

Применение пероральных антикоагулянтов во вторичной профилактике острого коронарного синдрома: что известно к середине 2013 года

И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва

Частота неблагоприятных исходов у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), остается высокой на протяжении достаточно длительного времени. Поэтому в настоящее время господствует точка зрения, что подобные больные на протяжении ближайшего 1 года нуждаются в более интенсивной антитромботической терапии. В статье приводится обзор современных тенденций противотромботической терапии после ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ОКС, профилактика тромбов.

Oral anticoagulants for secondary prevention of ACS: what do we know in mid-2013

I.S.Yavelov

Clinical Cardiology Lab., Physical and Chemical Medicine SRC of FAMB, Russia, Moscow

The frequency of adverse outcomes in patients after acute coronary syndrome (ACS) remains high for quite a long time. Therefore, today dominates the viewpoint that such patients should receive more «aggressive» antithrombotic treatment during 1 year after ACS. The paper reviews current trends in antithrombotic treatments after ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, ACS, thrombosis prevention.

Частота неблагоприятных исходов (случаи смерти, инфаркта миокарда [ИМ], а также возобновление ишемии миокарда, требующие выполнения процедур реваскуляризации) у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), остается высокой на протяжении достаточно длительного времени [1–6]. Поэтому в настоящее время господ-

ствует точка зрения, что подобные больные на протяжении ближайшего 1 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].

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 дозе при отсутствии необходимости в лабораторном контроле) [10]. Однако существуют больные, у которых не удается использовать сочетание ацетилсалициловой кислоты с блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов из-за непереносимости ацетилсалициловой кислоты и/или невозможность ее сочетания ни с одним из блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов, одобренных для широкого клинического использования. Кроме того, при ряде заболеваний требуется длительное применение достаточно высоких (лечебных) антикоагулянтов, которые нельзя заменить на антиагреганты. К подобным случаям относятся:

1. Наличие свежего тромба в полости левого желудочка (рекомендуемая длительность использования антикоагулянтов – как минимум 3 мес).
2. Фибрилляция предсердий (показан пожизненный прием антикоагулянтов).
3. Наличие механических протезов клапанов сердца (показан пожизненный прием антикоагулянтов).
4. Недавно перенесенный тромбоз глубоких вен и/или тромбоза легочной артерии (применение антикоагулянтов от 3 мес до неопределенно долгого) [7–9, 11–15].

Средством выбора во всех этих ситуациях является подход, основанный на антагонистах витамина К. Эффективность и безопасность антагонистов витамина К после ОКС была изучена в ряде достаточно крупных контролируемых клинических исследований, результаты которых обобщены в нескольких метаанализах [16–18].

При метаанализе, выполненном в 2005 г. и учитывавшем результаты 10 контролируемых исследований, включавших в совокупности 5938 больных (11334 человеко-лет), перенесших ОКС и не подвергавшихся коронарному стентированию, применение сочетания варфарина с целевыми значениями МНО >2 с ацетилсалициловой кислотой по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой ассоциировалось с более низкой ежегодной частотой ИМ (относительный риск [ОР] 0,56 при 95% границах доверительного интервала [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) [17]. При этом кривые накопления случаев ИМ продолжали расходиться в пользу сочетания варфарина с ацетилсалициловой кислотой, по крайней мере, на протяжении 5,5 лет терапии, а снижение ОР 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

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., Лаборатория клинической кардиологии ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

2,0–3,3 соответственно). Частота геморрагических инсультов было невелика, и по самому неблагоприятному сценарию при применении сочетания антитромботических препаратов можно ожидать 1 дополнительного внутричерепного кровотечения на 1800 человеко-лет. Различий по смертности между группами не было. В абсолютном выражении в зависимости от исходного риска сердечно-сосудистых осложнений добавление варфарина к ацетилсалициловой кислоте предотвращало от 18 до 83 случаев ИМ и от 7 до 43 случаев ишемического инсульта на каждую 1000 человеко-лет с одной стороны, провоцируя в зависимости от исходного риска от 6 до 180 крупных кровотечений на каждую 1000 человеко-лет. При этом примерно половина всей пользы и риска приходилась на первые 3 мес лечения, а в дальнейшем (особенно после 1-го года терапии) частота всех неблагоприятных исходов (и, соответственно, польза и риск от продолжения использования сочетания ацетилсалициловой кислоты и варфарина) в обеих группах снижалась.

