

В.В. КАШТАЛАП, д.м.н., **О.Л. БАРБАРАШ**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово,
Кемеровский государственный медицинский университет

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

(ПО МАТЕРИАЛАМ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ 2017 г.)

В обзорной статье на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества и результатов клинических и регистровых исследований, озвученных на Европейском конгрессе кардиологов в 2017 г., освещены сложные вопросы, возникающие при назначении антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе с сопутствующей фибрилляцией предсердий; описаны перспективные стратегии управления риском ишемических и геморрагических событий; обозначены результаты исследований, оценивающих эффективность и безопасность перевода пациентов с острым коронарным синдромом с «новых» дезагрегантов на клопидогрел.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, клопидогрел.

V.V. KASHTALAP, MD, O.L. BARBARASH, Corresponding Member of RAS, MD, Prof.

Scientific and Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Kemerovo State Medical University
ACTUAL PROBLEMS OF ANTITROMBOTIC THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROME

(FOLLOWING THE MATERIAL PRESENTED AT THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY CONGRESS 2017)

The review article on the basis of recommendations of the European Society of Cardiology and results of clinical and register studies reported at the European Society of Cardiology Congress 2017 discussed difficult issues arising in prescription of anti-thrombotic therapy to patients with acute coronary syndrome, as well as with the concomitant atrial fibrillation; perspective strategies of ischemic and hemorrhagic events risk management are described; results of studies evaluating effectiveness and safety of acute coronary syndrome patients transfer from new antithrombotic agents to clopidogrel are provided.

Keywords: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, antithrombotic therapy, clopidogrel.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе острые коронарные синдромы (ОКС), продолжают оставаться основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в Российской Федерации [1]. В России ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых случаев ОКС, включая более 120 тыс. подтвержденных инфарктов миокарда (ИМ) [2]. Большая часть социально-экономических затрат на данную нозологию связана с высокой частотой повторных госпитализаций и смертностью в отдаленном периоде [3].

Многочисленные клинические исследования и регистры демонстрируют важность этой глобальной проблемы [4–7]. Анализируя отдаленную выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) по результатам регистрового исследования, включившего более 380 тыс. пациентов Великобритании, выживших в течение первых 30 дней заболевания, авторы пришли к выводу о том, что у пациентов, перенесших первый и повторный ИМ, риск семилетней смерти был в 2–3 раза выше, соответственно, по сравнению с общей популяцией лиц того же возраста [8]. Кроме того, было доказано, что один из семи мужчин и одна из шести женщин, переживших свой первый ИМ, в течение 7 лет переносят второй.

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС постулируют необходимость назначения агрессивной схемы вторичной профилактики повторных ишемических событий – двойной дезагрегантной терапии (ДАТ) в течение 12 месяцев после ОКС, состоящей из ацетилсалициловой кислоты и второго дезагреганта (преимущественно тикагрелора, прасугрела или клопидогрела при невозможности назначения двух первых) [9].

Результаты клинических исследований показали, что строгое следование клиническим руководствам у пациентов с ОКС сопровождается снижением частоты повторных ишемических событий, госпитализации и смертности [10]. В последние годы в условиях реальной клинической практики стационаров, занимающихся лечением ОКС в нашей стране, заметны серьезные улучшения в назначении прогноз-ориентированной терапии пациентам с ОКС, что было отмечено в независимых регистровых исследованиях [11]. В то же время наблюдательные регистровые исследования отмечают, что пациенты с ОКС высокого сердечно-сосудистого риска (пожилого возраста, с наличием фибрилляции предсердий, сахарного диабета), как правило, оставляются без второго компонента ДАТ как на

госпитальном этапе, так и на раннем этапе амбулаторного наблюдения [12], что не может не сказаться на их ближайшем и отдаленном прогнозе.

Еще больше проблем выявляется на амбулаторном этапе ведения пациентов в отдаленном периоде наблюдения после ОКС, что связано с недостаточной приверженностью пациентов к выполнению рекомендаций врача, особенно в отношении ДАТ, что было отмечено в исследовании Седых Д.Ю. и соавт. [13]. Кроме того, в исследовании Толпыгиной С.Н. и соавт. выявлено, что доля пациентов, строго принимающих ДАТ в течение 12 месяцев после ОКС, остается не более 38% [14]. Одной из причин отсутствия должной приверженности в отношении приема ДАТ на амбулаторном этапе может быть развитие у ряда пациентов геморрагических осложнений или побочных эффектов на фоне приема «новых» дезагрегантов, в частности тикагрелора. Речь идет об одышке, не связанной с бронхообструктивным синдромом, которая, по результатам исследования PEGASUS-TIMI 54, может встречаться у 18,9% пациентов при приеме тикагрелора в дозировке 90 мг два раза в день [15].

