CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-49-56
УДК 616.12-005.4:616.12-008.313.2]-089.168.1-085.273.55

Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда

М.А. Киргизова, О.Р. Эшматов, Ю.И. Богданов, Р.Е. Баталов, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель работы: оценка клинической эффективности и безопасности назначения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в сравнении с варфарином в составе антитромботической терапии, а именно изучение частоты развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) после прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с радиочастотной изоляцией легочных вен.

Материал и методы. В исследование включены 44 пациента (36 мужчин и 8 женщин) с ишемической болезнью сердца (ИБС), наличием показаний к прямой реваскуляризации миокарда, с персистирующей (n = 33) и длительно персистирующей формами ФП (n = 11). Средний возраст составил 63,5 ± 7,8 лет. Срок наблюдения – 24 мес.

Результаты. Одним из компонентов антитромботической терапии у 20 пациентов (48%) был варфарин, однако целевые значения международного нормализованного отношения (МНО) – нахождение в терапевтическом диапазоне более 70% времени – были достигнуты лишь у семи пациентов. Двое пациентов, принимающих варфарин без достижения целевого диапазона МНО, в течение 24 мес. перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. На фоне приема варфарина (без регулярного контроля МНО) у одного пациента было желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее госпитализации и консервативной терапии, у 10 пациентов наблюдались малые кровотечения (носовые, десневые). Всем пациентам, перенесшим ТЭО и геморрагические осложнения на фоне неадекватного приема варфарина, при контрольном визите был рекомендован переход на ПОАК. Тринадцать (29%) пациентов принимали ПОАК: пять – ривароксабан 20 мг/сут, четыре – дабигатран 300 мг/сут, четыре – апиксабан 10 мг/сут. Терапия ПОАК проводилась совместно с приемом одного из дезагрегантов (аспирин либо клопидогрел). На фоне приема ПОАК наблюдались только малые кровотечения, у одного пациента из геморроидальных узлов, у четырех – носовые, не потребовавшие госпитализации, медицинского вмешательства и отмены антикоагулянтной терапии. Других нежелательных явлений на фоне приема ПОАК не было.

Заключение. На фоне приема ПОАК в составе антитромботической терапии после коронарного шунтирования (КШ) и хирургической эпикардиальной радиочастотной изоляции легочных вен у больных наблюдалась меньшая частота развития ТЭО и геморрагических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, однако статистически значимых различий между группами не выявлено в связи с малой выборкой.

Ключевые слова:	коронарное шунтирование, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 128 от 23.12.2014 г.).

Малишевский Лев Михайлович, e-mail: levmalishevskii@gmail.com.

Для цитирования:	Киргизова М.А., Эшматов О.Р., Богданов Ю.И., Баталов Р.Е., Попов С.В. Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(4):49–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-49-56.

Antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation after direct myocardial revascularization

Marina A. Kirgizova, Otabek R. Eshmatov, Yuri I. Bogdanov, Roman E. Batalov, Sergey V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin as part of antithrombotic therapy (ATT), namely, to study the frequency of bleeding and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (AF) after direct myocardial revascularization in combination with radiofrequency isolation of pulmonary veins.

Material and Methods. A total of 44 patients (36 men) aged 44–77 years (average age of 63.5 ± 7.8 years) with coronary heart disease, indications for direct myocardial revascularization, and AF were included in the study from 2014 to 2016. The observation period was 24 months.

Results. Warfarin was one of the components of ATT in 20 patients (48%). However, the target values of international normalized ratio (INR) within the therapeutic range for over 70% of the time were achieved only in seven patients. Two patients who were taking warfarin without achieving target INR values for 24 months suffered from ischemic stroke. One patient taking warfarin (without regular INR control) had gastrointestinal bleeding requiring hospitalization and conservative therapy; ten patients had minor bleedings (nasal and gingival bleeding). All patients, who suffered from thromboembolic and hemorrhagic complications and had inadequate warfarin intake, were recommended to switch to direct oral anticoagulants (DOAC). Thirteen patients (29%) were administered with DOAC: five patients took rivaroxaban 20 mg/day, four patients took dabigatran 300 mg/day, and four patients took apixaban 10 mg/day. DOAC therapy was administered in combination with one of the antiplatelet drugs (aspirin or clopidogrel). In the case of DOAC administration, only minor bleedings were observed: one patient had hemorrhoidal bleeding and four patients had nasal bleedings, which did not require hospitalization, medical intervention, or suspension of anticoagulant therapy. There were no other adverse events in patients taking DOAC.