При метаанализе, выполненном в 2006 г. и учитывавшем результаты 14 контролируемых исследований, включавших в совокупности 25307 больных, перенесших ОКС, применение варфарина с целевым МНО 2–3 в сочетании с ацетилсалициловой кислотой по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой обеспечивало снижение частоты суммы случаев смерти, несмертельного ИМ и несмертельного тромбоэмболического инсульта (ОР 0,73 при 95% границах ДИ 0,63–0,84; $p < 0,0001$) [18]. Это преимущество было достигнуто за счет положительного влияния на частоту несмертельного ИМ и несмертельного 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 ацетилсалициловой кислотой (расчетное число больных, которых необходимо лечить сочетанием варфарина с ацетилсалициловой кислоты 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 нед [19]. При учете суммы случаев смерти, ИМ или инсульта вплоть до 26 мес (медиана 13) сочетание низкой дозы ацетилсалициловой кислоты (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 ацетилсалициловой кислотой. При сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой ОР суммы указанных неблагоприятных исходов для комбинированного лечения составил 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 круп-

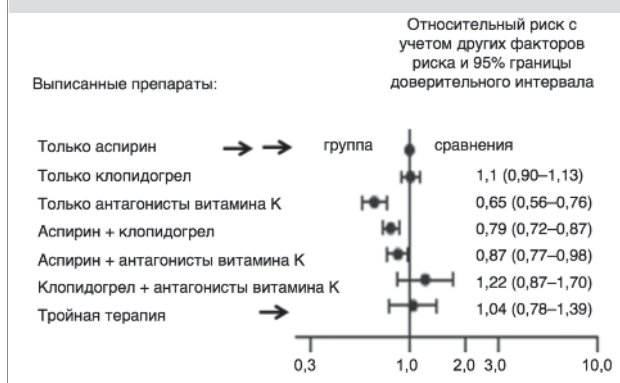
ных кровотечений составила 1, 2 и 1% соответственно (различия статистически незначимы). Вместе с тем, данное исследование было преждевременно остановлено из-за низкого темпа набора больных, что снижает надежность полученного результата.

Аналогичный результат был практически одновременно получен и в более крупном открытом многоцентровом рандомизированном исследовании WARIS II на 3630 больных, госпитализированных с острым ИМ [20]. Сумма случаев смерти, несмертельного ИМ и кардиоэмболического инсульта на протяжении в среднем 4 лет на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой в дозе 160 мг/сут составила 20,0%, на фоне сочетания ацетилсалициловой кислоты 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 тромбоэмболического инсульта, в то время как заметного различия сопоставлявшихся подходов по влиянию на смертность не отмечено. Частота крупных несмертельных кровотечений составляла 0,17% при монотерапии ацетилсалициловой кислотой 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 [21]. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у 8803 больных, недавно перенесших ИМ, сопоставлялась монотерапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 160 мг/сут и сочетание ацетилсалициловой кислоты 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 несмертельного ишемического инсульта вплоть до 33 мес (медиана 14) существенных различий между данными подходами не было. Частота спонтанно возникших крупных кровотечений на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой 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 8435 больных, добавление антагониста витамина К с МНО < 2 к ацетилсалициловой кислоте по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 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) [16].