Безусловно, нельзя не упомянуть так называемый социальный аспект проблемы низкой приверженности. Не секрет, что многие пациенты не могут в течение 12 месяцев обеспечить приобретение «новых» дезагрегантов. При этом оригинальный клопидогрел (Плавикс®), наряду с большим клиническим опытом применения, имеет более доступную стоимость терапии для пациентов. Вопрос цены терапии обсуждается как одна из причин «переключения» (switching) с одних дезагрегантов на другие в некоторых американских исследованиях [16].

В связи с объективными трудностями в удержании некоторых пациентов на ДАТ в составе ацетилсалициловой кислоты и «новых» дезагрегантов возникает необходимость в переключении пациента на клопидогрел. Ранее вопрос о схеме перевода с одного дезагреганта на другой был описан только при переключении пациента с клопидогрела на тикагрелор путем назначения нагрузочной дозировки тикагрелора 180 мг с последующим приемом по 90 мг два раза в день, поскольку такая схема была использована и изучена в исследовании PLATO [17]. Других данных многоцентровых клинических исследований по этому вопросу до последнего времени не было.

Регистровые исследования показали, что распространенность переключения с «нового» дезагреганта на клопидогрел встречалась у 3,2–11,5% пациентов с ОКС уже во время пребывания в стационаре либо при выписке [18–21]. Другие наблюдательные исследования также показали, что переключение на клопидогрел достаточно распространено в клинической практике – до 13,6% [22]. Эффективность и безопасность переключения пациентов с «новых» дезагрегантов на клопидогрел также изучены в вышеуказанных регистровых исследованиях. Общие ограничения для этих исследований следующие: они не были рандомизированными и не ставили целью выявить различия в частоте ишемических/геморрагических событий при «переключении»; причина переключения могла быть самой разнообразной и вполне могла повлиять на

исход заболевания; переключение проводилось с использованием произвольных протоколов (с нагрузочной дозой клопидогрела или без нее); периоды наблюдения чаще всего не достигали 12 месяцев; сравнение фармакодинамики разных дезагрегантов осуществлялось на крайне малой выборке пациентов и не имело статистической значимости.

Большинство этих исследований не показали увеличения ишемических событий или кровотечений у пациентов после «переключения» с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел [23, 24], однако по результатам анализа регистра SCOPE исследователи сообщали о возможном увеличении риска возникновения кардиоваскулярных событий (ишемических событий + кровотечений) (Отношение шансов (ОШ) 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,1–18,2, $p = 0,04$), преимущественно за счет повышения частоты ИМ при краткосрочном наблюдении (42 дня после выписки из стационара) в группе с переключением на клопидогрел [25].

Результаты клинических исследований показали, что строгое следование клиническим рекомендациям у пациентов с ОКС сопровождается снижением частоты повторных ишемических событий, госпитализации и смертности

С целью устранения вышеуказанных ограничений было проведено одноцентровое рандомизированное исследование TOPIC [26]. У пациентов ($n = 646$) с ОКС и ЧКВ стентами с лекарственным покрытием (у 91% пациентов) через 1 месяц наблюдения проводилось рандомизированное (1:1) «переключение» с «новых» дезагрегантов (43% пациентов исходно принимали тикагрелор, 57% – прасугрел) на клопидогрел. Через 12 месяцев оценивались исходы в отношении ишемических событий и кровотечений. В данном исследовании переключение осуществлялось с помощью однократного приема фиксированной комбинации клопидогрела 75 мг и ацетилсалициловой кислоты 75 мг. В последующем пациенты, рандомизированные в группу «переключения», принимали такую комбинацию один раз в сутки до достижения 12 месяцев наблюдения. Другая группа больных продолжала прием «новых» дезагрегантов вместе с ацетилсалициловой кислотой. В течение 12 месяцев последующего наблюдения было определено, что переключение с новых ингибиторов P2Y₁₂ на клопидогрел превосходит стратегию пролонгирования приема ДАТ в составе «новых» дезагрегантов за счет снижения риска кровотечений [частота всех кровотечений у пациентов с «переключением» составила 9,3% против 23,5% у пациента с приемом «новых» дезагрегантов ($p < 0,01$)], без повышения риска ишемических событий [9,3% в группе с переключением, 11,5% в группе с пролонгированием приема «новых» дезагрегантов ($p = 0,36$)]. Безусловно, это исследование имеет вполне понятные ограничения, обусловленные как объемом выборки, так и тем, что проводилось оно в

одном клиническом центре и использовало собственную схему «переключения».

