

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

И.С. Явелов

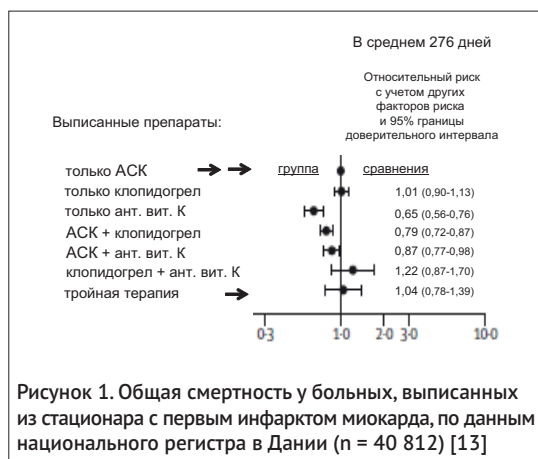
Лаборатория клинической кардиологии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

Известно, что у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), частота неблагоприятных исходов (случаи смерти, инфаркта миокарда (ИМ), а также возобновление ишемии миокарда, требующее выполнения процедур реваскуляризации), остается высокой на протяжении длительного времени [1–6]. Поэтому сейчас господствует точка зрения, что подобные больные на протяжении ближайшего года нуждаются в более активной антитромботической терапии. Если за этот срок реактивации заболевания не произошло, предполагают, что коронарная болезнь сердца перешла в фазу стабильного (хронического) течения и интенсивность угнетающего воздействия на процессы тромбообразования можно уменьшить [7–10].

Ниже рассмотрены доступные способы антитромботического лечения, призванные предотвратить тромботические и тромбоэмболические сосудистые осложнения в ближайший год после ОКС. При этом период первоначального (раннего или острого) лечения заболевания, который обычно продолжается около одной недели после госпитализации, а также возможности сокращения сроков усиленной антитромботической терапии (в целом или у отдельных категорий больных) обсуждаться не будут.

Антиагреганты. В основе любого антитромботического лечения ОКС лежит использование ацетилсалициловой кислоты (АСК). По данным объединенного анализа 6 проспективных контролируемых исследований, ее применение у больных, перенесших ИМ, приводит к существенному снижению коронарной смертности (на 13%; $p = 0,04$) и частоты не смер-

тельных повторных ИМ (на 29%; $p = 0,00003$) [11]. При непереносимости АСК альтернативой считается клопидогрел, который при прямом сопоставлении в рамках рандомизированного контролируемого исследования CAPRIE продемонстрировал не меньшую клиническую эффективность у больных, недавно перенесших ИМ [12]. Кроме того, согласно результатам анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшем сведения о 40 812 больных, прошедших через стационар в 2000–2005 гг. с впервые возникшим ИМ, при учете сведений о препаратах, выписывавшихся врачами, и основных исходах заболевания в среднем в течение 276 дней АСК и клопидогрел не различались по влиянию на смертность (рис. 1) [13]. Неожданной находкой этого регистра стал более высокий риск серьезных кровотечений при назначении монотерапии клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК, что противоречит как результатам исследования CAPRIE, так и результатам другого эпи-



демиологического исследования, выполненного методом «случай – контроль» на 8 309 больных, в которых риски кровотечения из пептической язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта при монотерапии этими лекарственными средствами оказались сопоставимыми [14]. Наиболее вероятным объяснением данного несоответствия представляется стремление врачей назначать клопидогрел больным с повышенным риском кровотечений при том, что влияние этого обстоятельства не удалось устранить (компенсировать) при последующем статистическом анализе.

Вместе с тем при непереносимости АСК разумнее рассмотреть возможность использования антагонистов витамина К, поскольку по сравнению с монотерапией клопидогрелом данный подход представляется более эффективным [13]. Кроме того, очевидно, что непереносимость АСК делает невозможным использование тройной антитромботической терапии, а также представленных ниже схем двойной антитромбоцитарной терапии.

Хорошо установлено, что эффективность лечения ОКС повышается при добавлении к АСК блокатора рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов к аденозиндифосфату. Среди препаратов этой группы, рекомендуемых для широкого практического использования, в Российской Федерации доступны клопидогрел и тикагрелор (prasugrel зарегистрирован, но фактически недоступен).

Наиболее хорошо изучено сочетание АСК и клопидогрела. Польза и риск добавления клопидогрела оценивались в многочисленных крупных контролируемых клинических исследованиях практически у всех категорий больных и различных подходах к лечению ОКС [15–19]. Это разностороннее изучение было в основном закончено к 2005 г. В итоге сочетание АСК и клопидогрела стали рекомендовать к широкому использованию при ОКС без стойких подъемов сегмента ST с 2002 г., при ОКС с подъемами сегмента ST – с 2008 г. С этого времени анализируются сведения о ре-

зультатах использования подобного сочетания лекарственных средств в повседневной врачебной практике. В частности, в крупном эпидемиологическом исследовании подтверждено преимущество данного подхода перед монотерапией АСК или клопидогрелом по влиянию на смертность у больных, перенесших ИМ (*рис. 1*) [13]. Длительное использование сочетания АСК и клопидогрела способствует повышению частоты геморрагических осложнений, однако в типичном случае польза подобного подхода заметно перевешивает, в особенности у больных с повышенным риском неблагоприятного исхода [20]. По данным разных исследований, ожидаемая избыточная частота крупных кровотечений при добавлении клопидогрела к АСК в ближайший год не превышает 10 на каждую 1 000 леченных больных [16, 21, 22]. При этом, по данным исследования CURE, выполненном на больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST, увеличения частоты внутричерепных, угрожающих жизни или требующих неотложной операции кровотечений не ожидается [16]. В повседневной врачебной практике, при использовании сочетания АСК и клопидогрела в течение первого года после установки стента, выделяющего лекарства, частота «тревожных» (alarming) кровотечений (внутричерепных, угрожающих жизни или требующих переливания крови) составляла менее 1%, а частота «внутренних» кровотечений – около 4% [23, 24]. Основным геморрагическим осложнением на фоне сочетания этих лекарственных средств (около 30% больных) являлись так называемые «надоедливые» (nuisance) кровотечения (легкое возникновение синяков, кровотечения из мелких царапин, незначительные капиллярные кровотечения), клиническое значение которых (помимо отказа от надлежащей антитромботической терапии у части больных и снижения качества жизни) еще предстоит установить [24, 25]. Известно, что частоту серьезных кровотечений на клопидогреле можно уменьшить при использовании невысоких доз АСК и приеме ингибиторов протонного насоса [16, 26].

Согласно результатам крупного много-
центрового рандомизированного двойного
слепого исследования PLATO, у части больных с
ОКС повысить эффективность вторичной про-

филактики можно за счет замены клопидогрела
на тикагрелор (табл. 1) [27]. Тем не менее сле-
дует учитывать, что тикагрелор изучен (и мо-
жет использоваться) не у всех больных с ОКС

Таблица 1.

Основные результаты исследования PLATO (n=18624) [27]

Исходы за 1 год	Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел	Ацетилсалициловая кислота + тикагрелор	Относительный риск	p
Сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт*:	11,7%	9,8%	-16% NNT 53	<0,001
• сосудистая смерть	5,1%	4,0%	-21% NNT 91	0,001
• инфаркт миокарда	6,9%	5,8%	-16% NNT 91	0,005
• инсульт	1,3%	1,5%		нд
Общая смертность	5,9%	4,5%	-22% NNT 71	<0,001
Возможный, вероятный или несомненный тромбоз стента	3,8%	2,9%	-23% NNT 111	0,01
Крупные кровотечения (критерии PLATO)*:	11,2%	11,6%		нд
• не связанные с операцией коронарного шунтирования	3,8%	4,5%	+19% NNH 143	0,03
• связанные с операцией коронарного шунтирования	7,9%	7,4%		нд
• внутричерепные	0,7%	0,9%		нд
• смертельные внечерепные	0,3%	0,1%	NNH 500	0,03
• смертельные внутричерепные	0,01%	0,1%	NNH 1000	0,02

* Первичная конечная точка; NNT – число больных, у которых надо использовать тикагрелор вместо клопидогрела, чтобы предот-
вратить 1 неблагоприятный исход; NNH – число больных, у которых надо использовать тикагрелор вместо клопидогрела, чтобы
спровоцировать одно осложнение.

Таблица 2.

Области применения клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме

Исходы за 1 год	Клопидогрел	Тикагрелор*
В добавление к ацетилсалициловой кислоте		
Острый коронарный синдром без подъемов ST: неинвазивный подход	+	++ (больные умеренного и высокого риска)
Острый коронарный синдром без подъемов ST: неинвазивный подход	+	++ (больные умеренного и высокого риска)
Острый коронарный синдром с подъемами ST: первичное ЧКВ	+	++ (планируемое)
Острый коронарный синдром с подъемами ST: фибринолитики	+	не изучено
Острый коронарный синдром с подъемами ST: без реперфузионной терапии	+	не изучено
Особые ситуации		
Возможность монотерапии	+	не изучено
Сочетание с пероральными антикоагулянтами	+	не изучено

* Следует начать в первые сутки от последнего возникновения симптомов острого коронарного синдрома; возможен переход с
клопидогрела.