Conclusions. Patients administered with DOAC as a part of antithrombotic therapy after coronary bypass surgery and surgical epicardial radiofrequency isolation of the pulmonary veins had lower incidence rates of thromboembolic and hemorrhagic complications compared with the rates in patients taking warfarin. However, no statistically significant differences were found between the groups due to the small sample size.

Keywords:	coronary bypass surgery, atrial fibrillation, ischemic heart disease, direct oral anticoagulants.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 128 from 23.12.2014).
For citation:	Kirgizova M.A., Eshmatov O.R., Bogdanov Yu.I., Batalov R.E., Popov S.V. Antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation after direct myocardial revascularization. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):49–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-49-56.

Введение

Заболеваемость фибрилляцией предсердий (ФП) составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [1] с большей распространенностью у пожилых людей [2], а также при наличии ассоциированных состояний, включая гипертоническую болезнь (ГБ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемическую болезнь сердца (ИБС). Распространенность ФП среди пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования (КШ), составляет 6,1%, что в абсолютных цифрах исчисляется десятками тысяч пациентов [1]. После прямой реваскуляризации миокарда у части пациентов регистрируется ФП, при этом она может быть вновь возникшей либо диагностированной ранее, до проведения оперативного лечения. В любом случае пациентам с ФП рекомендуется оценка риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA2DS2-VASc, и при риске > 2 баллов у мужчин и > 3 баллов у женщин показано назначение антикоагулянтной терапии [3].

Важным аспектом лечения пациентов с ФП после КШ является назначение антиагрегантов в комбинации с антикоагулянтной терапией, при этом зачастую сложно найти баланс между необходимостью профилактики тромбозов и риском геморрагических осложнений. Как известно, состояние шунтов в раннем послеоперационном периоде – один из важных факторов, определяющих исходы КШ. Доказано, что от 3 до 12% венозных шунтов окклюзируются в течение первого месяца после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [4, 5]. При этом одной из основных причин смерти больных, имеющих исходно тяжелые поражения коронарных артерий, является острая сердечная недостаточность, обусловленная острым инфарктом миокарда (ОИМ) в результате острого тромбоза шунтов [4, 5]. В этой связи прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) после проведенного КШ чрезвычайно важен для пациента, поскольку он значительно улучшает проходимость аутовенозных шунтов, особенно в первый год после операции [4]. Терапия АСК рекомендуется как средство вторичной профилактики для всех пациентов с ИБС, в том числе для пациентов, перенесших КШ (доказанность: класс I, уровень A). Вместе с тем, по данным разных авторов, количество лиц, резистентных к аспирину, колеблется от 5 до 60% [6, 7]. Известно, что антиагрегационная способность АСК после КШ может нарушаться у больных из-за снижения абсорбции препарата, развивающегося лекарственного взаимодействия, системного воспаления, увеличения количества тромбоцитов и факторов, способных увеличивать риск окклюзии аутовенозных шунтов [7].

Активно обсуждается вопрос целесообразности назначения двойной антитромботической терапии (ДААТ) после КШ. По данным метаанализа Y. Wang (2015), в который вошли результаты 15 исследований (n = 31365), продемонстрирована эффективность ДААТ после КШ у пациентов со стабильной ИБС, прием ДАТТ уменьшает риск развития окклюзии венозного шунта, в то время как подобная зависимость не была характерна для артериальных трансплантатов [8].

Согласно Европейским рекомендациям («Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца, обновленная версия 2017 года»), пациентам со стабильной ИБС после АКШ показана терапия одним антиагрегантом (АСК или ингибитор P2Y12 рецепторов). Не рекомендовано рутинно назначать ДАТТ после операции с целью снижения вероятности окклюзии венозных шунтов, учитывая отсутствие доказательств преимущества в выживании или в снижении ТЭО при приеме ДАТТ у пациентов со стабильной ИБС [3].