Еще одно рандомизированное открытое клиническое исследование (TROPICAL-ACS) с целью оценки эффективности и безопасности переключения ДАТ с прасугрела на клопидогрел под контролем тестирования функции тромбоцитов было проведено в 33 клинических центрах Европы. В исследование были включены пациенты с подтвержденным ОКС, успешным ЧКВ и запланированной ДАТ в течение 12 месяцев наблюдения ($n = 2610$). Рандомизация (1:1) осуществлялась в контрольную группу прасугрела (12 месяцев ДАТ) и в группу «управляемого снижения интенсивности терапии» (1 неделя приема прасугрела, затем 1 неделя приема клопидогрела с тестированием функции тромбоцитов на 14 сутки и по его результатам – с решением вопроса о продолжении терапии клопидогрелом или его заменой на прасугрел). Первичными конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и кровотечение 2-й степени тяжести по шкале BARC. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 месяцев. Результаты исследования показали, что конечная точка была выявлена у 95 (7%) пациентов в группе «управляемого снижения интенсивности терапии» и у 118 (9%) пациентов контрольной группы ($p = 0,12$ для критерия superiority и 0,0004 для критерия non-inferiority). В группе управляемого снижения интенсивности терапии не зарегистрировано повышения частоты ИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смерти. Частота кровотечений степени тяжести 2 по шкале BARC также не отличалась в группах (5 и 6%). Эти данные позволили авторам сделать вывод, что стратегия управляемого снижения интенсивности дезагрегантной терапии может быть альтернативным подходом ведения пациентов с ОКС и ЧКВ для повышения приверженности к терапии без повышения риска ишемических событий и с тенденцией к снижению риска геморрагических исходов [27]. Вероятно, особо востребованными результаты этого исследования могут быть у пациентов с высоким риском кровотечений или с вынужденным отказом от приема «новых» дезагрегантов.

Следует отметить, что клопидогрел имеет более низкий риск кровотечений, чем тикагрелор и прасугрел, и может обсуждаться в качестве препарата для ДАТ в течение 12 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечений

В связи с актуальной необходимостью регламентировать то, что происходит в повседневной жизни достаточно часто, Европейское кардиологическое общество в августе 2017 г. принимает специальный документ под названием «2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS», специально посвященный «проблемным» вопросам ДАТ. Один из этих вопросов – «переключение» пациента с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел.

В текущей версии рекомендаций описано, что для этого необходимо дождаться 24 ч после последнего приема тикагрелора или прасугрела и назначить пациенту нагрузочную дозировку клопидогрела (600 мг), назначая затем поддерживающую дозировку клопидогрела 75 мг согласно инструкции к препарату [28]. Обращает на себя внимание, что европейские эксперты предлагают «переключение» через максимальную нагрузочную дозировку клопидогрела, вероятно, для того, чтобы добиться эффективности такого перевода с одного дезагреганта на другой у большинства пациентов.

Еще одной из причин настороженности врачей и пациентов при назначении и приеме ДАТ является неправильная оценка риска развития кровотечений. Известно, что применение ДАТ может повышать риск развития геморрагических осложнений у пациентов с ОКС до 7% [6]. При этом развитие больших кровотечений с постгеморрагической анемией даже в случае своевременной компенсации с помощью гемотрансфузий может повышать риск госпитальной летальности до 11% по сравнению с больными с ОКС без геморрагических осложнений [29]. Механизмы такого влияния геморрагических осложнений на госпитальную летальность при ОКС активно дискутируются и могут быть обусловлены ухудшением системной гемодинамики на фоне кровотечения, необходимостью отмены дезагрегантов и антикоагулянтов, что провоцирует рецидив коронарной недостаточности, активацию системного воспалительного ответа на фоне гемотрансфузии и резорбции компонентов излившейся в ткани крови [30].