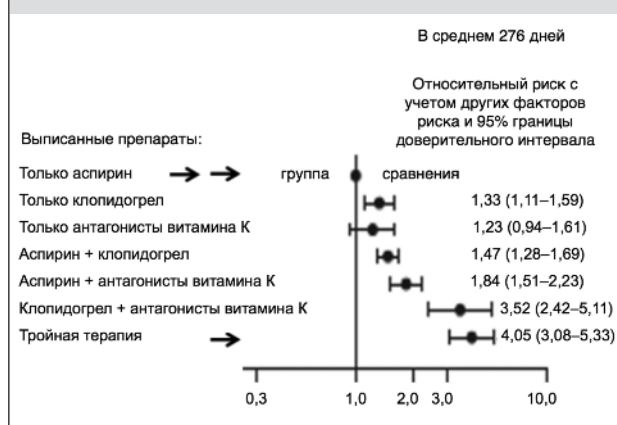
Результаты рандомизированных контролируемых исследований в последующем были дополнены сведениями, полученными в широкой врачебной практике. Так, результаты ретроспективного анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшей сведения о 40 812 больных, прошедших через стационар в 2000–2005 гг. с первыми возникшим ИМ, при учете наличия других факторов риска, ОР смерти больных, которым предписывалась монотерапия ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом был одинаков (рис. 1) [22]. Выписка рецептов на сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, сочетание ацетилсалициловой кислоты с антагонистом витамина К, а также монотерапию ан-

Рис. 1. Общая смертность у выписанных из стационара с первым инфарктом миокарда по данным национального регистра в Дании (n=40 812) [13]



тагонистами витамина К ассоциировались с более низкой смертностью. С другой стороны, по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 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 устранило положительного влияния более активной антитромботической терапии на смертность. Тенденция к увеличению риска серьезных кровотечений при использовании монотерапии варфарином в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 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 [23]. Кроме того, в эпидемиологическом исследовании, выполненном методом «случай–контроль» на 8309 больных, риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при монотерапии этими лекарственными средствами был сопоставимым и в обоих случаях увеличивался примерно в 3 раза [24].

Рис. 2. Риск госпитализации с кровотечением или смерть от кровотечения у выписанных из стационара с первым инфарктом миокарда по данным национального регистра в Дании (n=40 812) [13]



Таким образом, антагонисты витамина К как минимум не уступают ацетилсалициловой кислоте в способности предотвращать повторные тромботические коронарные осложнения, и обладают преимуществом по способности предотвращать кардиоэмболические и венозные тромбозно-эмболические 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 ацетилсалициловой кислотой, при МНО около 3 (2,5–3,5) она превосходит монотерапию ацетилсалициловой кислотой и сопоставима с сочетанием варфарина при МНО 2–2,5 с ацетилсалициловой кислотой. Аналогичные закономерности отмечаются и при учете частоты крупных кровотечений – при целевом значении МНО 2–3 эффективность терапии антагонистами витамина К представляется сопоставимой с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, а при МНО около 3 (2,5–3,5) выше, чем при монотерапии ацетилсалициловой кислотой и сопоставима с сочетанием антагониста витамина К при МНО 2–2,5 с ацетилсалициловой кислотой. При снижении МНО <2

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антикоагулянт непрямого действия

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином), послеоперационный тромбоз, повторный инфаркт миокарда, при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий, рецидивирующий венозный тромбоз, наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов, тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий, вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и тоже время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Контроль во время лечения: Перед началом терапии определяют Международное Нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем

ВАРФАРИН НИКОМЕД варфарин натрия

лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 нед. Продолжительность лечения зависит от клинического состояния больного. Лечение можно отменять сразу.

Пациенты, которые ранее не принимали Варфарин: Начальная доза составляет 5 мг/сут (2 таб. в день) в течение первых 4-х дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5–7,5 мг/сут (1–3 таблетки в день).

Пациенты, которые ранее принимали Варфарин: Рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

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 ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, не проводилось. Было проведено не прямое сопоставление 10 исследований по изучению сравнительной эффективности и безопасности сочетания ацетилсалициловой кислоты с варфарином при целевом МНО 2–3 или сочетания ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом (исследования CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT) с монотерапией ацетилсалициловой кислотой [25]. Существенных различий по влиянию добавления к ацетилсалициловой кислоте 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 ацетилсалициловой кислоты 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 доверительного интервала 1,2–2,8; для возникновения одного события необходимо лечить 300 больных). В целом при добавлении к ацетилсалициловой кислоте варфарина с целевым МНО 2–3 вместо клопидогрела на каждые 1000 больных ожидается предотвращение 17 тромбоэмболических инсультов ценой дополнительного возникновения 3 крупных кровотечений. Очевидно, что с учетом доказанного ранее преимущества варфарина перед сочетанием ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом в профилактике ишемического инсульта и артериальных тромбоэмболий 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 ацетилсалициловой кислоты с варфарином или монотерапии варфарином и сочетания ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором или прасутгрелом в настоящее время не представляется возможным.

