

Татаринцева З. Г.¹, Космачева Е. Д.², Порханов В. А.¹

¹ – ГБУЗ «ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167,

² – ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПО ДАННЫМ ТОТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПО КРАСНОДАРСКОМУ КРАЮ

Ключевые слова: антитромбоцитарные препараты, геморрагические осложнения, оральные антикоагулянты, острый коронарный синдром, регистр, тромбоэмболические осложнения, фибрилляция предсердий

Ссылка для цитирования: Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Порханов В. А. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома в реальной клинической практике по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю. Кардиология. 2018;58(57):55–64

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ пациентов с впервые развившейся фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ОКС, ФР развития аритмии, оценка приверженности пациентов к оральной антикоагулянтной терапии (ОАТ) спустя 6–24 месяца после перенесенного эпизода ОКС по данным тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 13244 пациентов, поступивших в инфарктные отделения больниц всех без исключения населенных пунктов Краснодарского края и включенных в регистр ОКС по Краснодарскому краю с 20 ноября 2015 года по 20 января 2018 года. **Результаты.** В исследуемую группу ОКС с ФП включен 201 пациент, среди них мужчин 144 (71,642%), женщин 57 (28,358%). Средний возраст составил 68,08±9,60 лет (максимум – 85, минимум – 25 лет). Была оценена частота следующих исходов: госпитальная летальность, частота геморрагических, тромбоэмболических осложнений. Оценивалась эффективность прогностических шкал развития кровотечения CRUSADE и HAS BLED и целесообразность назначения продленной ОАТ пациентам с впервые развившимся приступом ФП на фоне ОКС после выписки из стационара. **Заключение.** Исходя из полученных результатов, основанных на данных тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю, можно сделать заключение: 1) пациенты с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС имеют сопоставимые с другими типами ФП демографические, анамнестические данные; 2) пациенты с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС имеют более тяжелое течение заболевания, что не влияет на госпитальную летальность, госпитальные осложнения и летальность спустя 6–24 месяца после выписки из стационара по поводу ОКС; 3) пациенты с впервые развившимся эпизодом ФП на фоне ОКС после выписки из стационара не имеют рецидивов аритмии, не имеют тромбоэмболических осложнений. Решение вопроса о длительности проведения ОАТ должно осуществляться после проведения многосуточного мониторинга ЭКГ.

Tatarintseva Z.G.¹, Kosmacheva E. D.², Porhanov V. A.¹

¹ – Regional Clinical Hospital #1 named after professor S. V. Ochapovsky, Ministry of health of Krasnodar territory, 1 May str., 167, Krasnodar, Russia 350086

² – Kuban State Medical University, Sedina str. 4, Krasnodar, Russia 350063

ANTICOAGULANT THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN REAL CLINICAL PRACTICE ACCORDING TO THE TOTAL REGISTER OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE KRASNODAR TERRITORY

Keywords: antiplatelet drugs, hemorrhagic complications, oral anticoagulants, acute coronary syndrome, register, thromboembolic complications, atrial fibrillation

For citation: Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E. D., Porhanov V. A.

Anticoagulant therapy in atrial fibrillation with acute coronary syndrome in real clinical practice according to the total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar Territory. Kardiologiya. 2018;58(57):55–64

SUMMARY

Objective: to analyze patients with first-time developing atrial fibrillation (AF), against acute coronary syndrome (ACS), risk factors for arrhythmia, assessment of patients' adherence to oral anticoagulant therapy 6–24 months after the ACS episode, according to the total ACS registry for the Krasnodar Territory. **Materials and methods:** A retrospective analysis of the case histories of 13,244 patients

admitted to the infarction departments of all settlements of the Krasnodar Territory without exception and included in the ACS registry for the Krasnodar Territory from November 20, 2015 to January 20, 2018. *Results:* The study group of ACS with AF included 201 patients, among them 144 men (71.642%), women 57 (28.358%). The average age was $68,084 \pm 9,606$ years, a maximum of 85 years, a minimum of 25 years. The frequency of the following outcomes was assessed: hospital mortality, frequency of hemorrhagic, thromboembolic complications. The effectiveness of prognostic scales of development of hemorrhage CRUSADE and HAS BLED was evaluated and the expediency of prescribing extended OAT to patients with the first developed AF attack against the background of ACS after discharge from the hospital. *Conclusions:* Based on the obtained results, based on the data of the total ACS register for the Krasnodar Territory, we can conclude: 1. Patients with a newly developed episode of AF on the background of ACS have demographic, anamnestic data comparable with other types of AF; 2. Patients with a newly developed AF episode on the background of ACS have a more severe course of the disease, which does not affect hospital mortality, hospital complications and lethality after 6–24 months after discharge from the hospital for ACS; 3. Patients with a newly developed episode of AF on the background of ACS after discharge from the hospital do not have arrhythmia recurrences, they do not have thromboembolic complications. The decision on the duration of oral anticoagulant therapy should be carried out after carrying out a multi-day monitoring of the ECG.

Фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется у 5–23% больных, госпитализированных по поводу ОКС [1–4], и чаще встречается в возрастной группе старше 75 лет [5]. При развитии ФП пациенты с ОКС характеризуются двукратным увеличением 30-дневной летальности в сравнении с пациентами с синусовым ритмом [6].

Наличие ФП у больного ОКС независимо от типа (с подъемом и без подъема сегмента ST) повышает вероятность ишемических и геморрагических событий и риск фатального исхода. ФП потенцирует ишемию миокарда, выраженность СН, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, в том числе ишемического инсульта, и ухудшает прогноз [7, 8]. И ОКС, и ФП требуют проведения активной антитромботической терапии. Современный стандарт лечения ОКС предусматривает применение сочетания антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты (АСК) с клопидогрелом или тикагрелом) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса), широко используются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [9–16]. Кроме того, при ИМ с подъемом ST (ИМпST) в ранние сроки заболевания показана тромболитическая терапия (ТАТ) [9, 12–14]. Пациенты с ФП и ОКС, в том числе подвергнутые ЧКВ, при наличии ряда клинических показаний также нуждаются в длительной терапии антикоагулянтными препаратами. У пациентов с ФП механизмы тромбообразования в левом предсердии (основное место образования кардиоэмболов) существенно отличаются от процесса формирования тромба над поврежденной атеросклеротической бляшкой в коронарных артериях при развитии ОКС. При наличии ОКС и ФП требуется одновременное предупреждение системных кардиоэмболических событий (включая ишемический инсульт), с одной стороны, и повторных атеротромботических эпизодов – с другой. В связи с тем, что больные с ОКС всегда имеют 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc за ССЗ, процент пациентов с ФП с общей суммой баллов 2 и более весьма значителен. Необходимо отметить, что при наличии ФП

и атеросклеротического заболевания сосудов (например, ОКС) риск ишемического инсульта увеличивается примерно в 1,6 раза у мужчин и 2,1 раза у женщин при ежегодной частоте 1,96 и 2,25% соответственно. Это может служить аргументом в пользу предпочтительности назначения антикоагулянта даже при отсутствии дополнительных сердечно-сосудистых ФР [17]. Длительная тройная антитромботическая терапия (ТАТ) доказала свои преимущества в профилактике тромботических и тромбоэмболических осложнений. Позволит ли такая комплексная антитромботическая терапия обеспечить дополнительную защиту или будет опасной в связи с увеличением риска кровотечений? Столь сложные клинические ситуации оговариваются в обновляющихся практических рекомендациях, но довольно часто приходится принимать решение, взвешивая преимущества и риски такой достаточно агрессивной антитромботической терапии. Существующая доказательная база в этом отношении полна противоречий: многие исследования указывают на значительное возрастание риска геморрагических осложнений при незначительном увеличении эффективности или отсутствии преимуществ такой комбинации. Так, например, данные некоторых клинических исследований (WOEST, PIONEER AF-PCI) свидетельствуют о том, что применение ТАТ связано с худшими исходами у пациентов с ФП после коронарного стентирования.

Все эти предпосылки явились причиной дополнительного анализа целесообразности применения ТАТ в условиях реальной клинической практики на основании данных тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 13244 пациентов, поступивших в инфарктные отделения всех без исключения населенных пунктов Краснодарского края и включенных в регистр ОКС по Краснодарскому краю с 20 ноября 2015 г. по 20 ноября 2017 г. В каждом стационаре Краснодарского края на каждого пациента,



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ¹

Эффидент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелом²
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелом²
- > Более высокая приверженность к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидроксид 5,49/10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика: пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда; без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных синдромах (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо разламывать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ/НС, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрескожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс A и B по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки не рекомендуются, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

Противопоказания. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологическое кровотечение, например, при пептической язве); пре-

ходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Особые указания. Тромбоцитопеническая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. Пациентов с пониженным артериальным давлением, тем, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентов с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время чрескожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиапидиридам в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Варфарин: с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6. Прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23 % снижал эффект гидроксипропиона-

- метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфавирензом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксинном и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций³. Не установлено.

Побочное действие.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов).

Кровотечения не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные ВЧК, требующие инотропных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы)), малые кровотечения по TIMI.

Кровотечения, связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI, малые кровотечения по классификации TIMI, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг.

Побочные реакции гемморрагического характера. Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто (>0.1% и <1%): кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов. Часто (>1% и <10%): гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%): носовое кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): кровоизлияние.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%): желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематокезия), заброшинное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): эритема. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто (>1% и <10%): гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%): гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%): ушиб; нечасто (>0.1% и <1%): подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры.

Побочные реакции негемморрагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%): анемия; редко (>0.01% и <0.1%): тромбоцитопения (содержание тромбоцитов <50 x 10⁹/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе.