Для оценки риска кровотечений у пациентов с различными типами ОКС можно использовать ряд шкал (CRUSADE, ACTION), не являющихся, однако, общепринятыми [31] и потому в практической деятельности врача в России применяемыми достаточно редко. Определение риска развития кровотечений у пациентов с ОКС необходимо для применения различных подходов к профилактике геморрагических осложнений. Так, при наличии у пациентов критериев высокого риска желудочно-кишечных кровотечений (кровотечения такой локализации в анамнезе, возраста пациента старше 65 лет, длительного приема препаратов нестероидного противовоспалительного ряда, стероидов, злоупотребления алкоголем) необходимо назначение ингибиторов протонной помпы с целью профилактики геморрагий в течение всего периода приема ДАТ [9]. Следует отметить, что клопидогрел имеет более низкий риск кровотечений, чем тикагрелор и прасугрел, и может обсуждаться в качестве препарата для ДАТ в течение 12 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечений [32].

Еще одним подходом к минимизации риска кровотечений является уменьшение времени применения ДАТ с 12 до 3–6 месяцев приема после ОКС [9] вне зависимости от типа стента, а также снижение дозировок, применяемых в стационаре антикоагулянтов (гепаринов, бивалирудина, фондапаринукса). Обязательное применение радиального доступа при ОКС для проведения экстренной коронарографии, что постулируется новыми реко-

мендациями по ведению больных с ОКС с подъемом сегмента ST [9], эффективность и безопасность которого была показана в исследовании RIVAL, также позволяет снизить риск кровотечений [33].

Рациональный выбор врачом антитромботических препаратов и продолжительность терапии особо важны у пациентов с ОКС и неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), когда возникает необходимость сочетания ДАТ с непрямыми антикоагулянтами. В связи с этим особую актуальность приобретает адекватная оценка риска кровотечений у таких пациентов, что в случае ФП несколько облегчает задачу практикующего врача, поскольку шкала HAS-BLED является общепринятой и не вызывает проблем при практическом использовании. По данным регистровых исследований распространенность ФП у пациентов с ОКС составляет от 6 до 21% [34]. В исследовании Kravev S. и соавт. [35] было выявлено, что частота ИБС у пациентов, поступающих в стационары с разными типами ФП, достигает 34%, при этом в 21% случаев они нуждаются в последующем проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ).

***Рациональный выбор врачом
антитромботических препаратов
и продолжительность терапии особо важны
у пациентов с ОКС и неклапанной фибрилляцией
предсердий, когда возникает необходимость
сочетания ДАТ с непрямыми антикоагулянтами***

Определено, что развитие ФП у пациента с ОКС в 5 раз повышает риск госпитальной летальности по сравнению с больными ОКС без ФП [36].

По данным крупного регистрового исследования Bang C.N. и соавт. [37], выполненного на основании данных Датского регистра ОКС, выявление ФП как осложнения ОКС сопровождалось в течение 3,5 лет наблюдения повышением частоты смерти, фатальных и нефатальных ИМ/ишемических инсультов. Так, показатель смертности от всех причин у пациентов с ФП составил 173,9 на 1000 пациенто-лет против 69,4 у больных без ФП. По данным исследования HORIZONS-AMI [38], у пациентов с ФП, развившейся как осложнение ОКС, частота повторных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев наблюдения в 1,8 раза превышала таковую у пациентов без ФП. Это, безусловно, обуславливает необходимость применения так называемой «тройной» антитромботической терапии, которая включает не прямые антикоагулянты, ацетилсалициловую кислоту и второй дезагрегант. Улучшение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца и ФП, принимающих ацетилсалициловую кислоту и варфарин в течение нескольких лет наблюдения, по сравнению с пациентами на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой или варфарином показано в клиническом исследовании WARIS-2 [39]. По результатам наблюдательного исследования Danish Registry [40], меньшая частота ишемических событий после инфаркта миокарда на фоне ФП выявлена в группах пациентов,

принимающих «тройную» антитромботическую терапию и терапию варфарином с одним из дезагрегантов (20,1% и 19,4%), по сравнению с пациентами на фоне приема одного антитромбоцитарного препарата (38%). Однако в группе пациентов с «тройной» терапией была выявлена максимальная частота фатальных и нефатальных кровотечений (14,2%). Результаты регистрового исследования EHRA Survey 2014 [41] также подтвердили, что врачи назначают различные схемы «тройной» антитромботической терапии разной продолжительности по своему усмотрению.

