование.

Abstract

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION. REVIEW.

Assel A. Kassymova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9333-4146>

Jamilya A. Mansurova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Lyudmila K. Karazhanova¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Aisulu S. Zhunuspekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2413-317X>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The review is devoted to the issues of antithrombotic combinations in patients with atrial fibrillation (AF) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and stenting.

Objective: To analyze the main literature and clinical recommendations on the efficacy and safety of antithrombotic combinations in patients with AF who have undergone PCI and stenting.

Search strategy. The search for scientific publications was carried out in the search engines PubMed, Web of Science, Google Scholar, in the electronic scientific libraries eLibrary, CyberLeninka. The search depth is 15 years (2006-2021). Search for information on the efficacy and safety of antithrombotic combinations in patients with AF who have undergone PCI and stenting.

Results. There are currently a lot of studies comparing the use of oral anticoagulants (OAC) in patients with AF after PCI. With the appearance of the results of large randomized trials, the recommendations for antithrombotic therapy in this category of patients have been updated. We aim to analyze the currently available literature on the problem of TAT and DAT in patients with AF and acute coronary syndrome (ACS), and provide data on the risks and benefits.

Conclusions. A review of the current literature on antithrombotic therapy in patients with AF who have undergone PCI and subsequent coronary artery stenting shows that the preferred regimen is double antithrombotic therapy (DAT) consisting of a P2Y12 inhibitor in combination with UAC, and triple antithrombotic therapy (TAT) exposes them to an increased risk of bleeding. Decisions regarding specific agents and duration of treatment should be based on thrombotic risk, bleeding risk and patient preferences.

Key words: atrial fibrillation; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; oral anticoagulants; inhibitors of P2Y12 receptors; stenting.

Түйіндеме

ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОММЕН ЖЫПЫЛЫҚ АРИТМИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЖҮРЕК ҚАНТАМЫРЛАРЫНА ТЕРІ АРҚЫЛЫ АРАЛАСУДАН КЕЙІН ТРОМБОЗҒА ҚАРСЫ ТЕРАПИЯ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

Асель А. Касымова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9333-4146>

Джамия А. Мансурова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Людмила К. Каражанова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Айсулу С. Жунуспекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2413-317X>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Кардиология және интервенционды аритмология кафедрасы, Семей, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Әдебиеттік шолу жыпылық аритмиясы бар науқастарда жүрек қан тамырларына тері арқылы араласу және стенттеуден кейін антиромботикалық комбинациялар мәселелеріне арналған.

Мақсаты: Жыпылық аритмиясы бар науқастарда жүрек қан тамырларына тері арқылы араласу және стенттеуден кейін тромбозға қарсы комбинациялардың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы негізгі әдебиеттерді және клиникалық ұсынымдарды талдау

Іздеу стратегиясы: PubMed, Web of Science, Google Scholar іздеу жүйелерінде, eLibrary, CyberLeninka электрондық ғылыми кітапханаларында ғылыми жарияланымдарды іздеу жүргізілді. Іздеу тереңдігі 15 жыл (2006-2021). Жыпылық аритмиясы бар науқастарда жүрек қан тамырларына тері арқылы араласу және стенттеуден кейін тромбозға қарсы комбинациялардың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы ақпаратты іздеу

Нәтижелер: Қазіргі уақытта көптеген зерттеулер жүргізілуде, олар жыпылық аритмиясы бар науқастарда жүрек қан тамырларына тері арқылы араласу және стенттеуден кейін оралды антикоагулянттарды қолдануды салыстырады. Ірі рандомизацияланған зерттеулер нәтижелерінің пайда болуымен науқастардың осы санатында тромбозға қарсы терапия бойынша ұсынымдар жаңартылған. Біз жыпылық аритмиясы және жедел коронарлық синдромы бар науқастардағы антиромботикарлы терапия мәселесіне арналған қазіргі кездегі әдебиеттерді талдауға және қауіптер мен артықшылықтар туралы мәліметтер беруге тырысамыз.

Қорытынды: Жыпылық аритмиясы бар науқастарда жүрек қан тамырларына тері арқылы араласу және стенттеуден кейін тромбозға қарсы терапия туралы қазіргі заманғы әдебиеттерге шолу P2Y12 ингибиторынан және антикоагулянттан тұратын қос антиромботикалық терапия тиімдірек, ал үштік антиромботикалық терапияда қан кету қаупі жоғары екенін көрсетеді. Нақты агенттерге және емдеу ұзақтығына қатысты шешімдер тромботикалық қауіпке, қан кету қаупіне және науқастың қалауына негізделуі керек.

Түйінді сөздер: жүрекше фибрилляциясы; жедел коронарлық синдром; жүрек қан тамырларына тері арқылы араласу; пероральді антикоагулянттар; p2y12 рецепторлар тежегіштері; стенттеу.