Внедрение в повседневную клиническую практику прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для предупреждения профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП открывает новые перспективы безопасного ведения пациентов с антиагрегантной и антикоагулянтной терапией у пациентов с ИБС и ФП после реваскуляризации миокарда [1, 2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по антитромботической терапии для профилактики ТЭО у пациентов с ФП после КШ предпочтение экспертами отдается ПОАК. При этом АСК в дозе 75–100 мг/сут может рассматриваться в дополнение к длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП при низком риске кровотечения, ИМ в анамнезе и высоком риске рецидивирующих ишемических событий [3]. Однако эффективность и безопасность двойной терапии аспирином и ПОАК после операции КШ неопределенна, так как крупные проспективные исследования не проводились.

Важно отметить, что опубликованы результаты ряда международных исследований (PIONEER AF, REDUAL PCI, AUGUSTUS), где доказана безопасность и эффективность ПОАК в качестве компонента ДААТ или тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [2, 3]. В то же время результаты исследований по применению ПОАК у пациентов с ИБС и ФП после КШ пока не опубликованы. Остается нерешенным вопрос безопасности и эффективности использования ПОАК у данной когорты пациентов.

Цель работы: оценка клинической эффективности и безопасности назначения ПОАК в составе антитромботической терапии в сравнении с варфарином, а именно изучение частоты развития кровотечений и ТЭО у пациентов с ФП после прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с радиочастотной изоляцией легочных вен.

Материал и методы

В исследование за период с 2014 по 2016 г. включены 44 пациента (36 мужчин и 8 женщин) с ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда, с персистирующей (n = 33) и длительно персистирующей формами ФП (n = 11). Средний возраст составил 63,5 ± 7,8 лет. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведенное пилотное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, протокол № 128 от 23 декабря 2014 г. Включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения в исследование: ИБС с документированной персистирующей либо длительно персистирующей формой ФП, наличие показаний для проведения прямой реваскуляризации, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: противопоказания для проведения прямой реваскуляризации и радиочастотной изоляции легочных вен, отказ пациента от операции, анев-

ризма левого желудочка (ЛЖ), клапанное поражение, фракция выброса ЛЖ менее 40%, острый коронарный синдром, наличие тромба в ушке левого предсердия (ЛП), противопоказания к приему антикоагулянтов, тяжелые психические расстройства, которые могли повлиять на режим приема и дозирования антикоагулянтной терапии.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients included in the study

Показатели Parameters	Значения Values
Возраст, лет, *M* ± *SD* Age, years, *M* ± *SD*	63,5 ± 7,8
Персистирующая форма ФП, *n* (%) Persistent AF, *n* (%)	33 (75)
Длительно персистирующая форма ФП, *n* (%) Long-standing persistent AF, *n* (%)	11 (25)
CHA2DS2-VASc, баллы, *M* ± *SD* CHA2DS2-VASc, points, *M* ± *SD*	3,8 ± 1,1
HAS-BLED, баллы, *M* ± *SD* HAS-BLED, points, *M* ± *SD*	2,1 ± 0,7
Фракция выброса левого желудочка, %, *M* ± *SD* Left ventricular ejection fraction in B-mode, %, *M* ± *SD*	59 ± 6,5
Размер левого предсердия, мм, *M* ± *SD* Left atrial size, mm, *M* ± *SD*	43,7 ± 3,5
Предшествующий анамнез: ПИКС / ЧКВ, *n* (%) Previous history: Postinfarction cardiosclerosis/PCI, *n* (%)	23/10 (52/22)
ХСН ФК по NYHA I/II/III/IV, *n* (%) CHF FC NYHA I/II/III/IV, n (%)	8/28/8/0 (18/64/18/0)
Объем поражения коронарного русла Syntax, баллы, *M* ± *SD* Coronary lesion volume Syntax, points, *M* ± *SD*	27,1 ± 3,5
Euroscore, баллы, *M* ± *SD* Euroscore, points, *M* ± *SD*	2,1 ± 1,0
Предшествующий анамнез: Язвенная болезнь желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки / желудочно-кишечное кровотечение, *n* (%) Previous history: Gastric and duodenal ulcer/gastrointestinal bleeding, *n* (%)	5/2 (11/4)

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

Note: AF – atrial fibrillation, CHD – coronary heart disease, PCI – percutaneous coronary intervention, CHF – chronic heart failure, FC – functional class.