С целью стандартизации подходов к назначению «тройной» антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП в течение 12 месяцев было проведено исследование WOEST [29]. Следует отметить, что его результаты экспертным научным сообществом были признаны неудавшимися. Было показано, что в группе пациентов, принимающих варфарин, клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту, по сравнению с больными, принимающими варфарин и клопидогрел, выявилось значимое повышение числа повторных ишемических событий в течение 12 месяцев наблюдения (17,7% и 11,3%, соответственно, $p = 0,025$), а также значительное повышение общего числа кровотечений (44,9 и 19,5% соответственно, $p < 0,001$). Анализ результатов клинического исследования WOEST определил дальнейшую позицию экспертов кардиологического сообщества Европы, обозначившую необходимость максимального уменьшения сроков приема соответственно «тройной» антитромботической терапии для профилактики повторных ишемических событий от одного до 6 месяцев в зависимости от риска кровотечений у пациентов с ОКС и ФП, оцененного по шкале HAS-BLED [42], что нашло свое отражение в последующих рекомендациях по ведению больных с ОКС и ФП.

Первый шаг предполагает индивидуальную оценку риска инсульта у пациента с ОКС и неклапанной ФП с помощью шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. В случае если пациент набирает один балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, его индивидуальный риск развития ишемического инсульта оценивается как промежуточный, если он набирает два и более баллов – риск оценивается как высокий. Второй шаг предусматривает оценку риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Риск может быть низким, если пациент набирает от нуля до двух баллов, либо высоким (от трех и более баллов). Следующим, третьим шагом оценивается конкретная клиническая ситуация: наличие у пациента с неклапанной ФП стабильной ишемической болезни сердца или ОКС, а также необходимости в проведении ЧКВ. Четвертый, завершающий шаг предусматривает подбор препаратов для антитромботической терапии и продолжения непосредственно трехкомпонентной ее части.

Пациенты с неклапанной ФП и ОКС с высоким риском ишемического инсульта и низким риском кровотечений должны получать трехкомпонентную терапию (ацетилсалициловую кислоту в дозе до 100 мг + клопидогрел 75 мг + не прямой антикоагулянт) в течение 6 месяцев; затем до 12 месяцев назначается комбинация непрямого орально-

го антикоагулянта и ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела; затем пожизненно пациент оставляется на непрямых оральных антикоагулянтах. В случае наличия у пациента с неклапанной ФП и ОКС высокого риска ишемического инсульта и высокого риска кровотечений продолжительность трехкомпонентной комбинации сокращается до одного месяца (4 недели). Если пациент с неклапанной ФП и ОКС по шкале CHA₂DS₂-VASc имеет один балл и характеризуется низким риском кровотечений, то «тройная» схема назначается на 6 месяцев, двойная – до 12 месяцев и непрямой оральный антикоагулянт – пожизненно. В случае же наличия у обозначенного пациента высокого риска кровотечений, оцененного по шкале HAS-BLED, продолжительность трехкомпонентной терапии сокращается до 4 недель, при этом на усмотрение врача остается назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе от 75 до 100 мг. Таким образом, врач может предпочесть у таких пациентов с самого начала двухкомпонентную антитромботическую терапию.

Еще больше вариантов ведения больных с ОКС и ФП сформировалось среди практикующих кардиологов после появления результатов рандомизированных клинических исследований, показавших преимущества новых оральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана) над варфарином по безопасности и ряда препаратов – по эффективности в профилактике ишемического инсульта (дабигатрана в дозировке 150 мг дважды в день) у пациентов с неклапанной ФП [43].

Доказано, что в качестве непрямого антикоагулянта для лечения пациентов с необходимостью в приеме «тройной» антитромботической терапии могут быть выбраны не только варфарин (с условием, что междуна-

родное нормализованное отношение (МНО) в пределах 2,0–2,5 будет находится более 70% времени терапии), но и новые не прямые оральные антикоагулянты в низких дозах (дабигатран 110 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг 1 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут). Такая позиция рекомендаций в отношении расширения показаний для новых не прямых оральных антикоагулянтов (НОАК) в условиях отсутствия результатов крупных рандомизированных или регистровых исследований вполне понятна. Результаты всех ранее проведенных рандомизированных исследований с участием НОАК показали большую, чем у варфарина, безопасность в отношении развития жизнеугрожающих кровотечений (геморрагического инсульта, в частности). Использование клопидогрела в качестве второго дезагреганта в схеме «тройной» антитромботической терапии с доказательных позиций не вызывает сомнений [39]. Возможности «новых» дезагрегантов (тикагрелор и прасугрел) для лечения пациентов с ОКС и ФП в составе «тройной» антитромботической терапии позитивно оценены в ряде недавних клинических исследований, однако эта позиция пока не нашла отражения в клинических рекомендациях [44, 45].