Антагонисты витамина К в составе тройной антитромботической терапии

Более высокая эффективность сочетания двух антитромботических препаратов в профилактике коронарных тромботических осложнений после ОКС стало стимулом для попыток достаточно широкого применения тройной антитромботической терапии – сочетания ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и антагониста витамина К. Данные об эффектах подобного подхода немногочисленны. Так, согласно результатам 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 ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела не способствовало снижению общей смертности (ОР 1,0 при 95% границах ДИ 0,82–1,22), однако уменьшало опасность несмертельного реци-

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоэмболических 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 тромбоэмболических 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 тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика преходящих 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 С и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, 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, внутримозговыми кровоизлияниями. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки жевательно 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 антитромбинского протеина С 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:** кровотечения; 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.

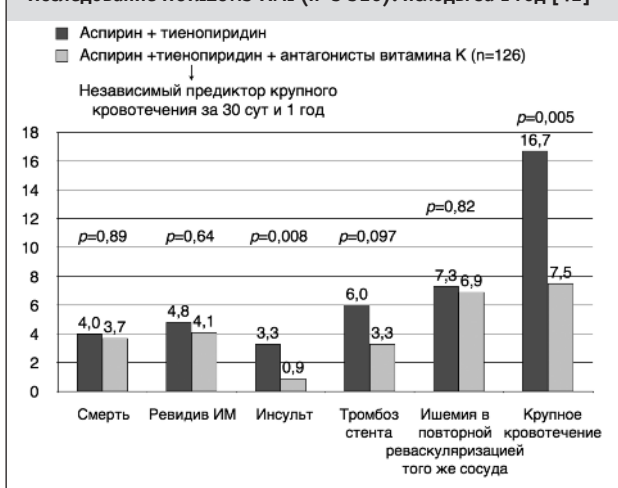


Антитромботическая терапия после стентирования коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом, имеющих показания к длительному применению антикоагулянтов

Риск кровотечения	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний	Голометаллический или выделяющий лекарства	6 мес: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз в сутки + клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки
		До 1 года: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки или ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз в сутки
		Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–3,0 в виде монотерапии
Высокий	Голометаллический**	4 нед: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз в сутки + клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки
		До 1 года: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки или ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз в сутки
		Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) 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 (цитируется по [29], с изменениями). 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.

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



дива ИМ (ОР 0,69 при 95% границах ДИ 0,54–0,88) и несмертельного (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 1000 леченных больных удавалось предотвратить 18 случаев несмертельного ИМ или инсульта ценой возникновения 15 крупных кровотечений. Иначе говоря, польза и риск добавления антагониста витамина К к сочетанию ацетилсалициловой кислоты 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 или на первый план выйдет кровотечение и его многочисленные неблагоприятные последствия, 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 несмертельных инсульта на каждую 1000 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 ацетилсалициловой кислоты, тикагелора и антагониста витамина К по сравнению с сочетанием ацетилсалициловой кислоты с тикагелором не сопровождалось снижением смертности, частоты рецидивов ИМ и возобновления ишемии, требующей повторного инвазивного вмешательства на том же сосуде (рис. 3) [27]. При этом на фоне тройной антитромботической терапии была существенно выше частота инсульта, удвоилась частота крупных кровотечений, и имела тенденция к более частому возникновению тромбоза стента. Представляется, что подобное увеличение числа ишемических событий является следствием чаще возникающих клинически значимых кровотечений, тем более что проведение тройной антитромботической терапии было независимым предиктором крупного кровотечения в ближайший 1 месяц и 1 год.

По данным уже упомянутого ретроспективного анализа национального регистра в Дании, применение сочетания ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и антагониста витамина К не способствовало изменению смертности, но приводило как минимум к 4-кратному увеличению ОР серьезных кровотечений (см. рис. 1, 2) [22].