Первичное обследование включало: клинический осмотр, стандартные лабораторные тесты, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), чреспищеводную ЭхоКГ и коронарографию. Все пациенты получали антиаритмическую терапию на догоспитальном этапе. Учитывая наличие структурной патологии сердца, пациенты преимущественно принимали антиаритмические препараты III класса – амиодарон (*n* = 39; 89%), соталол (*n* = 5; 11%), однако на фоне приема антиаритмической терапии у всех пациентов сохранялись пароксизмы ФП.

При поступлении в стационар пациенты предъявляли жалобы на приступы учащенного неритмичного сердцебиения (*n* = 40; 93%), давящие боли за грудиной (*n* = 44; 100%), одышку инспираторного характера (*n* = 42; 96%), кашель (*n* = 4; 9%). Были пациенты (*n* = 3; 7%), которые не ощущали субъективно аритмии, и ФП была выявлена при плановой регистрации ЭКГ. Для объективной оценки и систематического анализа жалоб пациентов была использована балльная оценка выраженности симптомов аритмии по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association), средний балл по этой шкале составил 2,3 ± 0,5.

По данным коронарографии, проведенной перед реваскуляризацией, среднее количество пораженных артерий было 2,7 ± 0,6. Средний балл по шкале Syntax равнялся 27,1 ± 3,5, продолжительность аритмологического анамнеза до вмешательства составила 3,1 ± 2,1 года, а стаж ИБС – 8,4 ± 1,3 года. Ранее перенесли ОИМ 23 пациента (52%), при этом у 22 пациентов в анамнезе были ЧКВ. Преобладали пациенты с клинически значимой ХСН II и более функционального класса (82%).

Всем пациентам выполнена прямая реваскуляризация миокарда и эпикардиальная биполярная радиочастотная изоляция легочных вен и крыши ЛП с использованием биполярных электродов Atricure Isolator Synergy OLL2 (USA) и окклюзии ушка ЛП (перевязка ушка ЛП для предотвращения образования тромбов).

Для стратификации риска возникновения инсульта у пациентов с ФП использовалась шкала CHA2DS2-VASc (в среднем 3,8 ± 1,1), риска кровотечения – HAS-BLED (в среднем 2,1 ± 0,7). Таким образом, преобладали пациенты с высоким риском ТЭО, превышающим потенциальный риск кровотечения. Пациенты были с сохранной либо умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ (59 ± 6,5%), средний размер ЛП составлял 43,7 ± 3,5 мм, по данным ЭхоКГ и чреспищеводного ЭхоКГ, у пациентов на момент включения в исследование внутрисердечного тромбоза не выявлено.

Контрольное обследование, осуществленное через 12 и 24 мес. после выписки из стационара, прошли 40 пациентов (91%). Во время визита оценивался сердечный ритм по ЭКГ и 24-часовому холтеровскому мониторированию ЭКГ, проводился анализ медицинской документации, анализ записей ЭКГ за текущий период наблюдения.

В качестве конечных точек определены следующие события:

1. Кровотечения (любые кровотечения, возникшие после включения пациента в исследование).
2. ТЭО: инсульт, системная эмболия или транзиторная ишемическая атака, подтвержденные данными медицинской документации.
3. Смерть от всех причин.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ STATISTICA for Windows ver. 10.0. Результаты представлены абсолютными числами, средними значениями и процентными соотношениями. Сравнение качественных параметров оценивали при помощи метода хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На госпитальном этапе рецидивы ФП в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы у 24 пациентов (40%). Проведение электроимпульсной терапии потребовалось троим пациентам. В остальных случаях синусовый ритм был восстановлен медикаментозно.

Осложнение в виде кровотечения в раннем послеоперационном периоде на фоне терапии гепарином зарегистрировано у двух пациентов (4%), что потребовало ревизии в первые сутки после операции и переливания свежезамороженной плазмы. Источником кровотечения

являлась коллатераль левой внутренней грудной артерии. Периоперационных ИМ не было.