Спонтанные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0.01% и <0.1%. Тромбоцитопеническая пурпура встречалась с частотой <0.01%.

Передозировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату (АДФ) и в следствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. АО «Сервье», Россия, www.servier.ru Номер регистрационного удостоверения:

Эффидент®
прасугрел таблетки



Рис. 1. Распределение пациентов из группы ОКС+ФП в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений при ФП (шкала CHA2DS2-VASc)

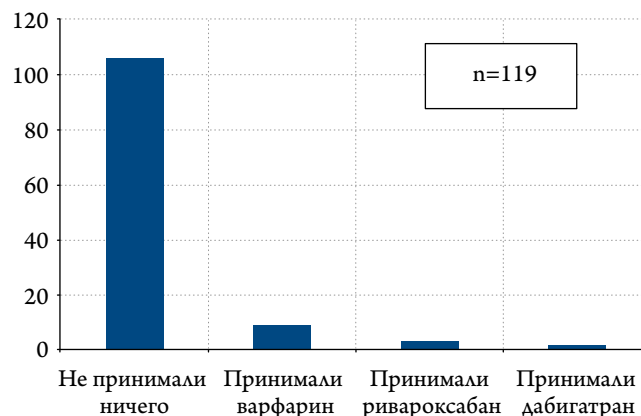


Рис. 2. Частота использования анти тромботических препаратов у пациентов из группы ОКС+ФП на амбулаторном этапе

поступившего с диагнозом ОКС, заводилась регистрационная электронная карта при помощи регистрационной электронной программы Parus.

Критерии включения. В каждом стационаре Краснодарского края в регистр должны были быть включены все последовательно госпитализированные больные с подо-

Таблица 1. Основные демографические, анамнестические и клинические показатели у больных из исследуемой и контрольной групп

Показатели	ОКС+ФП	ОКС+синусовый ритм	p
Демографические данные			
Возраст, лет	68,78±8,77	61,39±11,18	<0,0001*
Возраст женщин, лет	73,09±7,33	69,7±8,06	0,0883
Возраст мужчин, лет	67,26±8,77	64,3±12,06	0,0638
Мужчины, %	73,95%	74,17%	0,9691
ИМТ, кг/м ²	30,99±5,86	29,64±4,84	0,0533
ИМТ женщин, кг/м ²	33,41±7,14	31,41±5,27	0,2144
ИМТ мужчин, кг/м ²	30,15±6,14	28,79±5,19	0,1132
ИМТ при СД, кг/м ²	33,50±4,56	30,74±6,19	0,0763
ИМТ без СД, кг/м ²	30,17±5,59	29,31±4,48	0,2435
Анамнестические данные			
ИМ в анамнезе, %	54,20%	31,40%	0,0004*
ХСН, %	62,70%	44,20%	0,0045*
АГ, %	98,40%	82,90%	0,0001*
Курение, %	22,40%	30,90%	0,1387
ОНМК в анамнезе, %	28,50%	9,50%	0,0002*
СД, %	19,17%	22,69%	0,7874
ХБП, %	74,79%	28,00%	<0,0001*
СКФ, мл/мин/1,72 м ²	70,67±23,98	83,6±28,79	0,0002*
МФА, %	14,28%	5,83%	0,0307*
ХС, ммоль/л	6,33±9,25	5,09±1,32	0,1474
Клинические данные			
ОКСпST, %	54,62%	45,37%	0,1540
ОКСбпST, %	45,38%	58,33%	0,0463*
ЧСС, уд./мин	91,18±22,28	73,32±14,71	<0,0001*
САД, мм рт. ст.	143,28±31,25	137,32±28,65	0,1256
ОСН I и II ст. по Killip, %	72,27%	92,50%	0,0001*
ОСН III и IV ст. по Killip, %	27,73%	7,50%	0,0001

* – достоверно значимые различия; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОСН – острая СН.

Таблица 2. Исход заболевания

Исход заболевания	ОКС+ФП (n=102)	ОКС+СР (n=109)	p
Госпитальная летальность, %	14,286	3,7	0,0038*
Смерть в течение 6–24 месяцев, %	12,75	4,59	0,0340*
Ишемический инсульт в течение 6–24 месяцев, %	4,49	0	<0,0001*
ИМ в течение 6–24 месяцев, %	9,00	4,00	0,3000
Все кровотечения, %	30,33	0	<0,0001*
Жизнеугрожающие кровотечения ¹ , %	4,49	0	<0,0001*
Малые кровотечения ² , %	25,84	0	<0,0001*
Прогностические шкалы			
GRACE при ОКСбпST, баллы	129,31±30,82	114,20±37,39	0,0193*
CRUSADE, баллы	37,68±11,84	26,67±13,34	<0,000

** – достоверно значимые различия; ¹ – геморрагический мозговой инсульт, желудочно-кишечное кровотечение;

² – носовое, десневое, геморроидальное кровотечение, подкожные кровоизлияния.