Таким образом, хотя есть свидетельства дополнительной пользы при профилактике ишемических (тромботических) осложнений после ОКС при добавлении антагониста витамина К к сочетанию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, ожидаемый положительный эффект может полностью нивелироваться увеличением частоты клинически значимых кровотечений (последствия которых могут оказаться как минимум столь же неблагоприятными). В целом не исключено, что подобный подход может обсуждаться у отдельных категорий больных с очень высокой вероятностью повторных эпизодов коронарного тромбоза, с одной стороны (в особенности, если в силу тех или иных причин возможно только неинвазивное лечение), и низким риском кровотечений, с другой. Однако обычно вероятности ишемических и геморрагических осложнений повышены одновременно, что не позволяет *a priori* судить о том, к каким последствиям в каждом кон-

кретном случае приведет интенсификация анти-тромботического лечения.

В настоящее время единственным признанным основанием для длительного применения сочетания ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и антагониста витамина К после ОКС является коронарное стентирование у больных, нуждающихся в длительном применении антикоагулянтов. Их доля среди подвергнутых коронарному стентированию может составлять 5–10% [28]. При этом из-за высокого риска кровотечений предлагают использовать подобное сочетание лекарственных средств максимально короткое время: как минимум 1 мес после установки голометаллического стента и как минимум 6 мес после установки стента, выделяющего антипролиферативные лекарства (таблица) [29]. В дальнейшем на срок до 1 года после ОКС советуют перейти на сочетание двух антитромботических препаратов (антагонист витамина К в сочетании с клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой), а затем оставить монотерапию антагонистами витамина К с МНО 2–3 (при сохранении потребности в антикоагулянтах), ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом. У больных с фибрилляцией предсердий и, возможно, венозными тромбоэмболическими осложнениями через 1 год после ОКС допустимо использовать также монотерапию новыми пероральными антикоагулянтами (без добавления к ним ацетилсалициловой кислоты) [9].

Вместе с тем, с учетом приведенных выше 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. [30]. В многоцентровое открытое исследование WOEST были включены 573 больных, имевших показания к длительному использованию антикоагулянтов и подвергнутых коронарному стентированию. ОКС имели 27% из них. Часть была рандомизирована к одновременному использованию сочетания ацетилсалициловой кислоты 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 мес (установка голометаллического стента у стабильных больных) до 1 года (установка стента, выделяющего лекарства или больные с острым коронарным синдромом). Через 1 год оказалось, что кровотечения возникали у 44,4% больных, получавших тройную антитромботическую терапию, и у 19,4% больных – при отказе от использования ацетилсалициловой кислоты (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 двойной антитромботической терапией перед длительным использованием сочетания трех активных лекарственных средств.

Эти находки получили подтверждение и при анализе базы данных национального регистра в Дании [31]. В нем у больных с фибрилляцией предсердий, госпитализированных с инфарктом миокарда и/или подвергнутых ЧКВ, были проанализированы исходы заболевания в зависимости от проводимого антитромботического лечения. При учете различий

между группами по возрасту, полу, году изучения, наличию ИМ, выполнению ЧКВ, а также сумме баллов по шкалам HAS-BLED и CHADS2 применение сочетания антагониста витамина К с клопидогрелом как минимум не уступало тройной антитромботической терапии по эффективности (при учете частоты ИМ, сосудистой смерти, ишемического инсульта) и безопасности (частоте клинически значимых – зарегистрированных в базе данных – кровотечений). Сочетание антагониста витамина К с ацетилсалициловой кислотой по сравнению с тройной антитромботической терапией характеризовалось более высоким риском смерти от любой причины (среди которых около половины были сердечно-сосудистыми), а сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела – более высоким риском смерти от любой причины и ишемического инсульта. С другой стороны, сочетание антагониста витамина К с ацетилсалициловой кислотой и сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом имели преимущество перед тройной антитромботической терапией в безопасности.

Приведенные данные открыты для критики и пока не привели к отказу 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. Ограничения, присущие фактам, полученным на основании анализа регистров, общеизвестны. Наиболее существенным из них представляется отсутствие рандомизации при формировании сравниваемых групп, что не дает возможности полностью избавиться от их несбалансированности по факторам, способным оказать существенное влияние на исходы заболевания, и связанные с этим сомнения в том, что различия в частоте неблагоприятных исходов обусловлены исключительно применяемыми лечебными подходами. Тем не менее, все больше фактов говорит о том, что в качестве антиагреганта в добавление антагонисту витамина К лучше добавит клопидогрел, а не ацетилсалициловую кислоту.