Медикаментозная терапия после операции КШ включала стандартное послеоперационное лечение ИБС и назначение антиаритмических препаратов (III класса) сразу после экстубации пациентов. После операции проводилась терапия нефракционированным гепарином, через сутки наблюдения пациентам назначалась пероральная антикоагулянтная терапия. Выбор антикоагулянта осуществлялся лечащим врачом, при этом учитывалась как коморбидность больного, так и предполагаемая комплаентность пациента, его предпочтения в отношении цены препарата и кратности приема, а также возможность контроля международного нормализованного отношения (МНО) амбулаторно. При применении варфарина парентеральное введение гепарина прекращалось сразу после достижения МНО 2,0. Учитывая высокий риск ТЭО (по шкале CHA2DS2-VASc в среднем, 3,8 ± 1,1), всем пациентам после операции назначались антикоагулянты на неопределенно долгий срок.

Пациенты были разделены на 2 группы: принимающие варфарин – группа 1, принимающие ПОАК – группа 2. В таблице 2 представлена клинико-анамнестическая характеристика пациентов; статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, принимающих варфарин (группа 1) и прямые оральные антикоагулянты (группа 2)

Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of patients taking warfarin and direct oral anticoagulants

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1 (*n* = 21)	Группа 2 Group 2 (*n* = 13)	*p*
Возраст, лет, *M* ± *SD* Age, years, *M* ± *SD*	62,3 ± 8,2	65,3 ± 7,2	0,19
Персистирующая форма ФП, *n* (%) Persistent AF, *n* (%)	18 (86)	9 (69)	0,45
Длительно персистирующая форма ФП Long-standing persistent AF	3 (14)	4 (31)	0,30
CHA2DS2-VASc, баллы, *M* ± *SD* CHA2DS2-VASc, points, *M* ± *SD*	3,8 ± 1,1	3,7 ± 1,1	0,96
HAS-BLED, баллы, *M* ± *SD* HAS-BLED, points, *M* ± *SD*	2,0 ± 0,7	2,1 ± 0,7	0,84
Фракция выброса левого желудочка, %, *M* ± *SD* Left ventricular ejection fraction in B-mode, %, *M* ± *SD*	58,2 ± 10,8	60,3 ± 6,7	0,84
Размер левого предсердия, мм, *M* ± *SD* Left atrial size, mm, *M* ± *SD*	43,7 ± 3,5	45,6 ± 5,5	0,82
Предшествующий анамнез: ПИКС / ЧКВ, *n* (%) Previous history: Postinfarction cardiosclerosis/PCI, *n* (%)	9/3 (43/14)	10/4 (76/30)	0,23/0,30
ХСН ФК по NYHA I/II/III/IV CHF FC NYHA I/II/III/IV	8/10/3/0 (38/48/ 14/0)	4/7/2/0 (31/54/ 15/0)	0,52/0,53/ 0,64/-
Объем поражения коронарного русла Syntax, балл, *M* ± *SD* Coronary lesion volume Syntax, points, *M* ± *SD*	27,1 ± 3,5	26,9 ± 4,3	0,25
Euroscore, баллы, *M* ± *SD* Euroscore, points, *M* ± *SD*	2,0 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,84
Предшествующий анамнез: Язвенная болезнь желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки / желудочно-кишечное кровотечение Previous history Gastric and duodenal ulcer/ gastrointestinal bleeding	1/0 (5/–)	1/1 (7/7)	0,63/–

Через 12 и 24 мес. после включения в исследование путем телефонного интервью пациентов либо их родственников установлен жизненный статус (жив/умер) 44 пациентов (100%). Летальных случаев не зарегистрировано в течение 12 мес. наблюдения, через 24 мес. после операции умерли два пациента (причина одного летального исхода – ОИМ, второго – рак предстательной железы с множественным метастазированием).

Через 12 мес. после вмешательства синусовый ритм сохранялся у 35 пациентов (79%), через 24 мес. только у 10 больных (23%) после КШ и хирургической эпикардиальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши ЛП не было зарегистрировано пароксизмов ФП.

Все пациенты получали антикоагулянты для профилактики ТЭО: варфарин или ПОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан). Пациентам, принимавшим варфарин, на момент выписки из стационара подобрана оптимальная доза препарата, рекомендован контроль МНО 1 раз в 4 нед. амбулаторно, целевой уровень МНО – 2,0–2,5.