и не при всех подходах к лечению ОКС (табл. 2). Кроме того, более высокая частота крупных кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, а также ряд специфических побочных эффектов может дополнительно ограничить широкое применение тикагрелора (табл. 1 и 3).

В целом антитромботическое лечение, основанное на приеме антиагрегантов, после ОКС считается предпочтительным прежде всего из-за несомненного удобства применения на практике (ежедневный прием таблеток в фиксированной дозировке при отсутствии необходимости в лабораторном контроле) [10].

Антагонисты витамина К. Существуют больные, у которых не удастся использовать сочетание АСК с блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов из-за непереносимости АСК и/или невозможность применения и клопидогрела, и тикагрелора. Кроме того, при ряде заболеваний требуется длительное применение достаточно высоких (лечебных) антикоагулянтов, которые нельзя заменить на антиагреганты. К ним относятся наличие свежего тромба в полости

левого желудочка (рекомендуемая длительность использования антикоагулянтов – как минимум 3 месяца), фибрилляция предсердий (пожизненный прием антикоагулянтов), наличие механических протезов клапанов сердца (пожизненный прием антикоагулянтов), недавно перенесенный тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии (применение антикоагулянтов от 3 месяцев до неопределенно долгого) [7–9, 28–32]. Средством выбора во всех этих ситуациях является подход, основанный на антагонистах витамина К.

Антагонисты витамина К в виде монотерапии или в составе двойной антитромботической терапии (в сочетании с АСК)

В 1999 г. был проведен анализ результатов 31 рандомизированного исследования, в которых у больных с коронарной болезнью сердца после ОКС или операции шунтирования коронарных артерий как минимум 3 месяца использовались антагонисты витамина

Таблица 3.

Ожидаемая частота дополнительных побочных эффектов при замене клопидогрела на тикагрелор: по результатам исследования PLATO (n=18624) [27]

Наблюдение 1 год	NNH
Отмена из-за побочных эффектов	71
Крупные кровотечения, не связанные с операцией коронарного шунтирования	143
Одышка	17
• отмена из-за одышки	125
Бессимптомные паузы в частоте сокращений желудочков ≥ 3 секунд в первую неделю*	45
Обратимое повышение уровня мочевой кислоты	Выше верхней границы нормы у 22%; нежелательные явления на фоне гиперурикемии у 0,5%
Обратимое повышение креатинина**	Более 30% в 25,5% случаев Более 50% в 8,3% случаев

Примечание: NNH – число больных, у которых надо использовать тикагрелор вместо клопидогрела, чтобы спровоцировать одно осложнение.

* В исследование PLATO не включались больные с синдромом слабости синусового узла, АВ-блокадой 2-3 ст. или синкопе в анамнезе, возможно, связанным с брадикардией, если не установлен пейсмейкер.

** Выраженное увеличение чаще у больных >75 лет, при исходно тяжелой почечной недостаточности, одновременном применении антагонистов рецептора ангиотензина.

К с различными целевыми значениями МНО [33]. По данным 16 исследований, включавших в совокупности 10 056 больных, монотерапия антагонистами витамина К с МНО 2,8–4,8 по сравнению с группами контроля обеспечивала уменьшение смертности (отношение шансов (ОШ) на 0,78 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) 0,69–0,87), частоты ИМ (ОШ на 0,58 при 95% границах ДИ 0,52–0,66) и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт (ОШ на 0,37 при 95% границах ДИ 0,29–0,47) при 6-кратном росте риска крупных кровотечений (95% границы ДИ 4,4–8,2). По объединенным данным 4 исследований, включавших в совокупности 1 365 больных, монотерапия антагонистами витамина К с МНО 2–3 по сравнению с группами контроля достоверно не влияла на смертность (ОШ на 0,82 при 95% границах ДИ от роста на 0,63–1,06), но обеспечивала уменьшение частоты ИМ (ОШ на 0,48 при 95% границах ДИ 0,63–0,36) и инсульта (ОШ на 0,47 при 95% границах ДИ 0,27–0,81) ценой 7,7-кратного роста риска крупных кровотечений (95% ДИ 3,3–18). При сопоставлении

монотерапии антагонистами витамина К с целевыми значениями МНО ≥ 2 и монотерапии АСК (7 исследований, включавших в совокупности 3 457 больных) оказалось, что указанные подходы сопоставимы по эффективности, но применение антагонистов витамина К сопряжено с дополнительным увеличением риска крупных кровотечений в 2,4 раза. Вместе с тем на столь широком контингенте больных польза от применения антагонистов витамина К могла быть недооценена, поскольку очевидно, что у части из них риск возникновения тромбоэмболических осложнений был существенно ниже, чем у недавно перенесших ОКС. К тому же данных о соотношении эффективности и безопасности изученных подходов в абсолютном выражении (стандартизированное число больных, получающих пользу от лечения, с одной стороны, против числа спровоцированных клинически значимых кровотечений, с другой) в публикации не приведено.

При метаанализе, выполненном в 2005 г. и учитывавшем результаты 10 контролируемых исследований, включавших в совокупности

Таблица 4.

Антитромботическая терапия после стентирования коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом, имеющих показания к длительному применению антикоагулянтов

Риск кровотечения	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний	Голометаллический или выделяющий лекарства	6 месяцев: тройная терапия – антагонист витамина К с МНО 2,0–2,5 + АСК 75–100 мг 1 раз/сут + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. До 1 года: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут или ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут. Пожизненно: антагонист витамина К с МНО 2,0–3,0 в виде монотерапии
Высокий	Голометаллический**	4 недели: тройная терапия – антагонист витамина К с МНО 2,0–2,5 + АСК 75–100 мг 1 раз/сут + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. До 1 года: антагонист витамина К с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут или АСК 75–100 мг 1 раз/сут. Пожизненно: антагонист витамина К с МНО 2,0–3,0 в виде монотерапии.

Примечание: представленный подход предложен для больных с фибрилляцией предсердий, но, очевидно, может быть распространен и на другие случаи, когда есть необходимость в неопределенно долгом использовании антикоагулянтов (цит. по [44], с изм.); при использовании комбинированной антитромботической терапии следует осуществлять защиту желудка с помощью ингибитора протонного насоса.

* По возможности следует избегать имплантации стентов, выделяющих лекарства; если подобный стент все-таки установлен, необходима более длительная тройная антитромботическая терапия.

5 938 больных (11 334 человеко-лет), перенесших острый коронарный синдром и не подвергавшихся коронарному стентированию, применение сочетания варфарина с целевыми значениями МНО > 2 по сравнению с монотерапией АСК ассоциировалось с более низкой ежегодной частотой ИМ (относительный риск (ОР) 0,56 при 95% границах ДИ 0,46–0,69), ишемического инсульта (ОР 0,46 при 95% границах ДИ 0,27–0,77) и реваскуляризации миокарда (ОР 0,80 при 95% границах ДИ 0,67–0,95) [34]. При этом кривые накопления случаев ИМ продолжали расходиться в пользу сочетания варфарина с АСК по крайней мере на протяжении 5,5 лет терапии, а снижение относительного риска ИМ и ишемического инсульта происходило во всех исследованиях вне зависимости от их продолжительности и варианта ОКС. С другой стороны, отмечалось увеличение частоты крупных и мелких кровотечений (ОР 2,5 при 95% границах ДИ 1,7–3,7 и 2,6 при 95% границах ДИ 2,0–3,3, соответственно). Частота геморрагических инсультов была невелика, и по самому неблагоприятному сценарию при применении сочетания антитромботических препаратов можно было ожидать одного дополнительного внутричерепного кровотечения на 1 800 человеко-лет. Различий по смертности между группами не было. В абсолютном выражении в зависимости от исходного риска сердечно-сосудистых осложнений добавление варфарина к АСК предотвращало от 18 до 83 случаев ИМ и от 7 до 43 случаев ишемического инсульта на каждую 1 000 человеко-лет; с одной стороны, провоцируя в зависимости от исходного риска от 6 до 180 крупных кровотечений на каждую 1 000 человеко-лет. При этом примерно половина всей пользы и риска приходилась на первые 3 месяца лечения, а в дальнейшем (особенно после 1-го года терапии) частота всех неблагоприятных исходов (и, соответственно, польза и риск от продолжения использования сочетания АСК и варфарина) в обеих группах снижалась. В частности, было подсчитано, что и польза и риск подобного лечения на протяжении 2-го года уменьшались на 60%.