Добавление пероральных антикоагулянтов к сочетанию ацетилсалициловой кислоты с прасугрелом 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 ацетилсалициловую кислоту, 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; $p = 0,03$) [32]. При этом существенной разницы по частоте ишемических событий у получавших прасугрел и клопидогрел отмечено не было. Таким образом, была подтверждена опасность замены клопидогрела на прасугрел в составе тройной антитромботической терапии, включающей антагонист витамина К, что наряду с отсутствием дополнительной пользы указывает на очевидную нежелательность подобного подхода.

Некоторые 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. [33, 34]. 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) [35].

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 мес от начала лечения [26, 36, 37]. В целом представляется, что частота серьезных кровотечений в первые 3 мес 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 начальные дозы препарата (до 5 мг) при ожидаемой повышенной чувствительности к нему, среди которых: высокий риск кровотечений, старческий возраст, хроническая сердечная недостаточность, болезни печени, недавняя крупная операция, прием препаратов, повышающих чувствительность к варфарину (в частности, амиодарона), а также неизвестная генетическая чувствительность [34, 38].

Появляются также свидетельства нежелательности замены препарата варфарина одного производителя на препарат варфарина другого производителя. 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 выписки рецептов на препарат одного и того же производителя (оригинальный или генерик) [39]. 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), когда о произошедшем не ставится в известность лечащий врач.

Новые пероральные антикоагулянты

«Низкие» дозы новых пероральных антикоагулянтов с добавлением к антиагрегантам. Единственное исследование при ОКС, давшее положительный результат, было выполнено с использованием низкой дозы ривароксабана, который применялся в добавление к монотерапии ацетилсалициловой кислотой или ее сочетанию с клопидогрелом [40].

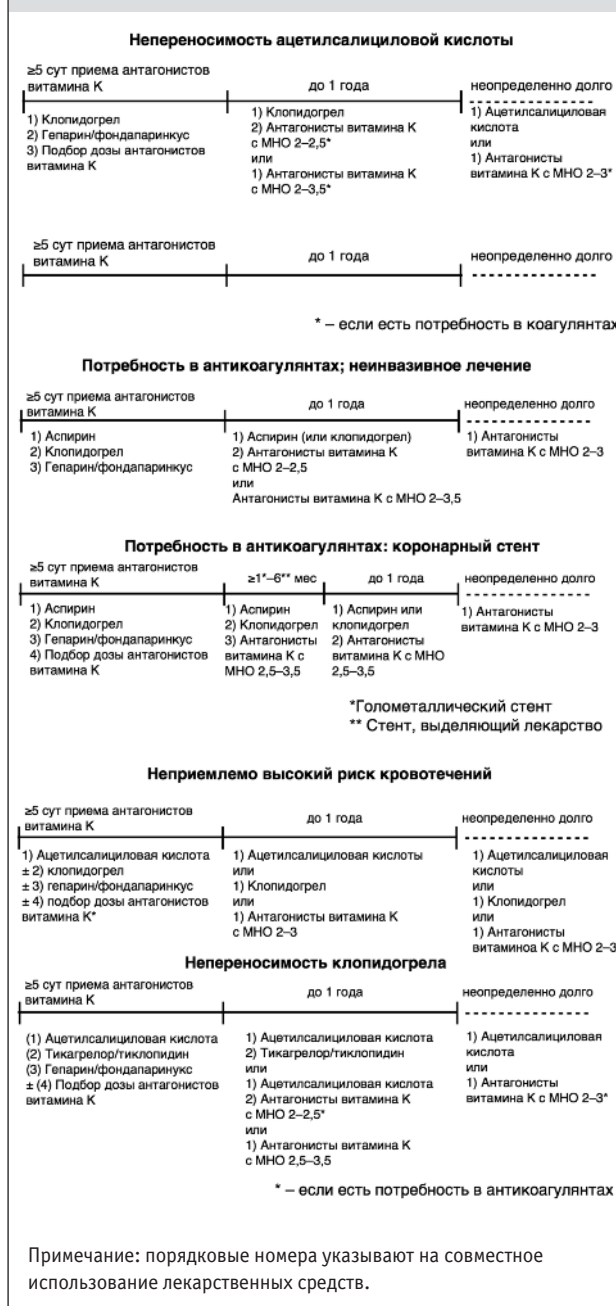
При этом успешно использованная доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) была в 3–4 раза ниже доз, изученных в профилактике инсульта и артериальных тромбэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, а также при длительном лечении венозных тромбэмболических осложнений (15–20 мг 1 раз в сутки). Попытка увеличения дозы до 10 мг/сут в составе комбинированной антитромботической терапии ОКС сопровождалось существенным увеличением частоты крупных кровотечений, в значительной степени нивелировавших пользу подобного лечения. Соответственно, использование ривароксабана после ОКС предполагает отсутствие дополнительных показаний к длительному приему пероральных антикоагулянтов.