В течение периода наблюдения антикоагулянтную терапию принимали 34 пациента (77%). Десять пациентов после выписки отказались принимать варфарин в связи с невозможностью контроля МНО, ПОАК – в связи с финансовыми ограничениями, продолжили принимать ДАТТ (аспирин и клопидогрел).

У одного больного на фоне двойной дезагрегантной терапии было желудочно-кишечное кровотечение, не потребовавшее хирургического вмешательства и гемотрансфузии.

Одним из компонентов антитромботической терапии у 20 пациентов (48%) был варфарин, однако целевые значения МНО (нахождение в терапевтическом диапазоне более 70% времени) были достигнуты лишь у семи пациентов.

Двое пациентов, принимающих варфарин без достижения целевого диапазона МНО, в течение 24 мес. перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. На фоне приема варфарина (без регулярного контроля МНО) у одного пациента было желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее госпитализации и консервативной терапии (без хирургического вмешательства и гемотрансфузии). У 10 пациентов наблюдались малые кровотечения (носовые, десневые), не потребовавшие отмены препарата.

Всем больным, перенесшим ТЭО и геморрагические осложнения на фоне неадекватного приема варфарина, при контрольном визите был рекомендован переход на ПОАК, в дальнейшем два пациента принимали дабигатран 300 мг/сут, один – ксарелто 20 мг/сут. Тринадцать (29%) пациентов принимали ПОАК: пять – ривароксабан 20 мг/сут, четыре – дабигатран 300 мг/сут, четыре – апиксабан 10 мг/сут. Терапия ПОАК проводилась совместно с приемом одного из дезагрегантов (аспирин либо клопидогрел).

На фоне приема дабигатрана у одного больного наблюдалось кишечное кровотечение (геморроидальное) на фоне хронического геморроя, не потребовавшее хирургического вмешательства. Других нежелательных явлений на фоне приема ПОАК не было. Тринадцать пациентов продолжили принимать ПОАК в течение 24 мес. после операции, у шести из них проведено интервенционное лечение ФП, чреспищеводная ЭхоКГ, по результатам которой данных за внутрисердечный тромбоз не выявлено.

Частота развития конечных точек у пациентов, принимающих варфарин (группа 1) и ПОАК (группа 2), представлена в таблице 3.

Таблица 3. Частота развития конечных точек, *n* (%)
Table 3. Endpoint development frequency, *n* (%)

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1 (*n* = 21)	Группа 2 Group 2 (*n* = 13)	*p*
ОНМК ACA	2 (9)	0	0,41
Тромбоз ЛП LA thrombosis	0	0	–
Кровотечения малые, большие Bleedings minor major	10 (48), 1 (5)	5 (38), 0 (0)	0,58 –
Смерть в течение 12 мес. Death within 12 months	0	0	–
Смерть в течение 24 мес. Death within 24 months	1 (5)	0	0,62

Примечание: *p* – сравнение между группами 1 и 2, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЛП – левое предсердие.

Note: *p* – p-value for comparison of groups 1 and 2. ACA – acute cerebrovascular accident, LA – left atrium.

Обсуждение

В работе исследована проблема антикоагулянтной терапии после хирургического лечения ИБС в сочетании с эпикардиальной биполярной радиочастотной изоляцией легочных вен и крыши ЛП, ушивания его ушка. Особенную опасность в хирургической практике представляют такие коморбидные заболевания сердечно-сосудистой системы, как сочетание ИБС и ФП. В условиях тахиаритмии наиболее уязвимыми оказываются пациенты с нарушением коронарного кровоснабжения. Частота встречаемости таких пациентов достигает 34,5% [2]. Известно, что ФП, как и любое другое хроническое заболевание, прогрессирует со временем от пароксизмальной формы к персистирующей и далее к длительно персистирующей, при этом риск возникновения ТЭО остается одинаковым, независимо от формы аритмии [1, 2].

В клинической практике хирургическая резекция или ушивание ушка ЛП выполняется как сопутствующая процедура во время операции на открытом сердце, а в последнее время – в сочетании с хирургической абляцией ФП. При этом остаточный поток в ушке ЛП или неполное его удаление могут увеличивать риск инсульта [9]. Единственное рандомизированное исследование, результаты которого были опубликованы в 2015 г., было посвящено оценке роли сочетанного хирургического вмешательства по поводу ФП и изоляции ушка ЛП. Оно не показало убедительных преимуществ изоляции ушка ЛП в плане профилактики инсульта в группе пациентов, перенесших хирургическое лечение ФП [10]. После хирургической окклюзии или иссечения ушка ЛП для профилактики инсульта у пациентов с повышенным риском рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии, I B [10, 11].