Библиографическая ссылка:

Касымова А.А., Мансурова Д. А., Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Антиромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 6(Т.24). С. 143-151. doi 10.34689/SH.2022.24.6.019

Kassymova A.A, Mansurova J.A., Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022. (Vol.24) 6, pp.143-151. doi 10.34689/SH.2022.24.6.019

Касымова А.А., Мансурова Д. А., Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Жедел коронарлық синдроммен жыпылық аритмиясы бар науқастарда жүрек қантамырларына тері арқылы араласудан кейін тромбозға қарсы терапия. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 6(Т.24). Б. 143-151. doi 10.34689/SH.2022.24.6.019

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) - самая распространенная аритмия у взрослых пациентов во всем мире, и ожидается, что ее распространенность будет расти из-за увеличения продолжительности жизни населения в целом [20]. Пациенты с ФП имеют повышенный риск тромбоэмболических осложнений, включая инсульт и другие сердечно-сосудистые события [51]. Сочетание ФП и острым коронарным синдромом (ОКС), составляет около 2–23% [17, 42], до 21% пациентов с ФП подвергаются ЧКВ и аортокоронарного шунтирования (АКШ) [24], антитромботические режимы для этих пациентов представляют собой серьезную проблему. Теоретически оптимальный антитромботический режим должен быть эффективным для уменьшения тромботических явлений с заметно повышенным риском кровотечения. Поэтому надо сосредоточиться на выборе стратегии лечения, которая может сбалансировать риски ишемического инсульта (ИИ), тромбоэмболии, рецидива коронарного ишемического события и тромбоза стента (ТС) с риском антитромботического кровотечения, определение оптимальной схемы и продолжительности антитромботических препаратов представляют собой большую дилемму в реальной клинической практике [29, 33].

Пациентам с ОКС и проведенным ЧКВ, рекомендуется получать двойную антитромбоциттарную терапию (ДАТТ), чтобы снизить риск ишемических событий, а именно смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, повторного инфаркта миокарда и стентирования, тромбоза стента [34, 22, 8].

Цель. Анализ основной литературы и клинических рекомендаций об эффективности и безопасности антитромботических комбинаций у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ и стентирование.

Стратегия поиска. Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронных научных библиотеках eLibrary, CyberLeninka. Глубина поиска 15 лет (2006-2021). Поиск информации об эффективности и безопасности антитромботических комбинаций у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ и стентирование.

Результаты поиска и обсуждение

Тройная антитромботическая терапия (ТАТ) включающая оральные антикоагулянты (ОАК), ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, рекомендуется пациентам с ФП, страдающим ОКС или подвергающимся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). Преимущества антитромботической терапии в отношении сердечно-сосудистых ишемических событий должны быть тщательно сбалансированы с повышенным риском связанных с лечением серьезных и незначительных кровотечений [29, 26]. Так, литературные данные и рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC 2020) предполагают, что у пациентов с ФП перенесших ЧКВ, показана двойная антитромботическая терапия (ДАТ) в виде комбинации новых оральных антикоагулянтов (НОАК) в рекомендуемой дозе для профилактики инсульта и антиагреганта (предпочтительно клопидогрел, выбранный в более чем 90% случаев в имеющихся исследованиях) рекомендуется в качестве стратегии по умолчанию до 12 мес. после короткого периода (до 1 нед.) ТАТ (НОАК и ДАТТ). ТАТ может быть продлена до 1 мес.,

если риск ишемии превышает риск кровотечения [20, 32, 38, 35]. После этого монотерапия ОАК должна быть продолжена, если в этот период не было повторных ишемических событий. Аналогичным образом, монотерапия ОАК также рекомендуется через год пациентам с ФП и хронической ИБС без ЧКВ в предыдущем году [52].

Сильное ингибирование тромбоцитов с использованием ДАТТ было основой для предотвращения неблагоприятных тромботических событий после ЧКВ. Было показано, что новые, более мощные ингибиторы P2Y₁₂ (prasugrel и ticagrelor) уменьшают количество повторяющихся ишемических событий, особенно у пациентов с ОКС, но побочные эффекты кровотечения вызывают беспокойство. В текущих руководствах для пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ, предпочтение отдается prasugrelu или ticagreloru [8] но опасения, связанные с повышенной стоимостью prasugrela и ticagrelora, побочными эффектами кровотечений, пожилым возрастом и другими сопутствующими заболеваниями, могут ограничивать использование ticagrelora или prasugrela. У пациентов с ОКС и ФП после ЧКВ рекомендуется клопидогрел в сочетании ОАК для ДАТ и ТАТ, а эффективность и безопасность ticagrelora или prasugrela малоизучены [32]. В итоге, клопидогрель остается наиболее широко применяемой схемой лечения ЧКВ. Тем не менее, у пациентов с вариантами потери функции CYP2C19*2 или *3, получающих клопидогрел после ЧКВ повышен риск ишемических событий [30]. Из-за наличия слабых метаболитов клопидогрела необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, какой ингибитор P2Y₁₂ следует использовать при ДАТ (НОАК + ингибитор P2Y₁₂). Это особенно актуально для пациентов с ОКС и ФП, так как эти пациенты имеют самый высокий риск ишемии.

Существующие рекомендации основаны на данных европейских исследований, проведенных в западной популяции, и их характеристики могут отличаться от азиатской популяции. Есть данные, что азиаты имеют уникальные особенности в отношении ответа на антитромбоциттарные препараты, у азиатов ниже частота ишемических событий и выше частота кровотечений после ЧКВ, несмотря на более высокую реактивность тромбоцитов на лечение, что называют «восточноазиатским парадоксом» [23].