зрением на один из типов ОКС на момент поступления в стационар:

- ОКС с подъемом ST (ОКСпST): симптомы, заставляющие заподозрить ОКС: ангинозная боль ≥ 20 мин, одышка, синкопе, остановка кровообращения и др.; изменения на ЭКГ: подъем сегмента ST ≥ 1 мм, по крайней мере, в 2 смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- ОКС без подъема ST (ОКСбпST): симптомы, заставляющие заподозрить ОКС – ангинозная боль в покое ≥ 20 мин, впервые возникшая стенокардия, как минимум III ФК, нарастание класса стенокардии до III ФК; отсутствие на ЭКГ признаков ОКСпST (может не быть никаких изменений на ЭКГ). Больной должен быть жив на момент госпитализации в стационар;
- возраст ≥ 18 лет.

Критерии невключения. Инфаркт миокарда, ставший осложнением ЧКВ или коронарного шунтирова-

ния (КШ); больной уже был включен в регистр ОКС по Краснодарскому краю; возраст до 18 лет.

Участие пациента в регистре никак не влияло на его ведение в стационаре и подходы к его лечению.

Из данной когорты пациентов у 1204 (9%) пациентов ОКС сопровождался ФП. Из регистра были взяты для анализа пациенты, последовательно поступившие в кардиологические отделения НИИ-ККБ № 1 им. проф. Очаповского г. Краснодара за период времени с 20 ноября 2015 г. по 20 ноября 2017 г. с диагнозом ОКС, сопровождавшегося одним из типов ФП (пароксизмальный, персистирующий или постоянный). Данная группа пациентов была обозначена, как группа ОКС+ФП, и составила 119 пациентов. Группа сравнения была выбрана при помощи генератора случайных чисел из пациентов, поступивших в НИИ-ККБ № 1 им. проф. Очаповского с ОКС и сохранным синусовым ритмом (СР) за период времени с 20 ноября 2015 г. по 20 ноября 2017 г., и составила 120 пациентов, что равноценно исследуемой группе

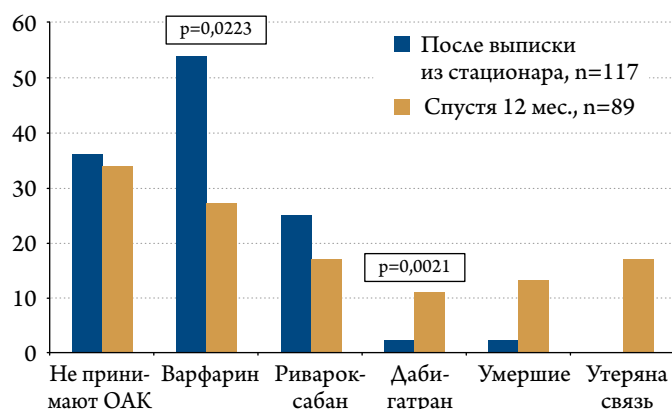


Рис. 3. Частота назначения анти тромботических препаратов при выписке из стационара, а также частота их использования через 12 мес. от развития ОКС



Рис. 4. Структура геморрагических осложнений в группе ОКС+ФП

Таблица 3. Демографические, анамнестические и клинические данные пациентов из группы ОКС+ФП без геморрагических осложнений и с таковыми

Показатель	Без геморрагических осложнений (n=60)	С геморрагическими осложнениями (n=27)	p
Возраст, лет	68,8±8,22	66,22±8,91	0,1905
Женский пол, %	21,67	18,52	0,7380
ИМТ, кг/м ²	31,08±5,63	32,06±5,78	0,4583
ОСН, класс по Killip	1,88±0,96	1,59±0,75	0,1685
Курение, %	58,33	55,55	0,8089
СД в анамнезе, %	28,33	18,51	0,3323
ОНМК в анамнезе, %	25,00	29,63	0,6517
HAS-BLED, баллы	2,2±1,02	1,67±0,88	0,0922
CRUSADE, баллы	38,16±11,89	35,92±11,72	>0,05
СКФ, мл/мин/1,72 м ²	71,42±26,79	74,07±21,42	0,6520
МФА, %	18,33	7,41	0,1898

ОСН – острая СН, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МФА – мультифокальный атеросклероз.

по числу участников. Группа сравнения была обозначена как ОКС+СР.

Оценивались эффективность, безопасность и приверженность пациентов к ТАТ.

Было проведено подисследование группы ОКС+ФП. Спустя 6–24 месяцев (в зависимости от срока включения в регистр) оценивались приверженность пациентов к ТАТ, ее эффективность и безопасность. Пациенты, с которыми получилось сохранить связь после эпизода ОКС и оставшиеся в живых на момент контрольного контакта (таковых оказалось 87 пациентов), были поделены на 2 группы: 1-я группа – это пациенты без геморрагических осложнений, которая включила в себя 60 человек, и 2-я группа – с геморрагическими осложнениями, включившая в себя 27 пациентов.