В настоящее время в качестве пероральных антикоагулянтов доступны антагонисты витамина К и ПОАК (ингибиторы X-фактора и ингибитор тромбина). Антагонисты витамина К являются одними из основных препаратов для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий, прием данных препаратов снижает относительный риск развития ишемического инсульта на 67% [12]. Однако терапия варфарином сопряжена с рядом трудностей: он обладает непредсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой вследствие как генетических особенностей пациентов, так и специфики его лекарственного метаболизма, требует постоянного лабораторного контроля и имеет длительное время до развития эффекта [13]. Инсульт во многих случаях развивается в период прерывания приема антагонистов витамина К или на фоне нетерапевтических значений МНО [13]. Исследования, посвященные ПОАК: RELY – дабигатрана этаксилат, ROCKET-AF – ривароксабан и ARISTOTLE – апиксабан [14–16], проводились в сравнении с варфарином, и они показали, что время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО (2–3) среди пациентов, участвующих в рандомизированном клиническом исследовании и принимающих варфарин, составляло лишь 64, 55 и 64% соответственно. По результатам этих рандомизированных клинических исследований продемонстрировано, что ПОАК не менее эффективны, чем варфарин в профилактике ТЭО, они обладают лучшим профилем безопасности и удобством применения [14, 15].

В настоящее время достаточно хорошо исследована безопасность и эффективность назначения ПОАК совместно с антиагрегантной терапией после ЧКВ [12, 15, 16]. При этом ПОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан) не изучались у больных после КШ.

В нашем исследовании на фоне приема ПОАК наблюдались только малые кровотечения, у одного пациента из геморроидальных узлов, у четырех – носовые, не потребовавшие госпитализации, медицинского вмешательства и отмены антикоагулянтной терапии. ТЭО не наблюдались у пациентов, принимающих ПОАК. Эти данные свидетельствуют о безопасности и эффективности терапии ПОАК в представленном клиническом наблюдении.

Безусловно, ограничением исследования является небольшая выборка пациентов и исходно нерандомизированный характер исследования при назначении ПОАК и варфарина.

Следует признать, что необходимы новые исследования, прежде всего исследования безопасности новых оральных антикоагулянтов, для обоснованного утверждения их в качестве альтернативы антагонистам витамина К при антитромботической терапии после КШ у пациентов с ФП.

Заключение

По результатам представленного наблюдательного исследования на ограниченной выборке пациентов на фоне приема ПОАК в составе антитромботической терапии после КШ и хирургической эпикардиальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши ЛП у больных наблюдалась меньшая частота развития ТЭО и геморрагических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, однако статистически значимых различий между группами не выявлено в связи с малой выборкой. Безусловно, клинические исследования с большим количеством пациентов в этом направлении являются перспективными.

Литература

1. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non valvular atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486.
2. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int. J. Stroke*. 2020;1747493019897870. DOI: 10.1177/1747493019897870.
3. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018;39(3):213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
4. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г., Князева Т.А., Лямина Н.П. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика*. 2016;7(3–4):5–71.
5. Vohra H.A., Whistance R., Modi A., Ohri S.K. The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature. *Mediators of Inflammation*. 2009;707042. DOI: 10.1155/2009/707042.
6. Zheng A.S.Y., Churilov L., Colley R.E., Goh C., Davis S.M., Yan B. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):208–213. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.601.
7. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):301–305. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-301-305.
8. Wang Y., Chen S., Shi J.W., Dong W.-G. Benefit and Safety of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting for Off-pump CABG: A Systematic Review and Meta-analysis. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2015:9(11):1–15. DOI: 10.9734/BJMMR/2015/19433.
9. Aryana A., Singh S.K., Singh S.M., O'Neill P.G., Bowers M.R., Allen S.L. et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1431–1437. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.028.
10. Chatterjee S., Alexander J.C., Pearson P.J., Feldman T. Left atrial appendage occlusion: Lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann. Thorac. Surg*. 2011;92(6):2283–2292. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.044.
11. Budera P., Straka Z., Osmančík P., Vaněk T., Jelínek S., Hlavička J. et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur. Heart J*. 2012;33(21):2644–2652. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs290.
12. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):113–163. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-113-163.
13. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(102):1–100.
14. Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):433–438.
15. Tabl M.A. Безопасность и эффективность комбинации ривароксабана и клопидогрела для лечения фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017;5(16):22–30.
16. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2020;ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

