

Клопидогрел в составе двойной дезагрегантной терапии при ОКС:

ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР В СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В.В. КАШТАЛАП^{1,2}, О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Информация об авторах:

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(3842)64-31-53, e-mail: v_kash@mail.ru
Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: +7(3842)64-33-08, e-mail: olb61@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества и результатов клинических и регистровых исследований освещены сложные вопросы, возникающие при назначении антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, в т. ч. с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП); описаны перспективные стратегии управления риском ишемических и геморрагических событий. Также представлен клинический случай пациента с острым коронарным синдромом и ФП, иллюстрирующий объективную сложность корректного подбора антитромботической терапии у таких больных.

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

Для цитирования: Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Клопидогрел в составе двойной дезагрегантной терапии при ОКС: обоснованный выбор в сложных клинических ситуациях. *Медицинский совет*. 2019; 5: 20-29. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-20-29>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clopidogrel as a part of double disaggregant therapy in ACS:

A REASONABLE CHOICE IN COMPLEX CLINICAL SITUATIONS

Vasily V. KASH TALAP^{1,2}, Olga L. BARBARASH^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»: 6, Sosnoviy bulvar, Kemerovo, 650002, Russia

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» the Ministry of Health of the Russian Federation: 22a, Voroshilova st., Kemerovo, 650029, Russia

Author credentials:

Kashtalap Vasily Vasilievich – M.D., Ph.D., the Head of the Laboratory for Pathophysiology of Multivessel and Polyvascular Disease, the Department of Polyvascular and Multivessel Disease, the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»; Associate Professor at the Cardiology and

Cardiovascular Surgery Department, the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: e-mail: v_kash@mail.ru
Barbarash Olga Leonidovna – M.D., Ph.D., Professor, associate member of Russian Academy of Sciences, Director of the

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»; the Chairman of the Cardiology and Cardiovascular Surgery Department, the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: e-mail: olb61@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Based on the recommendations of the European Heart Society and the results of clinical and register studies, the article highlights the complex issues that arise when prescribing antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome, including with concomitant atrial fibrillation (AF); the promising strategies for managing the risk of ischemic and hemorrhagic events are described. Also a clinical case of a patient with acute coronary syndrome and AF is presented, illustrating the objective complexity of correct selection of antiplatelet therapy in such patients.

Keyword: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, antithrombotic therapy, clopidogrel

For citing: Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Clopidogrel as a part of double disaggregant therapy in ACS: a reasonable choice in complex clinical situations. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 20-29. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-20-29>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Острый коронарный синдром (ОКС) остается важной проблемой современной кардиологии. Именно с этим заболеванием, особенно при наличии осложнений и коморбидности, связаны высокие показатели госпитальной летальности и отдаленной сердечно-сосудистой смертности в нашей стране и других развитых странах [1].

В широкоую клиническую практику внедрены инвазивные подходы, доказавшие свою эффективность в лечении ОКС в ранние сроки заболевания, а также методы вторичной профилактики после перенесенного острого сосудистого события [2, 3]. При этом определяющим фактором успешного ведения больного после инфаркта миокарда (ИМ) является комплаентность (приверженность лечению) – согласие пациента следовать всем рекомендациям лечащего врача, включая прием медикаментозных препаратов в течение всей жизни после установления диагноза ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Это особенно важно с позиции необходимости приема двойной дезагрегантной терапии в течение как минимум 12 мес. после любого типа ОКС, что крайне актуально у пациентов с коморбидной патологией, которая может повышать риск развития повторных ишемических событий [5].