Оценка рисков проводилась с помощью рекомендованных к применению Европейским обществом кардиологов валидизированных шкал: CHA₂DS₂-VASc (риск тромбоемболических осложнений при ФП), GRACE (летальность госпитальная и в течение 6 месяцев при ОКС), HAS-BLED (риск кровотечений у пациен-

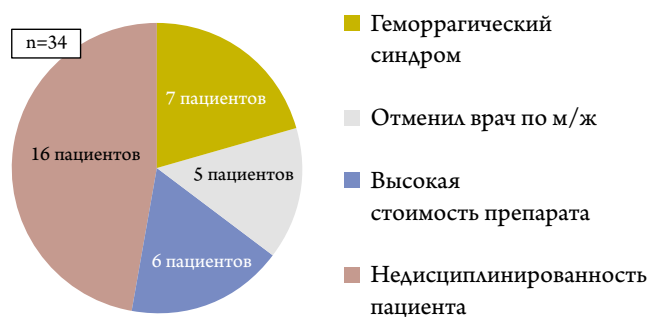


Рис. 5. Причины отмены антикоагулянтной терапии в отсроченном периоде после эпизода ОКС

тов с ФП в течение 1 года), CRUSADE (риск госпитальных кровотечений у пациентов с ОКСбпСТ). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-EPI.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ STATISTICA 10. Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратич-

Таблица 4. Антитромбоцитарная терапия, которую получают пациенты спустя 6-12 месяцев после эпизода ОКС

Антитромбоцитарная терапия	Без геморрагических осложнений (n=62)	С геморрагическими осложнениями (n=27)	p
Только АСК	11 (17,74%)	4 (14,81%)	0,7351
Только клопидогрел	0	1 (3,70%)	0,1313
Только ОАК	15 (24,19%)	10 (37,04%)	0,2183
АСК+клопидогрел	10 (16,13%)	3 (11,11%)	0,5392
АСК+ОАК	5 (8,06%)	3 (11,11%)	0,6448
ОАК+клопидогрел	9 (14,52%)	3 (11,11%)	0,6644
ТАТ	7 (11,29%)	2 (7,41%)	0,5782
Ничего	5 (8,06%)	1 (3,70%)	0,4527

ных отклонений ($M \pm s$). Для сравнения независимых групп по количественным признакам в зависимости от количества групп и вида распределения признака применялся параметрический метод – t -критерий Стьюдента. Достоверность различий между группами по качественным признакам оценивалась с помощью критерия соответствия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую группу ОКС+ФП включено 119 пациентов, среди них мужчин 88 (73,95%), женщин 31 (26,05%). Средний возраст составил $68,78 \pm 8,77$ лет, максимум – 85 лет, минимум – 47 лет.

В контрольную группу ОКС+СР было включено 120 пациентов, среди них мужчин 89 (74,17%), женщин 31 (26,83%). Средний возраст составил $61,39 \pm 11,18$ лет, максимум – 87 лет, минимум – 40 лет.

Основные анамнестические, демографические данные, а также клинические характеристики пациентов с ФП и без ФП представлены в таблице 1.

Доля пациентов с ФП, у которых количество баллов по шкале CHADS₂VASC было >1 , составила 74,79% (89 пациентов). Средний балл по шкале CHADS₂VASC у пациентов с ФП составил $2,89 \pm 1,86$. Результаты представлены на рисунке 1.

Частота использования антикоагулянтных препаратов у пациентов из группы ОКС+ФП на амбулаторном этапе (до поступления в стационар с эпизодом ОКС) представлена на рисунке 2.

Спустя 6 месяцев – 2 года (в зависимости от времени включения пациента в регистр) проведена оценка выживаемости, частоты развития геморрагических осложнений, сердечно-сосудистых событий и летальности. Из 119 пациентов из когорты ОКС+ФП с 17 пациентами потеряна связь, и оценить их самочувствие не представляется возможным. Из оставшихся 102 пациентов 13 (12,75%) пациентов умерли. У 4 (4,49%) пациентов из 89 оставшихся в живых из группы ОКС+ФП за период наблюдения случился ишемический инсульт, еще у 27 (30,33%) – эпизод любого кровотечения, из них у 4 (4,49%) пациентов случилось жизнеугрожающее кровотечение (геморрагический инсульт или массивное желудочно-кишечное кровотечение), а у 23 пациентов (25,84%) случились малые кровотечения (десневые, носовые, геморроидальные, подкожные кровоизлияния).

В группе пациентов ОКС+СР потеряна связь с 11 пациентами, умерли 5 (4,59%) пациентов, нарушения мозгового кровообращения и кровотечения зарегистрированы не были.

Высокие риски развития кровотечений (62% пациентов с ФП имели 3 и более баллов по шкале HAS-BLED, больший балл по шкале CRUSADE в группе ОКС+ФП в сравнении с группой ОКС+СР) и более преклонный возраст у пациентов из группы ОКС+ФП могут объяснить эти данные.