References

1. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non valvular atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486.
2. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int. J. Stroke*. 2020;1747493019897870. DOI: 10.1177/1747493019897870.
3. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018;39(3):213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
4. Bokeria L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L., Bubnova M.G., Knayzeva T.A., Laymina N.P. et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting for patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatics*. 2016;7(3–4):5–71 (In Russ.).
5. Vohra H.A., Whistance R., Modi A., Ohri S.K. The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature. *Mediators of Inflammation*. 2009;707042. DOI: 10.1155/2009/707042.
6. Zheng A.S.Y., Churilov L., Colley R.E., Goh C., Davis S.M., Yan B. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):208–213. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.601.
7. Martynov A.I., Akatova E.V., Urlaeva I.V., Nikolin O.P. True resistance and pseudoresistance to aspirin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):301–305 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-301-305.
8. Wang Y., Chen S., Shi J.W., Dong W.-G. Benefit and Safety of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting for Off-pump CABG: A Systematic Review and Meta-analysis. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2015:9(11):1–15. DOI: 10.9734/BJMMR/2015/19433.
9. Aryana A., Singh S.K., Singh S.M., O'Neill P.G., Bowers M.R., Allen S.L. et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1431–1437. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.028.
10. Chatterjee S., Alexander J.C., Pearson P.J., Feldman T. Left atrial appendage occlusion: Lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann. Thorac. Surg*. 2011;92(6):2283–2292. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.044.
11. Budera P., Straka Z., Osmančík P., Vaněk T., Jelínek S., Hlavička J. et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur. Heart J*. 2012;33(21):2644–2652. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs290.
12. Dual antiplatelet therapy for coronary heart disease: updated version of 2017. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):113–163 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-113-163.
13. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4(102):1–100 (In Russ.).
14. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):433–438 (In Russ.).
15. Tabl M.A. Safety and efficacy of a combination of rivaroxaban and clopidogrel in atrial fibrillation patients after acute coronary syndrome. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2017;5(16):22–30 (In Russ.).
16. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2020;ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

Информация о вкладе авторов

Киргизова М.А. – разработка концепции и дизайна, организация сбора материала, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Эшматов О.Р. – организация сбора материала, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Богданов Ю.И. – разработка концепции и дизайна, организация сбора материала, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Баталов Р.Е. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Попов С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Information on author contributions

Kirgizova M.A. – development of study concept and design, organizing the collection of material, revision of critical intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Eshmatov O.R. – organizing the collection of material, revision of critical intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Bogdanov Yu.I. – development of study concept and design, organizing the collection of material, revision of critical intellectual content, writing the draft of manuscript, participating in the revision of article, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Batalov R.E. – development of study concept and design, revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Popov S.V. – revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Сведения об авторах

Киргизова Марина Александровна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7264-9904.
E-mail: kirsay@yandex.ru.

Эшматов Отабек Рахимжанович, аспирант, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4075-052X.
E-mail: atabek_eshmatov@mail.ru.

Богданов Юрий Игоревич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2939-6291.
E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1415-3932.
E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9050-4493.
E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

Киргизова Марина Александровна, e-mail: kirsay@yandex.ru.

Поступила 14.07.2020

Information about the authors

Marina A. Kirgizova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7264-9904.
E-mail: kirsay@yandex.ru.

Otabek R. Eshmatov, Postgraduate Student, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4075-052X.
E-mail: atabek_eshmatov@mail.ru.

Yuri I. Bogdanov, Cand. Sci. (Med.), Doctor for X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Interventional Radiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2939-6291.
E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1415-3932.
E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9050-4493.
E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

Marina A. Kirgizova, e-mail: kirsay@yandex.ru.

Received July 14, 2020