Таким образом, согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечного ритма, Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам, Американской коллегии кардиологов антитромботическая терапия у пациентов с ФП, подвергающихся ЧКВ, требует решения ряда сложных и взаимосвязанных вопросов в [38].

Показатели риска кровотечений

При выборе антитромботического режима риск тромбоза всегда должен оцениваться параллельно с оценкой риска кровотечения. У пациентов, длительно получающих ОАК, валидированный показатель прогноза кровотечений может помочь врачам определить оптимальную комбинацию и продолжительность антитромбоциттарной терапии после ЧКВ. Прогностическая эффективность инструментов

прогнозирования риска кровотечений у пациентов с ФП, подвергающихся ЧКВ, до сих пор неизвестна [20, 8, 23]. По данным Консорциума академических исследований по высокому риску кровотечений, длительное использование ОАК само по себе является основным критерием, определяющим высокий риск кровотечения после ЧКВ [8]. Прогностическая эффективность шкал риска кровотечения HAS-BLED, ATRIA, mOBRI и REACH оценивались у пациентов с ФП перенесших ЧКВ, но ни одна из этих оценок риска кровотечений не смогла выявить различий в частоте кровотечений между низкими и средними/высокими оценками [8]. Staudacher и др. в когортном исследовании из 213 пациентов, выписанных на тройной терапии после ЧКВ, частота кровотечений оказалась в два раза выше, чем при оценке по шкале HAS-BLED (9,4 против 4,1%) [7]. Поскольку стратификация риска кровотечений является неотъемлемой частью выбора антикоагулянтной терапии, особенно в той группе пациентов, которым требуется несколько антитромботических препаратов, настоятельно рекомендуется дальнейшая модификация и валидация оценки прогноза кровотечений. В отсутствие лучшего инструмента прогнозирования риска кровотечения, действующих руководства рекомендуют использовать показатель HAS-BLED у всех пациентов с ФП, проходящих ЧКВ, для выявления и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечения, но не использовать его самостоятельно для исключения пациентов из терапии ОАК [20, 8]. Несоблюдение рекомендаций часто встречается у пациентов с ФП, проходящих ЧКВ, вероятно, из-за страха кровотечения и отсутствия четких доказательных рекомендаций.

Выбор оральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов

В течение последнего десятилетия применялась ТАТ, которая включает ОАК и ДАТТ. Тем не менее ТАТ связана со значительно повышенным риском кровотечений, и касающиеся соотношения риска и пользы, не совсем ясны. В последствии было показано, что ДАТ, состоящая из ОАК и ингибитора P2Y₁₂, значительно снижает риск кровотечения и, следовательно, стала привлекательной альтернативой ТАТ [43, 41].

Выбор антитромботической терапии является ведущим инструментом снижения риска кровотечений у пациентов с ФП после АКШ и/или ЧКВ. Тройная терапия ОАК, ингибитором рецепторов P2Y₁₂ и аспирином ассоциируется с четырехкратным увеличением смертельных и несмертельных кровотечений без дополнительного преимущества для выживания по сравнению с ОАК и аспирином у пациентов после острого инфаркта миокарда [19]. Поэтому сокращение количества антитромботических средств может быть лучшей стратегией.

Исследование WOEST было первым рандомизированным контролируемым исследованием среди пациентов, принимающих ОАК и подвергающихся ЧКВ со стентированием, в котором сравнивалась ТАТ с ДАТ (ОАК + клопидогрел), исключая аспирин [12]. Несмотря на ограничения, данное исследование показывает, что риск кровотечений, связанный с терапией аспирином, особенно в сочетании с

клопидогрелом и ОАК, не следует недооценивать. Действительно, было показано, что низкие дозы аспирина имеют такой же риск крупных кровотечений, как и апиксабан у пациентов с ФП, но при этом значительно меньше предотвращают инсульт [11]. В большом Датском регистре, включавшем более 12 000 пациентов с ФП, поступивших с острым инфарктом миокарда или ОКС, применение ОАК с клопидогрелом по эффективности и безопасности было аналогично тройной терапии [11]. Поскольку ОАК плюс клопидогрель стала новой схемой лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ОКС и/или подвергшихся ЧКВ со стентированием, новые исследования продолжили изучение этой схемы.

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ)- RE-DUAL PCI, PIONEER-AF PCI, ENTRUST-AF PCI, AUGUSTUS предоставили новые доказательства оптимизации антиромботической терапии относительно безопасности и эффективности НОАК, по сравнению с АВК на основе одно- или двойных антиагрегантов у пациентов с ФП, подвергающихся ЧКВ [9].

В этих РКИ рассматривались вопросы безопасности отказа от аспирина в комбинированных схемах антиромботической терапии у пациентов с ОКС проведенным ЧКВ, которым показано длительное применение ОАК. Сравнение ДАТ с ингибитором P2Y₁₂ и каждой из четырех ОАК с ТАТ, состоящим из аспирина, ингибитора P2Y₁₂ и АВК, у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ [10, 16].