По данным метаанализа, выполненного в 2006 г. и учитывавшего результаты 14 контролируемых исследований, включавших в совокупности 25 307 больных, перенесших ОКС, применение варфарина с целевым МНО 2–3 в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК обеспечивало снижение частоты суммы случаев смерти, не смертельного ИМ и не смертельного тромбоэмболического инсульта (ОР 0,73 при 95% границах ДИ 0,63–0,84; $p < 0,0001$) [35]. Это преимущество было достигнуто за счет положительного влияния на частоту не смертельного ИМ и не смертельного инсульта, в то время как различий по общей смертности между группами не было. И хотя на фоне двойной антитромботической терапии отмечалась более высокая частота крупных кровотечений (ОР 2,32 при 95% границах ДИ 1,63–3,29; $p < 0,00001$), польза подобного подхода заметно перевешивала монотерапию АСК (расчетное число больных, которых необходимо лечить сочетанием варфарина с АСК для предотвращения одного неблагоприятного исхода, составляло 33, для провоцирования одного крупного кровотечения 100). При этом отмечалось увеличение частоты крупных внечерепных кровотечений; опасность внутричерепных кровотечений существенно не повышалась.

Сведения об эффективности и безопасности монотерапии антагонистами витамина К с более высокими целевыми значениями МНО (около 3) после ОКС получены в исследованиях ASPECT-2 и WARIS II. В многоцентровое рандомизированное открытое исследование ASPECT-2 были включены 999 больных с ИМ или нестабильной стенокардией, перенесенными в ближайшие 8 недель [36]. При учете суммы случаев смерти, ИМ или инсульта вплоть до 26 (медиана 13) месяцев сочетание низкой дозы АСК (80 мг/сут) с антагонистом витамина К (фенпрокумон или аценокумарол) с целевым МНО 2–2,5 (медиана во время исследования 2,4) оказалось сопоставимо с антагонистами витамина К при целевом МНО 3–4 (медиана во время исследования 3,2), и оба этих подхода

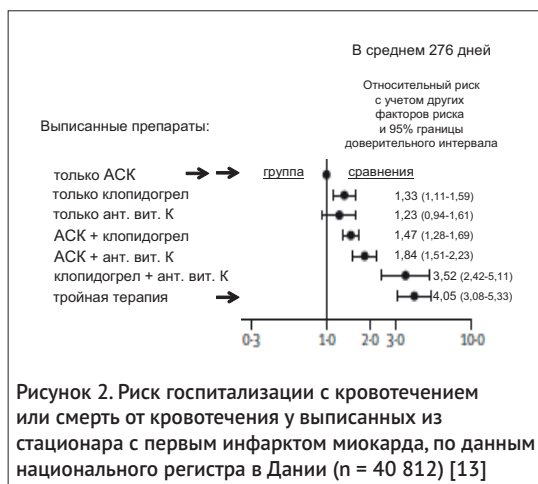
превосходили по эффективности монотерапию АСК. При сравнении с монотерапией АСК ОР суммы указанных неблагоприятных исходов для комбинированного лечения составили 0,50 (95% границы ДИ 0,27–0,92; $p = 0,03$), для монотерапии антагонистами витамина К 0,55 (95% границы ДИ 0,30–1,0; $p = 0,048$). Частота крупных кровотечений составила 1%, 2% и 1% соответственно (различия статистически незначимы). Вместе с тем данное исследование было преждевременно остановлено из-за низкого темпа набора больных, что снижает надежность полученного результата.

Аналогичный результат был практически одновременно получен и в более крупном открытом многоцентровом рандомизированном исследовании WARIS II на 3 630 больных, госпитализированных с острым ИМ [37]. Сумма случаев смерти, не смертельного ИМ и кардиоэмболического инсульта на протяжении в среднем 4 лет на фоне монотерапии АСК в дозе 160 мг/сут составила 20,0%, на фоне сочетания АСК в дозе 75 мг/сут с варфарином с целевым МНО 2–2,5 (в среднем во время исследования 2,2) – 15,0% (отношение частот 0,71 при 95% границах ДИ 0,60–0,83; $p = 0,001$), при монотерапии варфарином с целевым МНО 2,8–4,2 (в среднем во время исследования 2,8) – 16,7% (отношение частот 0,81 при 95% границах ДИ 0,69–0,96; $p = 0,03$). Это преимущество было достигнуто за счет уменьшения риска повторного ИМ и тромбоемболического инсульта, в то время как заметного различия сопоставлявшихся подходов по влиянию на смертность не отмечено. Частота крупных не смертельных кровотечений составляла 0,17% при монотерапии АСК и по 0,62% для каждого из вариантов более активной антитромботической терапии на каждый год лечения соответственно ($p < 0,001$).

Зависимость эффекта антагонистов витамина К от избранных целевых значений МНО иллюстрируют также результаты исследования CARS [38]. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у 8 803 больных, недавно перенесших ИМ, со-

поставлялась монотерапия АСК в дозе 160 мг/сут и сочетание АСК в дозе 80 мг/сут с фиксированными дозами варфарина 1 или 3 мг (у абсолютного большинства больных в ходе исследования МНО оказалось < 2). При учете суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, рецидива ИМ и не смертельного ишемического инсульта вплоть до 33 (медиана 14) месяцев существенных различий между данными подходами не было. Частота спонтанно возникших крупных кровотечений на фоне монотерапии АСК и ее сочетания с 3 мг варфарина составляла 0,74% и 1,4% в год ($p = 0,014$). По данным метаанализа 3 исследований, выполненных на больных с коронарной болезнью сердца и включавших в совокупности 8 435 больных, добавление антагониста витамина К с МНО < 2 к АСК по сравнению с монотерапией АСК не способствовало снижению смертности, частоты ИМ или инсульта, но приводило к увеличению риска крупных кровотечений в 1,3 раза (95% границы ДИ 1–1,8) [33].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований в последующем были дополнены сведениями, полученными в широкой врачебной практике. Так, результаты анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшей сведения о 40 812 больных, прошедших через стационар в 2000–2005 гг. с впервые возникшим ИМ, при учете наличия других факторов риска, ОР смерти больных, которым предписывалась монотерапия АСК или клопидогрелом, был одинаков (*рис. 1*) [13]. Выписка рецептов на сочетание АСК с клопидогрелом, сочетание АСК с антагонистом витамина К, а также монотерапию антагонистами витамина К ассоциировалась с более низкой смертностью. С другой стороны, по сравнению с монотерапией АСК ОР суммы случаев госпитализаций с кровотечением или смерти от кровотечений был выше при ее сочетании с клопидогрелом или антагонистом витамина К (*рис. 2*). Аналогичная тенденция отмечалась также при назначении монотерапии антагонистами витамина К. При этом очевидно, что



увеличение риска кровотечений не устраняло положительного влияния более активной антитромботической терапии на смертность. Тенденция к увеличению риска серьезных кровотечений при использовании монотерапии варфарином в сравнении с монотерапией АСК могла быть обусловлена поддержанием более высоких целевых значений МНО после ОКС, поскольку при анализе результатов применения варфарина в том же регистре у больных с фибрилляцией предсердий, где целевые значения МНО составляют 2–3, заметных различий по частоте кровотечений между указанными подходами не было [39]. Кроме того, в эпидемиологическом исследовании, выполненном методом «случай – контроль» на 8 309 больных, риск кровотечения из пептической язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта при монотерапии этими лекарственными средствами был сопоставимым и в обоих случаях увеличивался примерно в 3 раза [14].

Таким образом, согласно накопленным фактам антагонисты витамина К как минимум не уступают АСК в способности предотвращать повторные тромботические коронарные осложнения и обладают преимуществом по способности предотвращать кардиоэмболические и венозные тромбоэмболические осложнения. При этом установлено, что эффективность

антагонистов витамина К в отношении предотвращения тромботических осложнений коронарного атеросклероза зависит от дозы – при целевом значении МНО 2–3 она представляется как минимум сопоставимой с монотерапией АСК, при МНО около 3 (2,5–3,5) она превосходит монотерапию АСК и сопоставима с сочетанием варфарина при МНО 2–2,5 с АСК. Аналогичные закономерности отмечаются и при учете частоты крупных кровотечений – при целевом значении МНО 2–3 антагонисты витамина К она представляется сопоставимой с монотерапией АСК, а при МНО около 3 (2,5–3,5) выше, чем при монотерапии АСК и сопоставима с сочетанием антагониста витамина К при МНО 2–2,5 с АСК. При снижении МНО < 2 на фоне использования антагонистов витамина К их профилактическая эффективность фактически утрачивается.