Частота развития ИМ в отдаленном периоде не отличалась и составила в группах с ФП 9% и без ФП 4% ($p=0,3$). Сведения об исходе заболевания у пациентов представлены в таблице 2.

После выписки из стационара пациентам из группы ОКС+СР была рекомендована двойная антитромботическая терапия (ДАТ): 34,48% пациентов была назначена АСК в комбинации с тикагрелором и 65,52% пациентов – АСК в комбинации с клопидогрелом.

После выписки из стационара пациентам из группы ОКС+ФП была рекомендована ТАТ (АСК + клопидогрел + антикоагулянт) в 48,04% случаях, в остальных случаях назначалась ДАТ (АСК + клопидогрел в 33,33%, АСК + оральные антикоагулянты (ОАК) в 5,88%, клопидогрел + ОАК в 12,74% случаев).

Частота назначения антитромботических препаратов при выписке из стационара, а также частота их использования через 6–24 месяца от развития ОКС у пациентов с ФП и количеством баллов по шкале CHADS₂VASC >1 представлена на рисунке 3. При анализе полученных данных выяснилось, что все пациенты, у которых случился ишемический инсульт, не принимали никакого антикоагулянтного препарата. В группе ОКС+ФП геморрагические осложнения случались у 27 пациентов.

Структура геморрагических осложнений представлена на рисунке 4.

Проведено подисследование группы ОКС+ФП с целью анализа приверженности к ТАТ, выявления ФР геморрагических и тромбоэмболических осложнений. Пациенты, с которыми получилось сохранить связь после эпизода ОКС и оставшиеся в живых на момент контрольного контакта (таковых оказалось 87 пациентов), были поделены на 2 группы: 1-я группа – это пациенты без геморрагических осложнений, которая включила в себя 60 человек, и 2-я группа – с геморрагическими осложнениями, включила в себя 27 пациентов. С целью выявления ФР развития геморрагического синдрома проведен анализ демографических, анамнестических и клинических данных в сравниваемых группах пациентов, однако достоверных различий выявлено не было (табл. 3).

Антитромбоцитарная терапия, которую пациенты получают спустя 6–12 месяцев после перенесенного эпизода ОКС, представлена в таблице 4.

Из 27 пациентов с развившимся геморрагическим синдромом 7 (25,93%) пациентов полностью отказались от антикоагулянтной терапии, у 19 (70,37%) пациентов была уменьшена антитромботическая терапия за счет удаления из схемы лечения 2-го антиагрегантного препарата (аспирина или клопидогрела) или замены варфарина на ривароксабан, и 1 (3,70%) пациент умер от геморрагического мозгового инсульта.

Причины отмены антикоагулянтной терапии представлены на рисунке 5.

Обсуждение

В большинстве случаев при наличии у пациентов ОКС с ФП в течение нескольких месяцев следует проводить ТАТ. Оптимально подобранная антитромботическая терапия способна снизить риск повторных атеротромботических эпизодов, обеспечить профилактику кардиоэмболических событий при минимальном риске кровотечений. С этой целью при назначении в составе ТАТ варфарина рекомендуется поддерживать МНО в целевом диапазоне 2,0–2,5. При выборе нового орального антикоагулянта (НОАК) они используются в минимально эффективных дозах. Оптимальным и единственно возможным в настоящее время выбором ДАТ в составе ТАТ является клопидогрел в комбинации с АСК в низких дозах (75–100 мг/сут). Не рекомендуется использовать в составе ТАТ тикагрелор и прасутрел.

Исходя из полученных нами данных в процессе исследования обращает на себя внимание тот факт, что доля пациентов из группы ОКС+ФП, у которых количество баллов по шкале CHADS2VASc было >1, составила 74,79% (89 пациентов). Средний балл по шкале CHADS2VASc у пациентов с ФП составил $2,89 \pm 1,86$. Соответственно риск тромбоэмболических осложнений у данной когорты высокий, что соответствует полученным отдаленным результатам, и в данной группе пациентов частота развития ишемического инсульта спустя 6–24 месяца от момента ОКС достоверно выше ($p < 0,0001$), чем у пациентов группы ОКС+СР.

Говоря об антитромботическом лечении пациентов с ФП в регистре, следует отметить, что очень мало пациентов (10,92%), которым был показан прием антикоагулянта, принимали какой-либо ОАК до развития ОКС. Низкая частота использования ОАК у пациентов с ОКС в реальной российской клинической практике была выявлена и в других исследованиях. Судя по полученным нами данным, частота назначения различных антикоагулянтных препаратов пациентам с ОКС и наличием сопутствующей ФП после выписки из стационара составила 69,75%,

остальным пациентам антикоагулянт не был назначен в связи с неизвестным состоянием желудочно-кишечного тракта, и данным пациентам в выписном эпикризе было рекомендовано спустя 4 недели от момента ОКС выполнение фиброгастродуоденоскопического исследования (ФГДС) с последующим определением объема антитромботической терапии. Спустя 6–24 месяца от момента развития ОКС частота назначения антикоагулянтных препаратов несколько снизилась и составила 61,80%, однако данное снижение явилось статистически незначимым. Но была отмечена тенденция к достоверно более частому назначению НОАК (в частности, дабигатрана) в противовес варфарину. Впрочем, точность этих данных, возможно, отчасти нивелируется малым числом наблюдений.