PIONEER-AF PCI (2016) - открытое рандомизированное, многоцентровое исследование, в котором было включено 2124 пациентов для ДАТ, в первой группе доза ривароксабана (15 мг /1 р/сут) плюс ингибитор P2Y₁₂ в течение 12 месяцев, во второй группе ТАТ с « очень низкой дозы » ривароксабана (2,5 мг x 2 р/сут) плюс ДАТ в течение 1, 6 или 12 месяцев, и третья группа ТАТ с АВК плюс ДАТ в течение 1, 6 или 12 месяцев у пациентов с ФП при ЧКВ со стентированием [18]. Исследуемая популяция включала около 30% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST, и 20% пациентов с нестабильной стенокардией; 93% пациентов принимали клопидогрел. Обе схемы на основе ривароксабана были связаны с более низкой частотой значительных кровотечений по сравнению с ТАТ (16,8%, 18,0% и 26,7% соответственно в группах 1, 2 и 3; p<0,001).

RE-DUAL PCI (2017) были опубликованы результаты открытого многоцентрового исследования [46], рандомизировано 2725 пациентов с ФП, перенесших ЧКВ на коронарных артериях, для получения ДАТ с дабигатраном (150 мг или 110 мг x 2 р/сут) и ингибитора P2Y₁₂ или ТАТ с варфарином, ингибитором P2Y₁₂ и аспирином в течение 1 или 3 месяцев, в зависимости от типа имплантированного стента. Обширное или клинически значимое незначительное кровотечение наблюдалась у 15,4% пациентов в группе ДАТ 110 мг по сравнению с 26,9% в группе ТАТ (HR 0,52, 95% ДИ 0,42–0,63; p<0,001 как для неполноценности, так и для превосходства) и 20,2% в группе ДАТ 150 мг по сравнению с 25,7% в группе ТАТ (OR 0,72, 95% ДИ 0,58–0,88; p<0,001 для неполноценности). В этом

исследовании также проверялась эффективность ДАТ с дабигатраном по сравнению с ТАТ с варфарином в отношении тромботических событий (инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия), смерти или незапланированной реваскуляризации. В целом, почти половина исследуемой популяции имела ОКС, и большинство (88%) пациентов получали клопидогрел как ингибитор P2Y12; двойная терапия тикагрелором была связана со значительно более высоким риском кровотечений и тенденцией к снижению тромбоэмболических осложнений.

AUGUSTUS (2019) [5] представляло собой проспективное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование с факторным дизайном два на два, в котором участвовали 4614 пациентов и одновременно проверялись две гипотезы, первое, что апиксабан 5 мг два раза в день будет не хуже АВК и второе что изолированный ингибитор P2Y12 превосходил бы ДАТ с ингибитором P2Y12 и ацетилсалициловой кислотой в отношении клинически значимых кровотечений у пациентов с ФП при ОКС или ЧКВ и запланированной сопутствующей антитромбоцитарной терапией. При 6-месячном наблюдении у пациентов, получавших апиксабан, первичный результат встречался значительно реже, чем у пациентов, получавших АВК (10,5% против 14,7% соответственно, ОР 0,69, 95% ДИ 0,58–0,81, $p < 0,001$). С точки зрения эффективности, через 6 месяцев в группе апиксабана частота комбинированного исхода смерти или ишемических событий составила 6,7% по сравнению с 7,1% в группе АВК, а у 6,5% пациентов, получавших аспирин, наблюдались явления, по сравнению с 7,3% пациентов, получавших плацебо, без статистически значимой разницы ни в одном из этих сравнений.

ENTRUST-AF PCI (2019) [31] рандомизированное, многоцентровое, открытое исследование не меньшей эффективности, в котором 1506 пациентов с ФП и ЧКВ были случайным образом распределены по режиму ДАТ с эдоксабаном 60 мг 1 раз в сутки (уменьшение дозы до 30 мг, при почечной дисфункции, если клиренс креатинина 15–50 мл/мин, или масса тела меньше 60 кг, одновременный прием ингибиторов Р-гликопротеина) плюс ингибитор P2Y12 или ТАТ с АВК в сочетании с ингибитором P2Y12 (в течение 12 месяцев) и аспирином (минимум от 1 месяца до 12 месяцев). Через 12 месяцев серьезные или клинически значимые кровотечения произошли у 17% пациентов в группе ДАТ по сравнению с 20% в группе АВК (HR 0,83, 95% CI от 0,65 до 1,05, $p = 0,001$ для наименьшей эффективности), в то время как среднегодовая частота событий основного результата эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, системные эмболические события, инфаркт миокарда и тромбоз стента) была сходной между двумя группами исследования (7% против 6%, соответственно; ОР 1,06, 95% ДИ от 0,71 до 1,69).

Исследования, такие как PIONEER-AF, RE-DUAL-PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI и исследование WOEST, выявили более высокий риск кровотечений при тройной терапии по сравнению с двойной терапией. На сегодняшний день двойная терапия ингибиторами

P2Y12 и пероральными антикоагулянтами, не являющимися АВК, у пациентов с ФП после ЧКВ является предпочтительной терапией, что исключает аспирин в амбулаторных условиях. В этих исследованиях клопидогрел был преобладающим ингибитором P2Y12 (>90 %) как для подходов ДАТ, так и для ТАТ, а эффективность и безопасность тикагрелора или прасугрела остаются неопределенными. Ни одно из этих исследований не было специально сосредоточено на неотложном ЧКВ, а распространенность пациентов с ОКС колебалась от 28% до 61% это может еще больше помешать суждению о том, как вести себя с пациентами из группы повышенного риска.