В перспективе достаточно большое число пациентов с ОКС и ФП сможет получать в составе «двойной» или «тройной» антитромботической терапии «новые» дезагреганты. Однако при этом, несомненно, у ряда больных будет появляться необходимость «переключения» с одного дезагреганта на другой, в частности на клопидогрел. Вполне возможно, что результаты исследований с «переключением» (TOPIC, TROPICAL-ACS) без нагрузочной дозы клопидогрела будут востребованы и для этой категории пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*, 2008, 80(8): 11–16.
2. Здравоохранение в России. 2015: статистический сборник. М.: Росстат, 2015. 174 с.
3. Оганов Р.Г. Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 4: 4–9.
4. Sanfeliu-Gimeno G, Peiro S, Ferreros I, Perez-Vicente R, Librero J, Catala-Lopez F, Ortiz F, Tortosa-Nacher V. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information system in Valencia, Spain. *Journal of managed care pharmacy (JMCP)*, 2013, 3(19): 247–257.
5. Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS, Moreyra AE, Kostis JB for the MIDAS14 Study group. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*, 2010, 3: 581–589.
6. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jepsson A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, Jernberg T, Hemingway H. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and in the UK. *Lancet*, 2014, 383: 1305–1312.
7. Shah NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), 1999–2012. *Journal of American Heart Association*, 2015, 4: 1–12.
8. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MG. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*, 2012, 5: 532–540.
9. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2017, 00: 1–66 doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
10. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим рекомендациям при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2016, 2: 75–82.
11. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2016, 56(4): 16–24.
12. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Печерина Т.Б., Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Космачёва Е.Д., Круберг Л.К., Позднякова О.А., Горшково Н.Г., Марков В.А., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Горбунов В.В., Тагаркина Л.С., Калинкина Т.В., Зайцева О.Д., Лукьянов С.А., Тагирова Д.Р., Провоторов В.М., Грацианский Н.А. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2»). *Кардиология*, 2013, 53(1): 14–22.
13. Седых Д.Ю., Горбунова Е.В., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*, 2017, 11(2): 98–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108>.
14. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9(5): 494–499.
15. Bonaca MP, Bhatt D, Cohen M, Steg PG, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Ophuis TO, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in

ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСК ПАЦИЕНТОВ^{1,2}



Плавикс® – антиагрегант, который может применяться при различных подходах к лечению ОКС^{3,5}

Плавикс® – защита пациентов после инфаркта миокарда от повторных сердечно-сосудистых катастроф^{3,5}

Коплавикс® – двойная антиагрегантная терапия пациентов с ОКС в одной таблетке⁶

Плавикс® / Коплавикс®

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST после выполнения ЧКВ [Mehta SR et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527-533] и у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST, получавших стандартную терапию и тромболитик [Sabatine M et al. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89]. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П N015542/01; дата обновления: 15.08.2017. 3. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом: без подъёма сегмента ST (неустойчивая стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. 4. 2017 ESC Guidelines for the management of AMI-STEMI. Электронный ресурс: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>, дата доступа 20.09.2017. 5. 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267-315. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163; дата обновления: 07.06.2017.



ПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрела гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. В 1 таблетке содержится действующее вещество: клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75,0 мг) и вспомогательные вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (неустойчивая стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с АСК); с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика (в комбинации с АСК). Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать прямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность, острое кровотечение, например кровотечение из литейной явы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Не рекомендуется приём клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Лечащий врач, исходя из важности приёма препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить приём препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приёма пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приёма нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приёмом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приёмом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. Фибрилляция предсердий: клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг в комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать приём ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг в сутки). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистерам по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N015542/01. Дата обновления: 15.08.2017. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

КОПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (неустойчивая стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать прямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность, острое кровотечение, например кровотечение из литейной явы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приёма пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): приём препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки, а при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. При остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 10 блистерам вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛП-000163. Дата обновления: 07.06.2017. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

- patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015 May 7, 372(19): 1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857. Epub 2015 Mar 14.
16. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, Baker BA, Messenger JC, Cohen DJ, Wang TY, TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*, 2017 Jan, 183: 62-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.10.006. Epub 2016 Oct 15.
 17. Pollack CV Jr, Davoudi F, Diercks DB, Becker RC, James SK, Lim ST, Schulte PJ, Spinar J, Steg PG, Storey RF, Himmelmann A, Wallentin L, Cannon CP, PLATO Investigators. Relative efficacy and safety of ticagrelor vs clopidogrel as a function of time to invasive management in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the PLATO trial. *Clin Cardiol*, 2017 Jun, 40(6): 390-398. doi: 10.1002/clc.22733. Epub 2017 Jun 9.
 18. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, Schmitt J, Goldstein P, MULTIPRAC study investigators. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel—the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 220-229.
 19. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Devereux S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, Angelidis C, Petousis S, Stakos D, Parisisis H, Vavouranakis M, Davlouros P, Goudevenos J, Stefanadis C. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J*, 2014, 167: 68-76.
 20. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, Abrignani MG, Lupi A, Rakar S, Gulizia MM, Bovenzi FM, De Servi S, EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015 4: 441-452.
 21. Bagai A, Wang Y, Wang TY, Curtis JP, Gurm HS, Shah B, Cheema AN, Peterson ED, Saucedo JF, Granger CB, Roe MT, Bhatt DL, McNamara RL, Alexander KP. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 585-593.
 22. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Effron MB, Cohen DJ, Goodman SG, Anstrom KJ, Gupta A, Messenger JC, Wang TY. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 499-508.
 23. Biscaglia S, Campo G, Pavarini R, Tebaldi M, Tumscitz C, Ferrari R. Occurrence, causes, and outcomes after switching from ticagrelor to clopidogrel in a real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*, 2016, 27: 484-487.
 24. Wang X, Xi S, Liu J, Qin L, Jing J, Yin T, Chen Y. Switching between ticagrelor and clopidogrel in patients who underwent percutaneous coronary intervention: insight into contemporary practice in Chinese patients. *Eur Heart J Suppl*, 2016 May, 18(Suppl F): F19-F26. doi: 10.1093/eurheartj/suw034. Epub 2016 May 24.
 25. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, Marchese A, De Servi S, Berti S, Bolognese L. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *Euro Intervention*, 2017 Jul 20, 13(4): 459-466. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00092.
 26. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017 May 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
 27. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S, TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017 Aug 25. pii: S0140-6736(17)32155-4. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
 28. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2017, 0: 1-48.
 29. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, 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, 381(9872): 1107-1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12) 62177-1.
 30. Subherwal S, Bach R G, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2009, 119: 1873-1882.
 31. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, García-Acuña J M, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol*, 2014 Nov 26, 6(11): 1140-1148.
 32. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 2028-2033.
 33. Mehta SR et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2490-2499.
 34. Schmitt J et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1038-1045.
 35. Kravev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggrefe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE*, 2011, 6(9): e24964. doi: 10.1371/journal.pone.0024964.
 36. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, 2014, 11: 639-654. doi: 10.1038/nrcardio.2014.118.
 37. Bang CN, Gislason GH, Greve AM, Bang C A, et al. New-Onset Atrial Fibrillation is Associated With Cardiovascular Events Leading to Death in a First Time Myocardial Infarction Population of 89 703 Patients With Long-Term Follow-Up: A Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e000382. doi: 10.1161/JAHA.113.000382.
 38. Rene AG, Gêneroux P, Ezekowitz M, et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am. J. Cardiol.*, 2014, 113: 236-242.
 39. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969-974.
 40. Lamberts M et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *Circulation*, 2012. 126. 1185-1193.
 41. Potpara TS, Lane DA, Lip GYH. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace*, 2015, 17(4): 507-508.
 42. Lip G et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *European Heart Journal*, 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu298.
 43. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-51.
 44. Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, Ellis SG, Kimura T, Lip GY, Steg PG, Ten Berg JM, Manassie J, Kreuzer J, Blatchford J, Massaro JM, Brueckmann M, Ferreiros Ripoll E, Oldgren J, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etexilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin Cardiol*, 2016 Oct, 39(10): 555-564. doi: 10.1002/clc.22572. Epub 2016 Aug 26.
 45. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Jain P, Lip GY, Cohen M, Peterson ED, Fox KA. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation*, 2017 Jan 24, 135(4): 323-333. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: *Circulation*. 2017 Mar 21, 135(12): e789.