Прямого сопоставления эффективности и безопасности режимов вторичной профилактики после ОКС, основанных на антагонистах витамина К, и сочетания АСК с клопидогрелом не проводилось. Было проведено не прямое сопоставление 10 исследований по изучению сравнительной эффективности и безопасности сочетания АСК с варфарином при целевом МНО 2–3 или сочетания АСК с клопидогрелом (исследования CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT) с монотерапией АСК [40]. Существенных различий по влиянию добавления к АСК варфарина или клопидогрела на сумму случаев смерти, ИМ, инсульта и крупных кровотечений, а также смерти и ИМ, взятых по-отдельности, не найдено. Вместе с тем при применении сочетания АСК с варфарином была существенно ниже частота тромбоэмболических инсультов (ОР 0,53 при 95% границах ДИ 0,31–0,88; для предотвращения одного события необходимо лечить 60 больных), а также инсультов любой этиологии (ОР 0,58 при 95% границах ДИ 0,35–0,94) ценой увеличения частоты крупных кровотечений (ОР 1,9 при 95% границах ДИ 1,2–2,8; для возникновения одного события необходимо лечить 300 больных). В целом при добавлении к АСК варфарина с целевым

МНО 2–3 вместо клопидогрела на каждые 100 больных ожидается предотвращение 17 тромбэмболических инсультов ценой дополнительного возникновения 3 крупных кровотечений. Очевидно, что с учетом доказанного ранее преимущества варфарина перед сочетанием АСК с клопидогрелом в профилактике ишемического инсульта и артериальных тромбэмболий у больных с фибрилляцией предсердий и сердечно-сосудистыми факторами риска [41] это свидетельствует о предпочтительности режима вторичной профилактики, основанного на варфарине, после ОКС у больных с повышенным риском кардиоэмболических осложнений.

Судить о сравнительной эффективности и безопасности сочетания АСК с варфарином или монотерапии варфарином и сочетания АСК с тикагрелором или прасутгрелом в настоящее время не представляется возможным.

Антагонисты витамина К в составе тройной антитромботической терапии (в добавление к сочетанию АСК с клопидогрелом)

Более высокая эффективность сочетания двух антитромботических препаратов в профилактике коронарных тромботических осложнений после ОКС стал стимулом для попыток достаточно широкого применения тройной антитромботической терапии – сочетания АСК, клопидогрела и антагониста витамина К. Данные об эффектах подобного подхода немногочисленны. Так, согласно данным метаанализа результатов 10 контролируемых исследований, включавших в совокупности 10 883 больных с обширным передним ИМ, подвергнутых коронарному стентированию, использование тройной антитромботической терапии при сравнении с сочетанием АСК и клопидогрела не способствовало снижению общей смертности (ОР 1,0 при 95% границах ДИ 0,82–1,22), однако уменьшало опасность не смертельного рецидива ИМ (ОР 0,69 при 95% границах ДИ 0,54–0,88)

и не смертельного (по-видимому, в основном кардиоэмболического) инсульта (ОР 0,56 при 95% границах ДИ 0,39–0,82) [10]. С другой стороны, ОР крупных внечерепных кровотечений при этом увеличился в 2,37 раза (95% границах ДИ 1,62–3,47). В абсолютном выражении на каждую 1 000 леченных больных удавалось предотвратить 18 случаев не смертельного ИМ или инсульта ценой возникновения 15 крупных кровотечений. Иначе говоря, польза и риск добавления антагониста витамина К к сочетанию АСК и клопидогрела у данной категории больных оказались фактически одинаковыми. Соответственно, при отсутствии особых обстоятельств (диспропорционально высокий риск тромботических осложнений или кровотечений) предвидеть, какой эффект в итоге окажется преобладающим у конкретного больного (удастся ли у него предотвратить ишемические – тромботические – осложнения, и на первый план выйдет кровотечение с его многочисленными неблагоприятными последствиями, включая возможный отказ от дальнейшей надлежащей антитромботической терапии), не представляется возможным. По имеющимся данным, больше пользы получали больные с видимым тромбом в полости левого желудочка – у них добавление антагониста витамина К предотвращало 44 не смертельных инсульта на каждую 1 000 леченных, что указывает на оправданность такого подхода только у больных с достаточно высоким риском кардиоэмболических осложнений.

Есть и другие указания на то, что высокий риск кровотечений ставит под сомнение целесообразность использования тройной антитромботической терапии, включающей антагонист витамина К, после коронарного стентирования у больных с ОКС. Так, ретроспективный анализ исследования HORIZONS-AMI, в котором больным с ОКС со стойкими подъемами сегмента ST выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), показал, что сочетание АСК, тиенопиридина и антагониста витамина К по сравнению с сочетанием АСК с тиенопиридином не сопровождалось сни-

жением смертности, частоты рецидивов ИМ и возобновления ишемии, требующей повторно-го инвазивного вмешательства на том же сосуде (рис. 3) [42]. При этом на фоне тройной анти-тромботической терапии была существенно выше частота инсульта, удвоилась частота круп-ных кровотечений и имела тенденция к бо-лее частому возникновению тромбоза стента. Представляется, что подобное увеличение чис-ла ишемических событий является следствием чаще возникающих клинически значимых кро-вотечений, тем более что проведение тройной анти-тромботической терапии было независи-мым предиктором крупного кровотечения в ближайший 1-й месяц и 1-й год.

По данным уже упомянутого анализа на-ционального регистра в Дании применение сочетания АСК, клопидогрела и антагониста ви-тамина К не способствовало изменению смер-тности, но приводило как минимум к 4-кратному увеличению ОР серьезных кровотечений (рис. 1 и 2) [13].

Таким образом, хотя есть свидетельства до-полнительной пользы при профилактике ише-мических (тромботических) осложнений после ОКС при добавлении антагониста витамина К к сочетанию АСК и клопидогрела, ожидаемый положительный эффект может полностью ни-велироваться увеличением частоты клинически значимых кровотечений (последствия которых могут оказаться как минимум столь же неблаго-приятны). В целом не исключено, что подобный подход может обсуждаться у отдельных катего-рий больных с очень высокой вероятностью повторных эпизодов коронарного тромбоза, с одной стороны (особенно если в силу тех или иных причин возможно только не инвазивное лечение), и низким риском кровотечений, с другой. Однако обычно вероятности ишеми-ческих и геморрагических осложнений повы-шены одновременно, что не позволяет *a priori* судить о том, к каким последствиям в каждом конкретном случае приведет интенсификация анти-тромботического лечения.

В настоящее время единственным при-



Рисунок 3. Тройная анти-тромботическая терапия после первичного ЧКВ при остром коронарном синдроме с подъемами ST. Исследование HORIZONS-AMI (n = 3 320): исходы за 1 год [42]

знанным основанием для длительного примене-ния сочетания АСК, клопидогрела и антагониста витамина К после ОКС является коронарное стентирование у больных, нуждающихся в дли-тельном применении антикоагулянтов. Их доля среди подвергнутых коронарному стентиро-ванию может составлять 5–10% [43]. При этом из-за высокого риска кровотечений предлагают использовать подобное сочетание лекарствен-ных средств максимально короткое время: как минимум 1 месяц после установки голометал-лического стента и как минимум 6 месяцев после установки стента, выделяющего антипро-лиферативные лекарства [44]. В дальнейшем на срок до 1 года после ОКС советуют перейти на сочетание двух анти-тромботических пре-паратов (антагонист витамина К в сочетании с клопидогрелом или АСК), а затем оставить мо-нотерапию антагонистами витамина К с МНО 2–3 (при сохранении потребности в антикоа-гулянтах), АСК или клопидогрелом. У больных с фибрилляцией предсердий и, возможно, веноз-ными тромбозомическими осложнениями через 1 год после ОКС допустимо использовать также монотерапию новыми пероральными ан-тикоагулянтами (без добавления к ним АСК) [9].

Вместе с тем с учетом приведенных вы-

ше данных существует стремление в принципе отказаться от тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования. Первое клиническое испытание, показавшее возможность отказа от одного из ее компонентов, было опубликовано в 2013 г. [45]. В многоцентровое открытое исследование WOEST было включено 573 больных, имевших показания к длительному использованию антикоагулянтов и подвергнутых коронарному стентированию. ОКС имели 27% из них. Часть была рандомизирована к одновременному использованию сочетания АСК в дозе 80–100 мг/сут, клопидогрела в дозе 75 мг/сут и антагониста витамина К с целевым МНО 2. Другие получали сочетание клопидогрела и антагониста витамина К. Длительность применения антиагрегантов определялась лечащим врачом и могла составлять от 1 месяца (установка голометаллического стента у стабильных больных) до 1 года (установка стента, выделяющего лекарства, или больные с ОКС). Через 1 год оказалось, что кровотечения возникали у 44,4% больных, получавших тройную антитромботическую терапию, и у 19,4% больных при отказе от использования АСК (ОР 0,36 при 95% границах ДИ 0,26–0,50; $p < 0,0001$). При этом в группе сочетания антагониста витамина К с клопидогрелом оказалась достоверно ниже общая смертность и имела тенденция к меньшей частоте возникновения ИМ, ишемического инсульта и тромбоза стента. По-видимому, наиболее очевидным объяснением подобного результата может служить преимущество в безопасности у двойной антитромботической терапии перед длительным использованием сочетания трех активных лекарственных средств. Тем не менее сравнительная безопасность отказа от использования сочетания АСК и клопидогрела для предупреждения тромбоза стента представляется неожиданной. Однако такой результат не будет казаться парадоксальным, если принять во внимание способность антикоагулянтов уменьшать функциональную активность тромбоцитов за счет уменьшения образования тромбина,