Современные клинические рекомендации придают антитромбоцитарному компоненту комплексной медикаментозной реабилитации пациента с ОКС особое значение с позиции профилактики повторных сердечно-сосудистых событий [6]. Показания для двойной антитромбоцитарной терапии (назначение ацетилсалициловой кислоты и второго дезагреганта) с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий определены у лиц высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относят пациентов после перенесенного ИМ независимо от факта проведения и способа реваскуляризации, а также перенесших плановую чрескожную реваскуляризацию с имплантацией стента [7]. Основой для определения срока двойной антитромбоцитарной терапии – 1 год для пациентов с ОКС – явились результаты крупного исследования CURE. Гипотеза этого исследования строилась на представлении о том, что высокий риск смертельного исхода у пациентов с перенесенным ИМ сохраняется на протяжении 1 года после перенесенного сердечно-сосудистого события [8]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CURE (12 562 пациента) было первым крупным исследованием, в котором продемонстрированы преимущества двойной антитромбоцитарной терапии в составе ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела продолжительностью до 1 года перед монотерапией ацетилсалициловой кислотой при ОКС без подъема сегмента ST, – была доказана дополнительная эффективность по снижению

риска сердечно-сосудистой смерти (на 2%) без статистически значимого увеличения частоты жизнеугрожающих геморрагических осложнений [9]. Последующее исследование двойной дезагрегантной терапии с клопидогрелом CREDO (2116 пациентов) подтвердило эффективность такой стратегии и для пациентов с ОКС, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [10].

Несмотря на убедительные результаты клинических исследований, показавших эффективность клопидогрела в качестве второго компонента двойной дезагрегантной терапии, согласно современным рекомендациям, у пациентов с ОКС любого типа предпочтение в назначении второго антитромбоцитарного препарата необходимо отдавать «новым» препаратам – прасугрелу и тикагрелору [11–13]. Более того, в настоящее время активно дискутируется возможность продления приема двойной антиагрегантной терапии более 1 года после ОКС на основании результатов исследования PEGASUS-TIMI 54 [14]. Аргументом в пользу такой точки зрения являются данные о том, что высокая вероятность развития повторного ИМ не заканчивается промежутком в 1 год после перенесенного эпизода ОКС. Примерно 40% повторных ИМ возникают в период через 2–5 лет после первого [15]. Можно утверждать, что для определенной категории пациентов продление двойной антитромбоцитарной терапии более 12 мес. позволит значительно снизить риск ишемических событий, в т. ч. фатальных [16].

Однако в реальной клинической практике часть пациентов не готовы принимать двойную антитромбоцитарную терапию даже на протяжении 1 года после ОКС. Отечественные и зарубежные регистровые исследования больных с ОКС констатируют наличие проблемы в виде раннего отказа пациентов от приема жизненно важной терапии антиагрегантными препаратами, что влечет за собой повышение частоты повторных ИМ [15, 17]. Так, по данным недавно проведенного регистра ОКС РЕКОРД-3, через 6 мес. после перенесенного ОКС только 58% пациентов сохраняют прием двойной антитромбоцитарной терапии, а к исходу 12 мес. наблюдения – лишь 45% больных [18]. Результаты исследования С.Н. Толпыгиной и соавт. (2013) свидетельствуют о том, что в течение 12 мес. принимали двойную антитромбоцитарную терапию лишь 38% пациентов, нуждавшихся в ней, при этом отказ от терапии сопровождался доказанным влиянием на риск развития повторных сердечно-сосудистых осложнений [19].

Результаты других исследований показали, что досрочное прекращение приема двойной антиагрегантной терапии значимо повышает риск развития тромботических осложнений в течение первых лет после вмешательства, в первую очередь за счет тромбоза стента [20]. По данным исследования S. Schulz et al. [21], частота

ранних тромбозов имплантированных стентов с лекарственным покрытием на фоне отмены двойной антитромбоцитарной терапии может достигать 0,8% в год, а медиана временного интервала от необоснованной отмены терапии до развития верифицированного тромбоза стента составляет 9 дней. Результаты регистровых исследований о значимом ухудшении раннего и отдаленного прогноза больных с ОКС в случае отказа пациентов от назначенной терапии подтверждаются данными крупных мета-анализов клинических исследований и эпидемиологических наблюдений [22–25].