В вышеуказанных исследованиях частота инсультов была одинаковой во всех группах лечения, но частота инфаркта миокарда и тромбоза стента была выше в группе ДАТ по сравнению с тройной. В двух метаанализах [38, 15] показало, что тромбоз стента развивался значимо чаще на ДАТ, чем на ТАТ. Кроме того, риск инфаркта миокарда и тромбоза стента был немного выше в группе приема 110 мг дабигатрана по сравнению с группой приема 150 мг дабигатрана. Крупные сердечно-сосудистые события, определенные в исследовании, и показатели смертности были одинаковыми во всех группах исследования, позволяя предположить, что польза от снижения частоты серьезных кровотечений и ишемических инсультов на ДАТ была уравновешена увеличенным риском коронарных ишемических событий (в основном связанных со стентированием). ТАТ вводили до рандомизации, а время до рандомизации варьировалось от 72 часов в исследовании PIONEER-AF, до 14 дней в исследовании AUGUSTUS, что делает предположения о влиянии ДАТ в острой фазе после ЧКВ ненадежными.

В исследовании RE-DUAL-PCI только 12% всех участников использовали тикагрелор плюс дабигатран, следовательно, необходимы дальнейшие исследования для изучения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом. Насколько известно, реальные данные, сравнивающие ОАК плюс тикагрелор с ОАК плюс клопидогрел у пациентов с ФП и ОКС, ограничены.

Выбор продолжительности антитромбоцитарной терапии

Решение о наилучшей стратегии антитромботического лечения после ЧКВ, будь то ОКС или хронический коронарный синдром (ХКС), может быть принято только после тщательного сопоставления рисков кровотечения и ишемии. Рекомендации ESC 2020 года по ФП, и рекомендации по ОКС без подъема сегмента ST (NSTEMI-ACS) теперь рекомендуют короткий курс ТАТ продолжительностью до 1 недели после ЧКВ всем пациентам с ФП (класс I, LoE B) [20, 8]. Важно помнить, что снижение риска кровотечений, о котором сообщалось в вышеуказанных исследованиях, антикоагулянтная терапия с ДАТТ на основе НОАК, не привело к снижению смертности от всех причин по сравнению с ТАТ на основе АВК, как обсуждалось ранее. Следует рассмотреть возможность продления ТАТ до 30 дней на основании оценки рисков, если риск тромбоза стента превышает риск кровотечения [20], и пациентам подвергающимся сложному ЧКВ (лечение

трех сосудов, имплантация более двух стентов, лечение более двух поражений) или с тромбозом стента в анамнезе. Длительная ТАТ свыше 30 дней редко кажется оправданной, учитывая также проблемы безопасности, связанные с такой терапией [48, 46]. После первых 6–12 месяцев ДАТ после ЧКВ, монотерапия ОАК должна быть продолжена, если за это время не было повторных ишемических событий. При медикаментозном лечении пациентов с ОКС бп ST дополнительно к терапии ОАК на срок до 1 года добавляется одно антитромбоцитарное средство¹⁰. Следует подчеркнуть, что выбор ОАК, а также длительность ТАТ и ДАТ должны быть адаптированы к пациенту с учетом риска атеротромботических, кардиоэмболических осложнений и кровотечений, поскольку ни один параметр или оценка не могут обеспечить определенное решение рассматриваемого вопроса [3].

Выбор ингибитора рецепторов P2Y12

На сегодняшний день имеется ограниченная информация об относительной эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пациентов, нуждающихся в ОАК. Несмотря на то, что только меньшая часть пациентов, принимавших сильнодействующий ингибитор P2Y12, была включена в знаковые РКИ НОАК, субанализ REDUAL PCI показал, что дабигатран 110 мг и дабигатран 150 мг плюс тикагрелор снижали риск кровотечения по сравнению с препаратами на основе варфарина. ТАТ с тикагрелором (отношение рисков 0,46, 95% ДИ от 0,28 до 0,76 для дабигатрана 110 мг; отношение рисков 0,59, 95% ДИ от 0,34 до 1,04 для дабигатрана 150 мг), высокая частота кровотечений наблюдалась у пациентов, получавших тикагрелор по сравнению с клопидогрелом в группах лечения как НОАК, так и АВК [45]. Например, предварительно определенный субанализ исследования POPular AGE был проведен на пожилых пациентах с ОКСбпST, получавших ОАК, которые были рандомизированы для приема клопидогреля или тикагрелора [4]; анализ показал, что клопидогрел снижает частоту больших и малых кровотечений по сравнению с тикагрелором (хотя и незначительно), но дает значительно лучший чистый клинический эффект по сравнению с тикагрелором; кроме того, до 75% пациентов, рандомизированных для приема тикагрелора, были вынуждены прекратить прием этого сильнодействующего ингибитора P2Y12 и переведены на клопидогрел.