являющегося мощным индуктором агрегации тромбоцитов. Этим можно объяснить дополнительное снижение частоты тромбоза стентов при добавлении очень низкой дозы одного из новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана) к сочетанию АСК и клопидогрела в исследовании ATLAS ACS2-TIMI 51 (очевидно, в данной ситуации выбранная доза антикоагулянта не привела к критическому увеличению частоты клинически значимых кровотечений, способному нивелировать пользу подобного сочетания лекарственных средств) [46]. Поэтому не исключено, что сочетание одного антиагреганта с полной дозой антикоагулянта по способности предотвращать тромбоз стентов окажется сопоставимым с сочетанием АСК как минимум с клопидогрелом при сохранении преимущества в профилактике кардиоэмболических и венозных тромбоемболических осложнений. Кроме того, оптимальная продолжительность двойной антиагрегантной терапии после коронарного стентирования окончательно не определена, в особенности при применении современных типов стентов, ряд из которых, судя по всему, обладает существенно меньшей тромбогенностью по сравнению со стентами, выделяющими сиролimus или паклитаксел [47, 48]. Однако как бы то ни было, очевидно, что накопленных данных пока недостаточно для отказа от сложившихся стереотипов. Так, исследование WOEST было сравнительно небольшим и объединяло очень разные категории больных и многочисленные особенности их ведения, оставленные на усмотрение лечащего врача.

Изучение возможностей уменьшения длительности тройной антитромботической терапии продолжается [47]. Так, помимо сопоставления 3 и 6-месячной, 6-месячной и более длительной тройной антитромботической терапии оценивается возможность ее сокращения вплоть до 6 недель (исследование ISAR-TRIPLE) [49].

Добавление пероральных антикоагулянтов к сочетанию АСК с прасутрелом или тикагрелором не изучено (в исследованиях TRITON и

PLATO, доказавших приемлемость применения подобной комбинации лекарственных средств у ряда категорий больных с ОКС, потребность в использовании пероральных антикоагулянтов являлась одним из критериев не включения). Однако в повседневной врачебной практике такие сочетания препаратов, как оказалось, все-таки используются. Так, при анализе результатов лечения у 377 больных, которым был имплантирован стент, выделяющий лекарства, и в дальнейшем применялась терапия, включающая АСК, антагонист витамина К и клопидогрел или прасугрел, оказалось, что частота крупных и мелких кровотечений у 21 больного, получавшего прасугрел, существенно выше, чем на клопидогреле (28,6 и 6,7% соответственно; ОР при учете наличия других предрасполагающих факторов 3,2 при 95% границах ДИ 1,1–9,1; $p = 0,03$) [50]. При этом существенной разницы по частоте ишемических событий у пациентов, получавших прасугрел и клопидогрел, отмечено не было.

Особенности практического использования антагонистов витамина К

Чтобы обеспечить наилучший клинический результат при использовании антагонистов витамина К, необходимо учитывать, что их эффективность и безопасность критически зависят от способности поддерживать МНО в границах терапевтического диапазона. Так, по данным метаанализа исследований SPORTIF III и IV, включавших в совокупности 3 587 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, смертность, частота суммы случаев инсульта и артериальных тромбозов, ИМ, крупных кровотечений и геморрагического инсульта были наименьшими в случаях, когда на протяжении в среднем 16,6 месяцев МНО удерживалось в границах терапевтического диапазона (2–3) более, чем 75% времени, и оказались наиболее высокими, когда этот показатель не достигал 60% [51]. Аналогичные наблюдения имеются и

при использовании антагонистов витамина К по другим показаниям [52]. Известно, что более успешному поддержанию МНО в границах целевого диапазона, снижению частоты кровотечений и даже смертности способствует регулярное определение МНО самим больным с помощью портативных приборов (по крайней мере, в случаях, когда пациент может быть этому обучен) [53].

Особенно опасен период подбора дозы антагонистов витамина К, когда возможны существенные колебания МНО в ту или иную сторону. Этот уязвимый период может продолжаться вплоть до 3 месяцев от начала лечения. Так, у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, ранее не принимавших антагонисты витамина К, в первые 3 месяца после начала подбора дозы частота крупных кровотечений была выше, чем при использовании антиагрегантов (сочетания АСК с клопидогрелом) [41]. Согласно данным метаанализа 33 исследований, в первые 3 месяца лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий частота крупных и внутричерепных кровотечений на фоне использования антагонистов витамина К была существенно выше, чем при более длительном их использовании [54]. Аналогичная закономерность отмечена и при начале использования варфарина в коагуляционной клинике, при этом особенно уязвимыми оказались больные старше 80 лет [55]. В целом представляется, что частота серьезных кровотечений в первые 3 месяца после начала лечения антагонистами витамина К как минимум сопоставима с ежегодной частотой подобных осложнений в дальнейшем. Один из способов избежать длительной чрезмерной антикоагуляции в начале подбора дозы варфарина – использовать низкие стартовые дозы препарата (до 5 мг) при ожидаемой повышенной чувствительности к нему, обусловленной, например, высоким риском кровотечений, старческим возрастом, хронической сердечной недостаточностью, болезнями печени, недавно перенесенной крупной операцией, приемом препаратов, повышающих чувствительность к варфарину (в

частности, амиодарона), а также неизвестной генетической чувствительностью [52, 56].

Появляются свидетельства нежелательности замены одного препарата варфарина на другой. Так, при ретроспективном анализе сведений о 37 756 больных с фибрилляцией предсердий в базе данных страховых компаний США, включающей сведения о выписанных рецептах, оказалось, что любая смена производителя варфарина в процессе лечения была сопряжена с повышенным риском возникновения геморрагических осложнений, с одной стороны, и тромботических, с другой, по сравнению с продолжением выписывания рецептов на препарат одного и того же производителя (оригинальный или генерик) (рис. 4) [57]. Эта закономерность наиболее отчетливо проявлялась у больных с достаточно тяжелой сопутствующей патологией (значениями индекса сопутствующих заболеваний Charlson ≥ 3). Очевидно, такой результат заставляет сомневаться по крайней мере в сопоставимости доз препаратов варфарина разных производителей, необходимых для поддержания целевых значений МНО. По-видимому, переход на препарат варфарина другого производителя требует повторной оценки МНО и при необходимости коррекции дозы лекарственного средства. Это обстоятельство делает крайне нежелательным «механическую» (и по сути бесконтрольную) замену препарата варфарина (в частности, на уровне аптеки), ког-

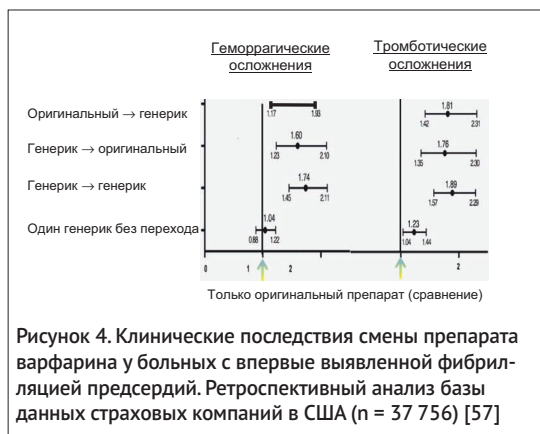
да о произошедшем не ставится в известность лечащий врач.

В случаях, когда сначала используются парентеральные антикоагулянты (препараты гепарина, фондапаринукс или бивалирудин), очень важно строго придерживаться правил перехода на последующий длительный прием антагонистов витамина К, предполагающий обязательное соблюдение двух условий: отмена парентерального введения антикоагулянта возможна (1) как минимум через 5 суток после начала приема антагониста витамина К и (2) не ранее, чем в при двух последовательных определениях с интервалом примерно в сутки МНО будет находиться как минимум на нижней границе терапевтического диапазона (для большинства показаний – 2 и выше) [52].

Новые пероральные антикоагулянты

Низкие дозы новых пероральных антикоагулянтов. Уже результаты предварительного изучения новых пероральных антикоагулянтов при ОКС, полученные в контролируемых клинических исследованиях 2 фазы, оказались настораживающими [58, 59]. Так, при добавлении апиксабана или ривароксабана к АСК дозозависимо увеличивался риск клинически значимых кровотечений, хотя положительное воздействие на частоту ишемических осложнений в целом «перевешивало» это неблагоприятное воздействие. Однако в случаях, когда новые пероральные антикоагулянты добавляли к сочетанию АСК и клопидогрела, рост частоты кровотечений оказался столь существенным, что нивелировал ожидаемую пользу, и совокупный клинический эффект вмешательства оказывался неблагоприятным.