В группе ОКС+ФП достоверно ($p < 0,05$) выше была госпитальная летальность, смертность спустя 6–24 месяца после эпизода ОКС и частота геморрагических осложнений. Согласно литературным данным наиболее частым источником кровотечений при любой антитромботической терапии являются верхние отделы желудочно-кишечного тракта [18, 19]. Однако при анализе наших данных выявлено, что наиболее часто регистрировались подкожные кровоизлияния ($n=13$), 2-й по частоте локализацией были носовые или десневые кровотечения ($n=10$), реже регистрировались желудочно-кишечные кровотечения ($n=3$) и единожды случилось смертельное кровоизлияние в головной мозг. Группа больных, перенесших геморрагические осложнения, по полу и возрасту не отличалась от пациентов, переживших период наблюдения без кровотечений. Частота основных ФР ССЗ была сопоставима в обеих подгруппах.

По результатам оценки частоты использования антитромботических препаратов у пациентов с ОКС и ФП в регистре по Краснодарскому краю выявлено достоверно более частое назначение варфарина после выписки пациентов из стационара, что согласовывается с данными ранее завершенных исследований. Так, по результатам обсервационных исследований, варфарин назначался 30–50% больных с впервые выявленной ФП [20, 21].

В последние годы было предложено несколько шкал для стратификации риска геморрагических осложнений у больных, принимающих варфарин [22–25]. Основу их составляют такие общепризнанные ФР, как пожилой возраст, геморрагические осложнения в анамнезе, нарушение функции печени и почек, которые одновременно являются и ФР тромбоэмболий [26–29]. Однако существующие шкалы имеют свои ограничения и не всегда обладают высокой предсказательной значимостью [25, 29, 30].

¹ – Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX, 2012.

Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf

Обращает на себя внимание факт отсутствия значимых различий величин риска кровотечения, рассчитанного как по шкале CRUSADE, так и по шкале HAS-BLED в группах пациентов как с наличием геморрагических осложнений, так и без таковых. Этот факт говорит о целесообразности поиска альтернативных шкал риска развития геморрагических осложнений у данной категории пациентов.

Однозначного ответа на вопрос, какой из антиагрегантов – АСК или клопидогрел должен быть отменен в первую очередь в составе ТАТ при переходе на терапию антикоагулянтом и 1 антиагрегантом, нет. Основные консенсусные документы последних лет определяют, что большинство желудочно-кишечных кровотечений, возникших при совместном назначении АСК и клопидогрела, в том числе при проведении ТАТ, в большей степени связано с АСК [31, 32]. Кроме того, следует учитывать результаты открытого многоцентрового исследования WOEST [33], в котором у пациентов с ФП после ЧКВ в отличие от пациентов группы ТАТ комбинация клопидогрела и антикоагулянта оказалась равнозначной по эффективности и более безопасной в отношении частоты развития кровотечений. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании в реальной клинической практике.

Заключение

Анализ частоты использования антитромботических препаратов у пациентов с ОКС и ФП в регистре по Краснодарскому краю позволил выявить:

- 1) использование ОАК у пациентов с ФП до развития ОКС составило 10,92%, после выписки из стационара по поводу эпизода ОКС увеличение случаев назначения ОАК до 66,667%, однако назначаемость ТАТ составила 48,04% и пропорционально увеличению времени, прошедшему с момента ОКС, снижение числа случаев приема ОАК до 61,8%;
- 2) высокую частоту развития ишемического инсульта после отмены или при неназначении антикоагулянтного препарата;
- 3) частоту развития геморрагических осложнений на фоне ТАТ 30,33% и отсутствие геморрагических осложнений в группе ОКС+СР на ДАТ вне зависимости от компонентов ДАТ (АСК в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором);
- 4) неинформативность шкал CRUSADE и HAS-BLED в отношении прогнозирования рисков геморрагических осложнений в реальной клинической практике;
- 5) отсутствие статистически достоверных различий частоты развития геморрагических осложнений: а) между пациентами, которым при выписке был назначен ОАК, и теми, кому была назначена только ДАТ; б) между пациентами, которым были и не были назначены ОАК, сочетания ОАК с АСК и ОАК с ДАТ. Частота основных ФР ССЗ была сопоставима в подгруппах с геморрагическими осложнениями и без таковых.