Причины ранней отмены врачом у пациента с ОКС двойной антитромбоцитарной терапии весьма разнообразны – это могут быть побочные эффекты лечения, необходимость проведения хирургического экстренного и срочного лечения, высокий риск геморрагических событий и, конечно, стоимость лечения [26]. При этом инициатором отмены компонентов двойной терапии может быть как врач, так и сам пациент. Однако особенно часто врач сталкивается с проблемой правильного назначения состава и продолжительности дезагрегантной терапии при развитии такого осложнения ОКС, как фибрилляция предсердий (ФП). У таких пациентов приверженность двойной дезагрегантной терапии, по данным ряда регистров, минимальна из-за высокого риска геморрагических осложнений [5], что требует от практического врача знания рекомендаций и клинической настороженности в отношении кровотечений. По данным регистровых исследований, распространенность ФП у пациентов с ОКС составляет от 6 до 21% [27]. В исследовании S. Kravev et al. [28] 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 ЧКВ или коронарного шунтирования (КШ). Показано, что при развитии ФП у пациентов с ОКС отмечается двукратное увеличение 30-дневной летальности в сравнении с таковой у пациентов с синусовым ритмом. Причем при ранее существовавшей ФП это увеличение составляло 28%, а при остро возникшей – 27%. У 30% пациентов с ФП имеет место внутрисердечный тромбоз, чаще тромбоз ушка левого предсердия. Это создает предпосылки к высокому риску тромбоэмболических осложнений у больных с разными формами ИБС после ЧКВ. Определено, что развитие ФП у пациента с ОКС в 5 раз повышает риск госпитальной летальности по сравнению с таковым у больных с ОКС без ФП [29].

По данным крупного регистрового исследования C.N. Bang et al. [30], выполненного на основании данных Датского регистра ОКС, выявление ФП как осложнения ОКС сопровождалось в течение 3,5 года 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 [31], у пациентов с ФП, развившейся как осложнение ОКС, частота повторных сердечно-сосудистых событий в течение 36 мес. наблюдения в 1,8 раза превышала таковую у пациентов без ФП.

Все вышесказанное обуславливает необходимость применения так называемой тройной антитромботической терапии у таких пациентов, которая включает пероральные антикоагулянты, ацетилсалициловую кислоту и второй дезагрегант. Улучшение выживаемости пациентов с ИБС 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 [32]. По результатам наблюдательного исследования Danish Registry [33], меньшая частота ишемических событий после ИМ 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 антитромбоцитарной терапией была выявлена максимальная частота фатальных и нефатальных кровотечений (14,2%). Результаты регистрового исследования EHRA Survey (2014) [34] 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 мес. было проведено исследование WOEST [35]. В исследование включались больные, применяющие оральные антикоагулянты в связи с ФП или наличием механического клапанного протеза, которым выполняли ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Больных распределяли в группы двухкомпонентной терапии (антикоагулянт и клопидогрел; $n = 284$) и трехкомпонентной терапии (антикоагулянт, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота по 80 мг/сут; $n = 289$). После имплантации голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием прием исследуемых препаратов продолжали в течение 1 мес. и 1 года соответственно. Следует отметить, что его результаты экспертным научным сообществом были признаны провальными. Было показано, что в группе пациентов, принимавших варфарин, клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту, по сравнению с больными, принимавшими варфарин и клопидогрел, выявлены значимое повышение числа повторных ишемических событий в течение 12 мес. наблюдения (17,7% и 11,3% соответственно, $p = 0,025$), а также катастрофическое 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 собственно тройной антитромботической терапии для профилактики повторных ишемических событий от 1 до 6 мес. в зависимости от риска кровотечений у пациентов с ОКС и ФП, оцененного по шкале HAS-BLED [36], что нашло свое отражение в последующих рекомендациях по ведению больных с ОКС и ФП.