Крупное исследование 3 фазы APPRAISE-II с использованием апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/сут было преждевременно остановлено после включения 7 392 больных с ОКС, имевших как минимум 2 дополнительных фактора риска неблагоприятного течения заболевания [60]. Причиной послужило существенное увели-



чение частоты крупных кровотечений (включая внутричерепные) на аспикабане, которое не компенсировалось снижением частоты повторных ишемических событий (суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта). При этом в 81% случаев больные, по крайней мере в начале исследования, одновременно получали сочетание АСК и блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (преимущественно клопидогрела).

Более обнадеживающими оказались результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием ривароксабана ATLAS ACS 2–TIMI 51 [46]. 15 526 больных, недавно перенесших ОКС, были рандомизированы к приему ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут, 5 мг 2 раза/сут или плацебо длительностью до 31 (в среднем 13) месяцев. При этом АСК в начале исследования использовали в 99% случаев, а ее сочетание с производным тиенопиридина – у 93% больных. В итоге в группе очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут) частота суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта оказалась существенно ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,84 при 95% границах ДИ 0,72–0,97; $p = 0,02$; для предотвращения одного события необходимо лечить 63 больных). Аналогичный результат был получен для сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,66 при 95% границах ДИ 0,51–0,86; $p = 0,002$), общей смертности (ОР 0,68 при 95% границах ДИ 0,53–0,87; $p = 0,002$) и случаев тромбоза стента (ОР 0,65 при 95% границах ДИ 0,45–0,94; $p = 0,02$). При этом ОР возникновения крупных кровотечений по критериям TIMI, не связанных с операцией коронарного шунтирования, увеличился в 3,46 раза (95% границы ДИ 2,08–5,77; для возникновения одного события необходимо лечить 83 больных), а ОР внутричерепных кровотечений – в 2,83 раза (95% границы ДИ 1,02–7,06; для возникновения одного события необходимо лечить 500 больных). В группе более высокой дозы ривароксабана частота кровотечений оказалась еще более высокой (достоверное уве-

личение ОР указанных выше кровотечений в 4,47 и 3,74 раза, соответственно) и утратилось положительное влияние на смертность. Кроме того, смертельных кровотечений при использовании более высокой дозы ривароксабана возникало больше, чем у рандомизированных к приему 2,5 мг 2 раза/сут. В итоге при обсуждении возможности добавления ривароксабана к сочетанию АСК с клопидогрелом рассматривают только очень низкую дозу препарата (2,5 мг 2 раза/сут) [8].

Причины такого несовпадения результатов двух крупных клинических испытаний до конца не ясны. Среди возможных объяснений – более «удачные» критерии отбора больных ATLAS ACS 2–TIMI 51 (включение больных без чрезмерно высокого риска кровотечений), а также выбор более «подходящей» (не слишком высокой) дозы препарата.

В целом накопленные факты свидетельствуют, что при добавлении невысоких доз новых пероральных антикоагулянтов к сочетанию АСК и клопидогрела ожидаемая польза легко нивелируется или перевешивается повышенным риском крупных кровотечений. Очевидно, если указанный подход в принципе оправдан, для реализации его преимуществ требуется особая тщательность при отборе больных, для которых соотношение пользы и риска кажется приемлемым [8]. «Портрет» такого больного еще предстоит детализировать. На основании исследования ATLAS ACS 2–TIMI 51 представляется, что кандидаты для добавления к сочетанию АСК и клопидогрела очень низкой дозы ривароксабана после окончания стандартного периода лечения парентеральными антикоагулянтами – это стабилизированные больные с ОКС без стойких подъемов сегмента ST с умеренным или высоким риском неблагоприятного исхода или ОКС с подъемами сегмента ST, не имеющие высокого риска кровотечений (включая, по-видимому, пожилой возраст, умеренную почечную недостаточность), без инсульта или ТИА в анамнезе, фибрилляции предсердий, клиренса креатинина менее 30 мл/мин, значимого

заболевания печени, регулярно не принимающие сильные ингибиторы цитохрома P450 3A4 и гликопротеина P. Иначе говоря, в целом это относительно молодые люди без серьезных сопутствующих заболеваний, которые лечатся неинвазивно или подвергаются ЧКВ.

Кроме того, не совсем ясно, какое сочетание антитромботических препаратов предпочтительнее для больного, теоретически подходящего для использования низкой дозы ривароксана – тройная антитромботическая терапия с использованием ривароксана или также превосходящее по эффективности «стандартное» сочетание АСК и клопидогрела, сочетание АСК и тикагрелора. Кроме того, доза ривароксана, успешно использованная в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 (2,5 мг 2 раза/сут), была в 3–4 раза ниже дозы, изученной в профилактике инсульта и артериальных тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, а также при лечении венозных тромбоэмболических осложнений (15–20 мг 1 раз/сут). При этом увеличение дозы уже до 10 мг/сут сопровождалось существенным увеличением частоты крупных кровотечений, в значительной степени нивелировавших пользу подобного лечения. Соответственно, использование ривароксана при ОКС предполагает отсутствие дополнительных показаний к длительному приему пероральных антикоагулянтов.

Число больных, получавших сочетание АСК с низкой дозой новых пероральных антикоагулянтов, в рамках клинических испытаний 3 фазы слишком мало для определенных выводов, имеющих практическое значение.

В 2012 г. опубликован метаанализ баз данных 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований новых пероральных антикоагулянтов, включавших в совокупности 31 286 больных с ОКС [61]. Показано, что хотя их добавление к антиагрегантам способствует умеренному снижению риска совокупности ишемических событий (ОР 0,86 при 95% границах ДИ 0,79–0,94) и случаев определенного или возможного тромбоза стентов (ОР

0,72 при 95% границах ДИ 0,56–0,92), этому положительному эффекту противостоит диспропорциональное («драматическое») увеличение ОР крупных кровотечений по критериями TIMI в 3,03 раза (95% границы ДИ 2,21–4,16). В итоге совокупный клинический эффект существенно не отличается от плацебо (ОР 0,98 при 95% границах ДИ 0,90–1,06). Положительного влияния на смертность также отмечено не было. Существенных отличий между разными представителями новых пероральных антикоагулянтов, а также исследованиями с частым и более редким одновременным применением двойной антитромбоцитарной терапии отмечено не было.

В 2013 г. опубликован еще один метаанализ 7 опубликованных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований 2 и 3 фаз, включавших в совокупности 30 866 больных с ОКС, у 13,4% из которых использовалась монотерапия АСК, а у 86,6% применялось сочетание АСК с клопидогрелом [62]. При учете суммы случаев смерти, ИМ или инсульта, с одной стороны, и совокупности крупных и некрупных кровотечений, требующих медицинского внимания, с другой, добавление новых пероральных антикоагулянтов к монотерапии АСК ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70 при 95% границах ДИ 0,59–0,84), с одной стороны, и умеренным (по сравнению с результатами предыдущего метаанализа) увеличением риска клинически значимых кровотечений, с другой (ОР 1,79 при 95% границах ДИ 1,54–2,09). При добавлении новых пероральных антикоагулянтов к сочетанию АСК и клопидогрела их положительное влияние было менее выраженным (ОР 0,87 при 95% границах ДИ 0,80–0,95), а риск кровотечений – еще более высоким (ОР 2,34 при 95% границах ДИ 2,06–2,66). Существенных (статистически значимых) различий в эффектах отдельных представителей новых пероральных антикоагулянтов не найдено. В итоге авторы полагают, что полученные данные могут свидетельствовать о перспективности изучения добавления новых пероральных антикоагулян-

тов к монотерапии эффективными антиагрегантами, или при укороченном использовании сочетания АСК и клопидогрела [62].

Вместе с тем с учетом многочисленных факторов, способных повлиять на результат применения новых пероральных антикоагулянтов, представляется, что данные метаанализов характеризуют общую тенденцию, но не исключают возможности использования некоторых препаратов этой группы при определенных обстоятельствах, если в соответствующих клинических исследованиях для них будет подтверждено приемлемое соотношение эффективности и безопасности.