В проведенных исследованиях в использовании комбинированной терапии НОАК и антитромбоцитарных препаратов, клопидогрел был в основном наиболее распространенным ингибитором P2Y12 (>90 %) как для подходов ДАТ, так и для ТАТ. Прасугрел и тикагрелор были связаны с более высоким риском сильного кровотечения по сравнению с клопидогрелом в рамках ДАТ у пациентов с ФП и ОКС [47, 3], и их использование в этой ситуации не рекомендуется [20, 29].

Клопидогрел является пролекарством, которое должно быть преобразовано в активный метаболит печеночной системой цитохрома P450 (CYP), прежде чем он необратимо свяжется с рецептором P2Y12 и подавит агрегацию тромбоцитов, поэтому генетические

полиморфизмы системы CYP могут влиять на превращение клопидогреля в активные метаболиты [3]. Различные мутации CYP2C19, CYP3A4/5, CYP1A2 и CYP2B6, снижают активность клопидогреля и повышают риск сердечно-сосудистых событий [21,4]. Исследование TAIOR PCI было разработано и проведено как прагматическое, открытое, международное, многоцентровое РКИ, проверяющее гипотезу о том, что применение пероральных ингибиторов P2Y12 с учетом генотипа CYP2C19 по сравнению с обычной терапией клопидогрелем без учета генотипа значительно снижает ишемические события у пациентов с вариантами потери функции CYP2C19*2 или *3 [49].

В руководствах ESC 2020 года по ОКС без подъема сегмента ST (NSTEMI-ACS) рекомендуют деэскалацию терапии ингибитором рецептора P2Y12 для пациентов с ОКС, которым не подходят применение сильного ингибитора тромбоцитов, переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел может рассматриваться как альтернативная стратегия ДАТТ. Деэскалация может выполняться без конкретного алгоритма на основании клинической оценки или под контролем тестирования функции тромбоцитов или генотипирования CYP2C19, в зависимости от профиля риска пациента и доступности соответствующих методов диагностики, а также ДАТ с ОАК и тикагрелором или прасугрелом может рассматриваться как альтернатива ТАТТ с ОАК, АСК и клопидогрелом у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента, независимо от типа используемого стента [8].

Несмотря на быстро развивающиеся научно обоснованные стратегии антитромботической терапии у пациентов ФП с ЧКВ, в клинической практике, особенно в Азии, соответствующие схемы антитромботических препаратов не назначаются оптимально. Одна из возможных причин, что азиатские пациенты с ФП, как известно, имеют более высокий риск инсульта и кровотечения, чем пациенты неазиатского происхождения. Кроме того, считается, что азиаты имеют более высокий риск кровотечения как при приеме антиагрегантов, так и при приеме пероральных антикоагулянтов по сравнению с европейской популяцией [37]. В исследовании REDUAL-PCI у японской подгруппы был более высокий уровень большого или клинически значимого небольшого кровотечения Международного общества по тромбозу и гемостазу, в то время как частота инфаркта миокарда или тромбоза стента была выше, чем в общей популяции [25].

Многие исследования показали, что гипореактивность клопидогреля является сильным и независимым фактором риска для тромботических осложнений после ЧКВ [1, 27]. Однако известно, что у азиатов меньше тромботических событий и больше кровотечений, эта концепция была названа "азиатским парадоксом", что привело к предположению о различных порогах реактивности тромбоцитов у азиатов [50].

Азиатский парадокс - не первая концепция, предполагающая расовое различие в пороге ишемии/кровотечения между азиатскими и западными

пациентами. Shen и др. [40,44] сообщили, что азиатские пациенты с фибрилляцией предсердий подвержены большему риску внутрисердечного кровоизлияния, связанного с варфарином, в консенсусном заявлении Всемирной федерации сердца Levine и др. [28] заявили, что профили риска ишемии и кровотечения отличаются у пациентов из Азии и европейской популяции, и что для пациентов из Азии может подойти другое "терапевтическое окно" реактивности тромбоцитов при лечении. Следовательно, необходимо дальнейшее исследование антитромботической терапии у азиатских пациентов с ФП, подвергающихся ЧКВ.

Заключение:

Таким образом, принимая во внимание долю пациентов со слабым метаболизмом клопидогрела и возросшее число пациентов, получающих ОАК, целесообразно сравнивать тикагрелор с клопидогрелом у пациентов с показаниями для ОАК и перенесших ЧКВ по поводу ОКС. Замена клопидогрела тикагрелором в ДАТ может снизить тромботические осложнения у пациентов с ОКС и длительно принимающих ОАК. Использование более сильных ингибиторов P2Y12 плюс ОАК может стать привлекательной альтернативой после ЧКВ, у пациентов с ФП высоким риском новых коронарных ишемических событий, или у пациентов, не отвечающих на клопидогрел и подверженных высокому риску тромботических событий. Эта комбинация ставит клиническую задачу поиска оптимального баланса между риском кровотечения и риском тромбоза.