В целом накопленные факты свидетельствуют, что при добавлении невысоких доз новых пероральных антикоагулянтов к сочетанию ацетилсалициловой кислоты 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 ацетилсалициловой кислоты 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 молодой человек без серьезных сопутствующих заболеваний, который лечится неинвазивно или подвергается ЧКВ. Кроме того, не совсем ясно, какое сочетание антитромботических препаратов предпочтительнее для больного, теоретически подходящего для использования низкой дозы ривароксабана – тройная антитромботическая терапия с использованием ривароксабана или также превосходящее по эффективности «стандартное» сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела сочетание ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора.

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

«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 [41–43]. Можно ли рассматривать их как альтернативный варфарину способ предотвращения тромботических осложнений также после недавно перенесенного ОКС (в качестве монотерапии или в добавление к ацетилсалициловой кислоте)? Ответ на этот вопрос фактически от-

Рис. 4. Пероральные антикоагулянты после острого коронарного синдрома в различных клинических ситуациях



может оказаться более безопасным в плане возникновения кровотечений, с другой. Однако следует учитывать, доказательная база в пользу подобного подхода крайне скудна, и пока нет ясности, сколько из 812 больных, получавших дабигатран в составе тройной антитромботической терапии в исследовании RE-LY недавно перенесли ОКС.

Возможные способы профилактики тромботических и тромбозмобилических осложнений с использованием пероральных антикоагулянтов у больных, перенесших ОКС, представлены на рис. 4. Очевидно, что в большинстве случаев наилучший эффект обеспечивает антитромботическая терапия с использованием сочетания двух лекарственных средств или монотерапия антагонистом витамина К с достаточно высокими значениями МНО. При этом польза обычно заметно превосходит риск возникновения клинически значимых кровотечений. Однако если вероятность серьезного кровотечения представляется неприемлемо высокой или его ожидаемые последствия у данного больного особенно неблагоприятны, может быть принято решение об от-

сутствует. Так, доля больных с ИМ в анамнезе в исследованиях новых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции составляла около 15% (от примерно 2500 до 3000 человек). При этом нет отдельных сведений о случаях ИМ, перенесенного в ближайший 1 год. Примерно 35% больных до начала исследований принимало либо ацетилсалициловую кислоту, либо клопидогрел, однако за исключением исследования RE-LY нет сведений о том, как часто больные продолжали их прием в последующем. Сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела до включения в исследование, которое может косвенно свидетельствовать о недавно перенесенном ИМ или стентировании коронарных артерий, принимали единичные больные и подобное сочетание препаратов было запрещено после включения в исследования ROCKET-AF с использованием ривароксабана и ARISTOTLE с использованием апиксабана. 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 с использованием дабигатрана этексилата 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 была необходимость 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 у больных с неклапанной ФП 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 по имеющимся фактам не представляется возможным.