Высокие дозы новых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий

Доказано, что применение достаточно высоких доз новых пероральных антикоагулянтов по меньшей мере не уступает варфарину с целевым МНО 2–3 в профилактике кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий [63–65]. Можно ли рассматривать их как альтернативный варфарину способ предотвращения тромботических осложнений также после недавно перенесенного ОКС (в качестве монотерапии или в добавление к АСК)? Ответ на этот вопрос фактически отсутствует. Так, доля больных с ИМ в анамнезе в исследова-

ниях новых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции составляла около 15% (примерно от 2 500 до 3 000 человек). При этом нет отдельных сведений о случаях ИМ, перенесенного в ближайший 1-й год. Примерно 35% больных до начала исследований принимали либо АСК, либо клопидогрел, однако, за исключением исследования RE-LY, нет сведений о том, как часто больные продолжали их прием в последующем. По результатам этих клинических испытаний, частота возникновения новых случаев ИМ была невысока и существенно не отличалась от варфарина при использовании апиксабана и ривароксабана. В исследовании RE-LY имела тенденция к более частому выявлению ИМ в группе больных, рандомизированных к приему дабигатрана, однако эти события были очень редкими (так, чтобы увидеть 1 дополнительный случай ИМ, было необходимо использовать дабигатран вместо варфарина с целевым МНО 2–3 более чем у 500 больных). Кроме того, при столь редких событиях надежность сопоставления их встречаемости с точки зрения статистики вызывает серьезные сомнения. В настоящее время любой из новых пероральных антикоагулянтов разрешено использовать в качестве монотерапии через 1 год после ОКС [9]. Однако очевидно, что судить о возможности их применения в более ранние сроки после выраженного обострения коронарной болезни сердца не представляется возможным.

В исследованиях апиксабана и ривароксабана при фибрилляции предсердий запрещалось одновременное использование сочетания АСК и производного тиенопиридина (клопидогрела). В исследовании RE-LY сочетание дабигатрана с антиагрегантами (преимущественно монотерапией АСК) использовалось во время исследования у 27% больных; сочетание АСК с производным тиенопиридина (клопидогрелом) было возможным и к началу исследования применялось у 812 (4,5%) больных [66]. Согласно полученным данным при сочетании и дабигатрана и варфарина с одним антиагрегантом увеличивался риск крупных кровоте-

Наиболее эффективно, но больше кровотечений
• АСК 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 или прасугрел 10 ×1* или тикагрелор 90 ×2* (* если показаны; эффективнее, но чаще кровотечения)
или
• Антагонист витамина К с МНО 2-2,5 + АСК 75 ×1
или
• Антагонист витамина К с МНО 2,5-3,5
Менее эффективно, но меньше риск кровотечений
• АСК 75-100 ×1
или
• Клопидогрел 75 ×1
или
• Антагонист витамина К с МНО 2-3

Рисунок 5. Анти тромботическое лечение в первый год после острого коронарного синдрома

ний; в наибольшей степени это происходило при одновременном применении АСК и клопидогрела. Однако, с другой стороны, преимущества каждой из доз дабигатрана перед варфарином, отмеченные в исследовании в целом, сохранялись при его использовании в сочетании с антиагрегантами. В частности, при сопоставимой эффективности риск кровотечений был наиболее низким при использовании дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. По-видимому, эти данные можно рассматривать как свидетельство в пользу возможности применения дабигатрана вместо антагонистов витамина К при необходимости тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования (не исключено, что в том числе и при ОКС). Очевидно, что здесь не будет обеспокоенности недостаточной защищенностью больного от возникновения тромбоза стента и других тромботических коронарных осложнений, с одной стороны, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут, обеспечивая не меньшую, чем варфарин, степень защиты от кардиоэмболических осложнений, может оказаться более безопасным в плане возникновения кровотечений, с другой. Однако следует учитывать, что доказательная база в пользу подобного подхода крайне скудна и пока нет ясности, сколько из 812 больных, получавших дабигатран в составе тройной анти тромботической терапии в исследовании RE-LY, недавно перенесли ОКС.

Возможные способы профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших ОКС, разработанные с учетом приведенных выше соображений, представлены на рисунках 5 и 6. Очевидно, что в большинстве случаев наилучший эффект обеспечивает анти тромботическая терапия с использованием сочетания двух лекарственных средств или монотерапия антагонистом витамина К с достаточно высокими значениями МНО. При этом польза заметно превосходит риск возникновения клинически значимых кровотечений. Однако, если вероятность возникновения серьезного кровотечения

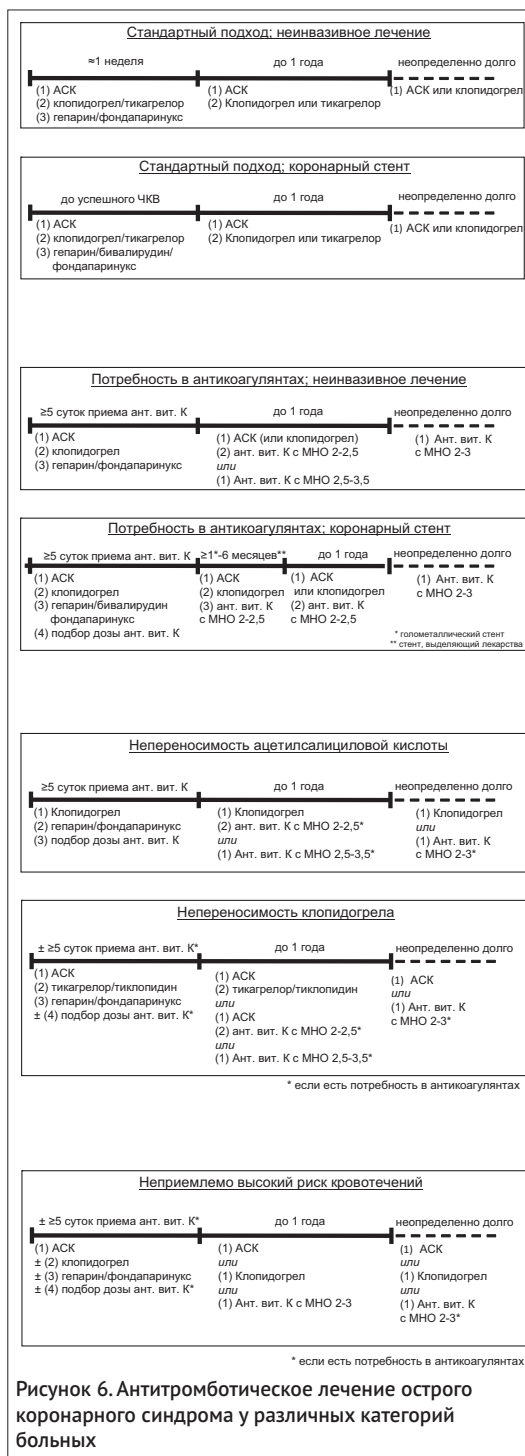
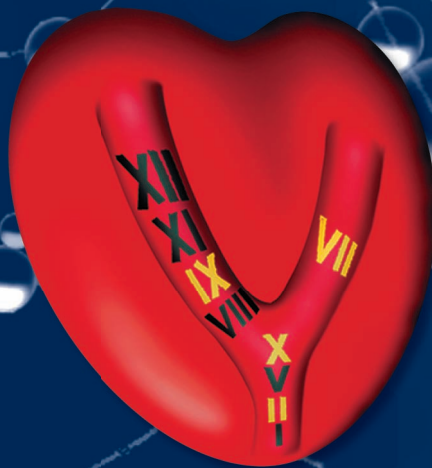


Рисунок 6. Анти тромботическое лечение острого коронарного синдрома у различных категорий больных

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



ВАРФАРИН НИКОМЕД – лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбозэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбозэмболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии лёгочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбозэмболических осложнений после инфаркта миокарда



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбозэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбозэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика проходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическим расстройством, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желателно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромбического протеина C или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

представляется неприемлемо высокой или его ожидаемые последствия у данного особенно неблагоприятны, может быть принято решение об отказе от второго компонента комбинированного антитромботического лечения и использовании монотерапии АСК, клопидогрелом или антагонистов витамина К с МНО 2–3 (если есть потребность в длительном применении антикоагулянтов). Очевидно, это решение пожертвовать дополнительной эффективностью в пользу безопасности должно быть достаточно хорошо аргументировано. Существуют также ситуации, когда из-за крайне высокого риска серьезных кровотечений приходится отказываться от любого антитромботического лечения.

Заключение

У больных, перенесших острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию), частота неблагоприятных исходов продолжает нарастать на протяжении достаточно длительного времени. Сейчас для снижения риска осложнений, связанных

с возникновением или прогрессированием тромбоза в коронарных артериях, у подобных больных на протяжении ближайшего 1-го года рекомендуют использовать комбинированную антитромботическую терапию. При этом в большинстве случаев речь идет о сочетании АСК с клопидогрелом, тикагрелором или прасугрелом. Однако, если одновременно существует необходимость профилактики или лечения кардиоэмболических или иных тромбоэмболических осложнений, подобный подход либо недостаточно эффективен, либо не изучен. В этих случаях следует использовать способы вторичной профилактики, основанные на антагонистах витамина К, сочетающие в себе возможности предупреждения как коронарных, так и всех остальных тромботических и тромбоэмболических осложнений. Во многом неясными остаются целесообразность применения тройной антитромботической терапии и связанные с ней особенности, а также возможность использования новых пероральных антикоагулянтов после недавно перенесенного острого коронарного синдрома.