Результаты проведенного анализа являются важными для понимания того, как проводится лечение пациентов с ОКС и ФП в существующих российских реалиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *American Heart Journal*. 2002;143 (3):519–27. DOI:10.1067/mhj.2002.120410
2. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101 (9):969–74. PMID:10704162
3. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Myocardial Infarction: The GUSTO-I Experience. This study was funded by grants from Genentech, South San Francisco, California; Bayer Corporation, New York, New York; CIBA-Corning, Medfield, Massachusetts; ICI Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware; and Sanofi Pharmaceuticals, Paris, France. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30 (2):406–13. DOI:10.1016/S0735-1097 (97) 00194-0
4. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J*. 2000;140 (6):878–85. PMID:11099991
5. Stenestrand U. Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation in Combination With Acute Myocardial Infarction Influences Long-Term Outcome: A Prospective Cohort Study From the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation*. 2005;112 (21):3225–31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552984
6. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehra RH et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94 (7):867–73. DOI:10.1136/hrt.2007.134486
7. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, Álvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, González-Hermosillo A et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *Journal of Cardiology*. 2015;66 (2):148–54. DOI:10.1016/j.jjcc.2014.11.001
8. Braga CG, Ramos V, Martins J, Arantes C, Abreu G, Vieira C et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2015;34 (6):403–10. DOI:10.1016/j.repc.2015.01.010
9. Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.А., Панченко Е.П., Староверов И.И. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым ИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6 (8 S1):415–500. [Ruda M. Ya., Golitsyn S. P., Gracianskiy N. A., Komarov A. L., Panchenko E. P., Staroverov I. I., i dr. Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bol'nyh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST EHKG. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2007;6 (8 S1):415–500.]

10. Authors/Task Force Members, Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28 (13):1598–660. DOI:10.1093/eurheartj/ehm161
11. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non – ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50 (7):e1–157. DOI:10.1016/j.jacc.2007.02.013
12. Authors/Task Force Members, Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2008;29 (23):2909–45. DOI:10.1093/eurheartj/ehn416
13. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110 (9):e82–292. PMID:15339869
14. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120 (22):2271–306. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192663
15. Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных с ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ. Часть 1. Кардиология. 2017;57 (8):80–100. [Working group on preparation of the text of recommendations Ruda M. Ya., Averkova O. V., Panchenko E. P., Yavelov I. S. Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without an elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Part 2. *Kardiologiya*. 2017;57 (9):83–96.]
16. Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных с ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ. Часть 2. Кардиология. 2017;57 (9):83–96. [Working group on preparation of the text of recommendations Ruda M. Ya., Averkova O. V., Panchenko E. P., Yavelov I. S. Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without an elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Part 1. *Kardiologiya*. 2017;57 (8):80–100.]
17. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W et al. Should Atrial Fibrillation Patients With 1 Additional Risk Factor of the CHA₂DS₂-VASc Score (Beyond Sex) Receive Oral Anticoagulation? *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65 (7):635–42. DOI:10.1016/j.jacc.2014.11.046
18. Andrea R. The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: Facts and questions: The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: Facts and questions. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2012;8 (4):207–14. DOI:10.3724/SP.J.1263.2011.00207
19. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (24):2261–73. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.101
20. Gorst-Rasmussen A, Lip GYH, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care: Rivaroxaban Effectiveness and Safety in Denmark. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25 (11):1236–44. DOI:10.1002/pds.4034
21. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin: A propensity score matched analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116 (11):975–86. DOI:10.1160/TH16-05-0403
22. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57 (2):173–80. DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.024
23. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58 (4):395–401. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.031
24. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. 2006;151 (3):713–9. DOI:10.1016/j.ahj.2005.04.017
25. Olesen JB, Lip GYH, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoj O, Andersson C et al. Bleeding risk in “real world” patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort: Prediction of bleeding in AF patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9 (8):1460–7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04378.x
26. Apostolakis S, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Comparison of the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;110 (11):1074–9. DOI:10.1160/TH13-07-0552
27. Marcucci M, Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Crijns HJGM, Iorio A. Stroke and Bleeding Risk Co-distribution in Real-world Patients with Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *The American Journal of Medicine*. 2014;127 (10):979–986. e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.05.003
28. Mennuni MG, Halperin JL, Bansil S, Schoos MM, Theodoropoulos KN, Meelu OA et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2015;116 (1):37–42. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.03.033
29. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33 (12):1500–10. DOI:10.1093/eurheartj/ehr488
30. Moreva OVM, Kropacheva ESK, Dobrovolsky ABD, Titaeva EVT, Panchenko EPP, Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia. Risk Factors of Recurrent Bleedings at Therapeutic International Normalized Ratio in Patients on Long-Term Warfarin Therapy. *Kardiologiya*. 2016;2_2016:40–6. DOI:10.18565/cardio.2016.2.40–46
31. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European Heart Journal*. 2016; ehv454. DOI:10.1093/eurheartj/ehv454
32. Faxon D, Eikelboom J, Berger P, Holmes D, Bhatt D, Moliterno D et al. Consensus Document: Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: A North-American perspective. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106 (10):571–84. DOI:10.1160/TH11-04-0262
33. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381 (9872):1107–15. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62177-1

Материал поступил в редакцию 22/04/2018