В исследовании RE-LY сочетание дабигатрана с антиагрегантами (преимущественно монотерапией ацетилсалициловой кислотой) использовалось во время исследования у 27% больных; сочетание ацетилсалициловой кислоты и производным тииенопиридина (клопидогрелом) было возможным и к началу исследования применялось у 812 (4,5%) больных [44]. Согласно полученным данным, при сочетании и дабигатрана, и варфарина с одним антиагрегантом увеличивался риск крупных кровотечений; в наибольшей степени это происходило при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты 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 в сутки. По-видимому, эти данные можно рассматривать как свидетельство в пользу потенциальной возможности применения дабигатрана вместо антагонистов витамина К при необходимости тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования 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 в сутки, обеспечивая не меньшую, чем варфарин, степень защиты от кардиоэмболических осложнений,

казе от второго компонента комбинированного анти тромботического лечения и использовании моно-терапии ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом или антагонистами 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 аргументированно. Существуют также ситуации, когда из-за крайне высокого риска приходится отказываться от любого анти тромботического лечения.

Заключение

Для снижения риска осложнений, связанных с возникновением или прогрессированием тромбоза в коронарных артериях, у больных, перенесших острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию), на протяжении ближайшего 1 года рекомендуют использовать комбинированную анти тромботическую терапию. При этом в большинстве случаев речь идет о сочетании ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, тикагрелором или прасугрелом. Однако, если одновременно существует необходимость профилактики или лечения кардиоэмболических или иных тромбозомболических осложнений, 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. Продолжают уточняться целесообразность тройной анти тромботической терапии и связанные с ней особенности, а также возможность использования новых пероральных антикоагулянтов после недавно перенесенного острого коронарного синдрома.

Литература

- 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: 1190–1201.
- 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: 288–293.
- 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: 25–29.
- Fox Keith A.A., 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.
- 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: 369–378.
- 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: 3110–3117.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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): e637S–e668S.
- Keaton 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): e419S–e494S.
- 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.
- 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. Доступен на <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/04/01/CIR.0b013e318290826d.citation>.
- 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: e1–142.
- Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–2315.
- Anand S.S., Yusuf S. Oral Anticoagulants Therapy in Patients With Coronary Artery disease. A Meta-analysis. *JAMA.* 1999; 282: 2058–2067.
- 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: 241–250.
- 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: 519–526.
- van Es R.F., Jonker J.J.C., Verheugt 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: 109–113.
- Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 347: 969–974.
- Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS). Investigators Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389–396.
- Sørensen 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: 1967–1974.
- Hansen M.L., Sørensen 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: 1433–1441.
- 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: 1731–1738.
- Testa L., Zoccai G.B., Porto I. et al. Adjusted Indirect Meta-Analysis of Aspirin Plus Warfarin at International Normalized Ratios 2 to 3 Ver-

sus Aspirin Plus Clopidogrel After Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 1637–1642.

26. 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: 1903–1912.

27. Nikolsky E., Mehran 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: 831–838.

28. Schomig A., Sarafoff N., Seyfarth M. Triple antithrombotic management after stent implantation: when and how? *Heart.* 2009; 95: 1280–1285.

29. 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: 13–28.

30. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt 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; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).

31. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B. et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC.* 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.05.029

32. Sarafoff N., Martischknig 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.

33. White H.D., Gruber M., Feyzi J., et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoa-

gulant Control. Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 239–245.

34. 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): e44S–e88S.

35. 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: 404–411.

36. Linkins L.A., 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: 893–900.

37. 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: 2689–2696.

38. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo.

39. 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: 701–712.

40. 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: 29–38.

41. 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: 1139–1351.

42. 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: 883–891.

43. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al., for the ARI-STOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981–992.

44. Dans A.L., 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: 634–640.



На обложке – Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева

ми, посредством современных систем видеоконференцсвязи. В распоряжении специалистов самая своевременная ультразвуковая, электрокардиографическая аппаратура, восемь ангиографических и два электрофизиологических кабинета, два компьютерных (в том числе один скоростной), магнитно-резонансный и позитронно-эмиссионный томографы. Применение диагностической аппаратуры последнего поколения позволяет в течение нескольких часов изучить функциональные и анатомические особенности сердца и сосудов и выявить заболевания на самых ранних стадиях. Мощная лабораторная база позволяет выявить и оценить степень повреждения не только миокарда, но и печени, почек и других органов и тканей организма. Обследование и лечение могут быть проведены пациентам любого возраста, начиная с первых дней жизни.

По материалам: <http://www.bakulev.ru/about/>