Таблица 4.

Антитромботическая терапия после стентирования коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом, имеющих показания к длительному применению антикоагулянтов

Риск кровотечения	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний	Голометаллический или выделяющий лекарства	Как минимум 6 месяцев: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. До 1 года: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут или ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут. Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–3,0 или новый пероральный антикоагулянт или монотерапия ацетилсалициловой кислотой или монотерапия клопидогрелом в зависимости от показаний и клинической ситуации.
Высокий	Голометаллический*	4 недели: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. До 1 года: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут или ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут. Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–3,0 или новый пероральный антикоагулянт или монотерапия ацетилсалициловой кислотой или монотерапия клопидогрелом в зависимости от показаний и клинической ситуации.

Примечания: представленный подход предложен для больных с фибрилляцией предсердий, но, очевидно, может быть распространен и на другие случаи, когда есть необходимость в неопределенно долгом использовании антикоагулянтов (цит. по [44], с изм.); при использовании комбинированной антитромботической терапии следует осуществлять защиту желудка с помощью ингибитора протонного насоса;

* по возможности следует избегать имплантации стентов, выделяющих лекарства; если подобный стент все-таки установлен, необходима более длительная тройная антитромботическая терапия.

Литература

1. *Hasdai D., Behar S., Wallentin L., et al.* A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) // *Eur. Heart J.* 2002. №23. P. 1190–1201.
2. *Goldberg R.J., Currie K., White K., et al.* Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]) // *Am. J. Cardiol.* 2004. №93. P. 288–293.
3. *Yan A.T., Tan M., Fitchett D., et al.* One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry) // *Am. J. Cardiol.* 2004. №94. P. 25–29.
4. *Fox Keith. AA., Carruthers K.F., Dunbar D.R., et al.* Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study) // *Eur. Heart J.* 2010. doi:10.1093/eurheartj/ehq326.
5. *Chan M.Y., Mahaffey K.W., Sun L.J., et al.* Prevalence, Predictors, and Impact of Conservative Medical Management for Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Who Have Angiographically Documented Significant Coronary Disease // *JACC Cardiovasc. Int.* 2008. №1. P. 369–378.
6. *Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K., et al.* Long-Term Mortality of Patients Undergoing Cardiac Catheterization for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // *Circulation.* 2009. №119. P. 3110–3117.
7. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *JACC.* 2013. 61. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
8. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
9. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
10. *Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M., et al.* Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. №141 (Suppl.) P. e637S–e668S.
11. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2009. №373. P. 1849–1860.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet.* 1996. №348. P. 1329–1339.
13. *Sorensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z., et al.* Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data // *Lancet.* 2009. №374. P. 1967–1974.
14. *Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T., et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations // *Gut.* 2006. №55. P. 1731–1738.
15. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* 2001. №345. P. 494–502.
16. *Fox KAA., Mehta S.R., Peters R., et al.* Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome The Clopidogrel in Unstable angina to

prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial // Circulation. 2004. №110. P. 1202–1208.

17. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G., et al., for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // Lancet. 2001. №358. P. 527–533.

18. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // N. Engl. J. Med. 2005. №352. P. 1179–1189.

19. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial // Lancet. 2005. №366. P. 1607–1621.

20. Budaj A., Yusuf S., Mehta S.R., et al., for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation in Various Risk Groups // Circulation. 2002. №106. P. 1622–1626.

21. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W., et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events // N. Engl. J. Med. 2006. №354. P. 1706–1717.

22. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0901301.

23. Ben-Dor I., Torguson R., Scheinowitz M., et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents // Am. Heart. J. 2010. №159. P. 871–875.

24. Roy P., Bonello L., Torguson R., et al. Impact of «nuisance» bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug eluting stent implantation // Am. J. Cardiol. 2008. №102. P. 1614–1617.

25. Amin A.P., Bachuwar A., Reid K.J., et al. Nuisance Bleeding With Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Acute Myocardial Infarction and its Impact on Health Status // JACC. 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.044.

26. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., et al., for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease // N. Engl. J. Med. 2010. 10.1056/NEJMoa1007964.

27. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // N. Engl. J. Med. 2009. №361. P. 1045–1057.

28. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. №141 (Suppl.). P. e419S–e494S.

29. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.

30. Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations). A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2013. №127. URL: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/04/01/CIR.0b013e318290826d.citation>.

31. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) // JACC. 2008. №52. P. e1–142.

32. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmo-

nary Embolism of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2008. №29. P. 2276–2315.

33. *Anand S.S., Yusuf S.* Oral Anticoagulants Therapy in Patients With Coronary Artery disease. A Meta-analysis // JAMA. 1999. №282. P. 2058–2067.

34. *Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D., et al.* Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit // Ann. Intern. Med. 2005. №143. P. 241–250.

35. *Andreotti F., Testa L., Giuseppe G.L., et al.* Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients // Eur. Heart J. 2006. №27. P. 519–526.

36. *van Es R.F., Jonker J.J.C., Verbeugt F.W.A., et al., for the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group.* Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial // Lancet. 2002. №360. P. 109–113.

37. *Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., et al.* Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2002. №347. P. 969–974.

38. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS). Investigators Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction // Lancet. 1997. №350. P. 389–396.

39. *Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., et al.* Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation // Arch. Intern. Med. 2010. №170. P. 1433–1441.

40. *Testa L., Zoccai G.B., Porto I., et al.* Adjusted Indirect Meta-Analysis of Aspirin Plus Warfarin at International Normalized Ratios 2 to 3 Versus Aspirin Plus Clopidogrel After Acute Coronary Syndromes // Am. J. Cardiol. 2007. №99. P. 1637–1642.

41. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // Lancet. 2006. №367. P. 1903–1912.

42. *Nikolsky E., Mebran R., Dangas G.D., et al.* After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] Trial) // Am. J. Cardiol. 2012. №109. P. 831–838.

43. *Schomig A., Sarafoff N., Seyfarth M.* Triple anti-thrombotic management after stent implantation: when and how? // Heart. 2009. №95. P. 1280–1285.

44. *Lip G.Y.H., Huber K., Andreotti F., et al.* Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention/ Stenting. A Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association [EHRA] and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI] // Thromb. Haemost. 2010. №103. P. 13–28.

45. *Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verbeugt F.W.A., et al., for the WOEST study investigators* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // Lancet. 2013. URL:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).

46. *Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators.* Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome // N. Engl. J. Med. 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.

47. *Cassese S., Byrne RA., Tada T., et al.* Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials // Eur. Heart J. 2012. №33. P. 3078–3087.

48. *Kim B.-K., Hong M.-K., Shin D.-H., for the RESET Investigators.* New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation) // JACC. 2012. №60. P. 1340–1348.

49. URL:<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776633?term=ISAR&recr=Open&rank=9>.

50. *Sarafoff N., Martischinig A., Wealer J., et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel and vitamin K antagonists in patients with drug eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation // JACC. 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036.
51. *White H.D., Gruber M., Feyzi J., et al.* Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Results From SPORTIF III and V // Arch. Intern. Med. 2007. №167. P. 239–245.
52. *Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., et al.* Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. №141 (Suppl.). P. e44S–e88S.
53. *Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M., et al.* Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2006. №367. P. 404–411.
54. *Linkins LA., Choi P.T., Douketis J.D.* Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2003. №139. P. 893–900.
55. *Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C., et al.* Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation // Circulation. 2007. №115. P. 2689–2696.
56. URL:<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory#labelinfo>.
57. *Ghate S.R., Biskupiak J.E., Ye X., et al.* Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Retrospective Analysis // Ann. Pharmacother. 2011. №45. P. 701–712.
58. *Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S., et al., on behalf of the ATLAS ACS-TIMI 46 study group.* Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // Lancet. 2009. №374. P. 29–38.
59. APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome. Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) Trial // Circulation. 2009. №119. P. 2877–2885.
60. *Alexander J.H., Lopes R.D., James S., et al., for the APPRAISE-2 Investigators.* Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome // N. Engl. J. Med. 2011. №365. P. 699–708.
61. *Komocsi A., Vorobcsuk A., Kehl D., Aradi D.* Use of New-Generation Oral Anticoagulant Agents in Patients Receiving Antiplatelet Therapy After an Acute Coronary Syndrome. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // Arch. Intern. Med. 2012. №172. P. 1537–1545.
62. *Oldgren J., Wallentin L., Alexander J.H., et al.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Eur. Heart. J. 2013. doi:10.1093/eurheartj/eh049.
63. *Connolly S.J., Connolly S.J., Ezekowitz M.D., et al., for the RE-LY Steering Committee and Investigators.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. №361. P. 1139–1351.
64. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al., for the ROCKET-AF Investigators.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. №365. P. 883–891.
65. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. №365. P. 981–992.
66. *Dans AL., Connolly S.J., Wallentin L., et al.* Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial // Circulation. 2013. №127. P. 634–640.