Прежде чем принять нынешние рекомендации, необходимо учесть уникальные особенности азиатских пациентов с точки зрения порога ишемии/кровотечения. Могут потребоваться дальнейшие исследования, оценивающие роль тикагрелора в лечении пациентов с ФП и ОКС подвергающихся ЧКВ у азиатской популяции (включая эффективность и безопасность специально подобранной более низкой дозы).

Данная работа выполнена в рамках грантового финансирования научных стартап проектов научно-педагогических кадров НАО «Медицинский университет Семей» на 2022-2025 гг., «Совершенствование антитромботической терапии у больных с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства с коморбидными состояниями».

Вклад авторов: Все авторы внесли равный вклад в подготовку и написание статьи.

Конфликт интересов: Авторы со всей ответственностью заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о публикации: подтверждаем, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.

Литература:

1. Ako J., Okumura K., Nakao K. et al. Dual anti-thrombotic therapy with dabigatran after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: Japanese and East-Asian Subgroup Analysis of the RE-DUAL PCI trial // *Circulation Journal*. 2019;83(2):327-333. doi:10.1253/circj.CJ-18-0874
2. Alexander J.H., Wojdyla D., Vora A.N. et al. Risk/Benefit Tradeoff of Anti-thrombotic Therapy in Patients

with Atrial Fibrillation Early and Late after an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights from Augustus // *Circulation*. Published online 2020. 1618-1627. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534

3. Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L. et al. Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2016 Update // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016. 9(11). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004395

4. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate // *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol 56, 919-933. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.047

5. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2017. 377(16):1513-1524. doi:10.1056/nejmoa1708454

6. Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L. et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etexilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting // *Clinical Cardiology*. 2016. 39(10):555-564. doi:10.1002/clc.22572

7. Castini D., Persampieri S., Sabatelli L. et al. Utility of the HAS-BLED score for risk stratification of patients with acute coronary syndrome // *Heart and Vessels*. 2019. 34(10):1621-1630. doi:10.1007/s00380-019-01405-1

8. Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. 2021. 42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

9. Coppens M., Synhorst D., Eikelboom J.W., Yusuf S., Shestakovska O., Connolly S.J. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in patients who previously tried but failed treatment with vitamin K antagonists: Results from the AVERROES trial // *European Heart Journal*. 2014. 35(28):1856-1863. doi:10.1093/eurheartj/ehu048

10. Desai A., Escamilla-Ocanas C., Dilip D., Saber H., Damani R. Risk of Stroke vs. Intracerebral Hemorrhage in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Dual vs. Triple Antithrombotic // *The Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021. 30(4). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105654

11. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. 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):1107-1115. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1

12. Fosbol E.L., Wang T.Y., Li S. et al. Warfarin use among older atrial fibrillation patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction managed with coronary stenting and dual antiplatelet therapy // *American Heart*

- Journal. 2013. 166(5):864-870. doi:10.1016/j.ahj.2013.08.005
13. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI // *New England Journal of Medicine*. 2016. 375(25):2423-2434. doi:10.1056/nejmoa1611594
14. Gimbel M., Qaderdan K., Willemssen L. et al. Articles Clopidogrel versus Ticagrelor or Prasugrel in Patients Aged 70 Years or Older with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome (POPular AGE): The Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *Vol 395. Lancet*. 2020 Apr 25;395(10233):1374-1381. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
15. Gimbel M.E., Tavenier A.H., Bor W. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in older patients with nste-acs using oral anticoagulation: A sub-analysis of the popular age trial // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. 9(10):1-9. doi:10.3390/jcm9103249
16. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2013. 369(22):2093-2104. doi:10.1056/nejmoa1310907
17. González-Pacheco H., Márquez M.F., Arias-Mendoza A. et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation // *Journal of Cardiology*. 2015. 66(2):148-154. doi:10.1016/j.jcc.2014.11.001
18. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2011. 365(11):981-992. doi:10.1056/nejmoa1107039
19. Heger L.A., Danzer M., Bode C. et al. Dual-Pathway Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease: A Single-Center, Single-Operator, Retrospective Cohort Study // *Frontiers in Medicine*. 2020. 7. doi:10.3389/fmed.2020.00414
20. 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) // *European Heart Journal*. 2021. 42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
21. Hulot J.S., Bura A., Villard E., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood*. 2006. 108(7):2244-2247. doi:10.1182/blood-2006-04-013052
22. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. 2018. 39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
23. Kang J., Kim H.S. The evolving concept of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Focus on unique feature of east Asian and "Asian paradox" // *Korean Circulation Journal*. 2018. 48(7):537-551. doi:10.4070/kcj.2018.0166
24. Kravev S., Schneider K., Lang S., Süsselbeck T., Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography // *PLoS ONE*. 2011;6(9). doi:10.1371/journal.pone.0024964
25. Kwon S., Jung J.H., Choi E.K. et al. Impact of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants on the change of antithrombotic regimens in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention // *Korean Circulation Journal*. 2021. 51(5):409-422. doi:10.4070/KCJ.2020.0407
26. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B. et al. Oral Anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention // *J Am Coll Cardiol*. 2013. 62(11):981-989. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.029
27. Lee K., Yoo S.Y., Suh J. et al. Efficacy of cilostazol on inhibition of platelet aggregation, inflammation and myonecrosis in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: The ACCEL-LOADING-ACS (ACCElERated inhibition of platelet aggregation, inflammation and myonecrosis by adjunctive cilostazol loading in patients with acute coronary syndrome) study // *International Journal of Cardiology*. 2015. 190:370-375. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.180
28. Levine G.N., Jeong Y.H., Goto S., et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. 11(10):597-606. doi:10.1038/nrcardio.2014.104
29. Lip G.Yh., Collet J.P., 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 Europ // *Europace*. 2019;21(2):192-193. doi:10.1093/europace/euy174
30. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2019. 380(16):1509-1524. doi:10.1056/nejmoa1817083
31. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2019. 380(16):1509-1524. doi:10.1056/nejmoa1817083
32. Lopes R.D., Hong H., Alexander J.H. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: Finding the sweet spot // *European Heart Journal*. 2019. 40(46):3768-3770. doi:10.1093/eurheartj/ehz823
33. Mihajlovi M., Marinkovi M., Kozie M., aMujovi N., Lip G.Yh., Potpara T.S. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and / or undergoing percutaneous coronary intervention // *Kardiologia Polska*. 2020. 78(6):512-519. doi:10.33963/KP.15428
34. Neumann F.J., Sechtem U., Banning A.P., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *European Heart Journal*. 2020. 41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
35. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial

revascularization // *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

36. *Oldgren J., Steg P.G., Hohnloser S.H. et al.* Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: A subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial // *European Heart Journal*. 2019. 40(19):1553-1562. doi:10.1093/eurheartj/ehz059

37. *Pereira N.L., Farkouh M.E., So D. et al.* Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020. 324(8):761-771. doi:10.1001/jama.2020.12443

38. *Potpara T.S., Mujovic N., Proietti M. et al.* Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: Meta-analysis of pooled data from the Pioneer AF-PCI, RE-DUAL PCI, and augustus trials // *Europace*. 2020. 22(1):33-46. doi:10.1093/europace/euz259

39. *Qaderdan K., Ishak M., Heestermaans A.A. et al.* Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older - Rationale and design of the POPular AGE study // *American Heart Journal*. 2015. 170(5):981-985.e1. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.030

40. *Shen A.Y., Yao J.F., Brar S.S., Jorgensen M.B., Chen W. Racia.* Ethnic Differences in the Risk of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Atrial Fibrillation // *J Am Coll Cardiol*. 2007. 50(4):309-315. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.098

41. *Sherwood M.W., Cyr D.D., Jones W.S. et al.* Use of Dual Antiplatelet Therapy and Patient Outcomes in Those Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The ROCKET AF Trial // *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016. 9(16):1694-1702. doi:10.1016/J.JCIN.2016.05.039

42. *Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P., et al.* Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction // *JAMA Internal Medicine*. 2014. 174(1). doi:10.1001/jamainternmed.2013.11912

43. *Staudacher D.L., Kaiser M., Hehrlein C., Bode C., Ahrens I., Merx M.W.* Triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with indication for oral anticoagulation: Data from a single center

registry // *PLoS ONE*. 2015;10(10). doi:10.1371/journal.pone.0140101

44. *Sun Y., Lu Q., Tao X., Cheng B., Yang G.* CYP2C19*2 Polymorphism Related to Clopidogrel Resistance in Patients With Coronary Heart Disease, Especially in the Asian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Genetics*. 2020. 11. doi:10.3389/fgene.2020.576046

45. *Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal*. 2018. 39(3):213-254. doi:10.1093/eurheartj/ehx419

46. *Van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W.M., Dekkers O.M., Sørensen H.T., Cannegieter S.C.* Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy // *Circulation*. 2019;139(6):775-786. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248

47. *Verlinden N.J., Coons J.C., Isella C.J., Kane-Gill S.L.* Triple Antithrombotic Therapy with Aspirin, P2Y12 Inhibitor, and Warfarin after Percutaneous Coronary Intervention // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017. 22(6):546-551. doi:10.1177/1074248417698042

48. *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 // *The Lancet*. 2019. 394(10206):1335-1343. doi:10.1016/S0140-6736(19)31872-0

49. *Wang W., Shao C., Xu B. et al.* CYP2C19 genotype has prognostic value in specific populations following coronary stenting // *Annals of Translational Medicine*. 2021. 9(13):1066-1066. doi:10.21037/atm-20-7724

50. *Xie X., Ma Y.T., Yang Y.N. et al.* CYP2C19 Phenotype, Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Mortality in Patients with Coronary Stent Placement in a Chinese Population // *PLoS ONE*. 2013. 8(3). doi:10.1371/journal.pone.0059344

51. *Yang X., Xu S., Chi G., et al.* Antithrombotic Management for Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update // *Front Cardiovasc Med*. 2021. 8:660986. doi:10.3389/fcvm.2021.660986

52. *Yasuda S, Kaikita K, Akao M. et al.* Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease // *New England Journal of Medicine*. 2019. 381(12):1103-1113. doi:10.1056/nejmoa1904143

Контактная информация:

Касымова Асель Аленовна, докторант 3 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Иртышская 19-33,

e-mail: asell@mail.ru

Моб. телефон: +7 7751774490