Пациенты с неклапанной ФП и ОКС с высоким риском ишемического инсульта и низким риском кровотечений

должны получать трехкомпонентную терапию (ацетилсалициловая кислота в дозе до 100 мг + клопидогрел 75 мг + оральный антикоагулянт) в течение 6 мес.; затем до 12 мес. назначается комбинация непрямого орального антикоагулянта и ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела; затем пожизненно пациент принимает не прямые оральные антикоагулянты. В случае наличия у пациента с неклапанной ФП и ОКС высокого риска ишемического инсульта и высокого риска кровотечений ($HAS-BLED \geq 3$) продолжительность трехкомпонентной комбинации сокращается до 1 мес. (4 нед.). Если пациент с неклапанной ФП и ОКС характеризуется низким риском кровотечений ($HAS-BLED < 3$), то тройная схема назначается на 6 мес., двойная – до 12 мес. Причем при выборе между двумя дезагрегантами предпочтение отдается клопидогрелу, препарату более эффективному и безопасному по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. В дальнейшем больной должен принимать только оральные антикоагулянты неопределенно долго.

Альтернативный указанному подход был использован в клиническом исследовании RE-DUAL PCI [37]. В этом исследовании у пациентов с ФП, подвергшихся ЧКВ, сравнивалась безопасность классической тройной анти тромботической терапии и двойной на основе второго дезагреганта и дабигатрана в двух дозировках – 150 и 110 мг 2 р/сут. Было показано, что подход так называемой двойной терапии с первых суток после вмешательства значительно безопаснее в плане развития больших кровотечений и не менее эффективен в отношении развития ишемических событий.

В настоящее время такой подход регламентирован у пациентов с наличием ФП, подвергшихся ЧКВ, и с высоким риском кровотечений ($HAS-BLED \geq 3$) [38]. Обозначается и то, что в качестве непрямого антикоагулянта для лечения пациентов с необходимостью в приеме тройной анти тромботической терапии могут быть выбраны не только варфарин (с условием, что международное нормализованное отношение (МНО) в пределах 2,0–2,5 будет находиться более 70% времени терапии), но и новые оральные антикоагулянты (НОАК) в сниженных дозировках, показавших свою эффективность для профилактики эмболических осложнений (для дабигатрана этой дозировкой является 110 мг 2 р/сут) [37], для ривароксабана может обсуждаться дозировка 15 мг 1 р/сут). Такая позиция рекомендаций в отношении расширения показаний для 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). С этих позиций использование клопидогрела в качестве второго дезагреганта в схеме тройной анти тромботической терапии с доказательных позиций не вызывает сомнений [39]. Возможности новых дезагрегантов (тикагрелор и прасугрел) для лечения пациентов с ОКС и ФП в составе тройной анти тромботической терапии достаточно оптимистично оценены в ряде недавних клинических

исследований, однако эта позиция пока не нашла отражения в клинических рекомендациях [37, 40], поскольку есть обоснованные опасения относительно повышения риска кровотечений. Это означает, что комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела с антикоагулянтом является комбинацией выбора в такой непростой для врача клинической ситуации, как сочетание ОКС и ФП [41].

В связи с этим появление исследований, демонстрирующих важность длительной агрессивной вторичной профилактики ишемических событий и смерти, ставит как перед врачами, так и перед пациентами проблему повышения приверженности выполнению рекомендаций как инструмента снижения высоких показателей смертности жителей России. Только неукоснительное следование установкам имеющихся рекомендаций обеспечит пациенту оптимальную защиту от повторного ИМ и ишемического инсульта.

Приведенный ниже клинический пример иллюстрирует абсолютную необходимость большего объема разъяснительной информации о строгом соблюдении всех врачебных рекомендаций для пациента, впервые поступившего в стационар с клиникой ИМ и развитием в постинфарктном периоде наблюдения такого осложнения, как ФП.

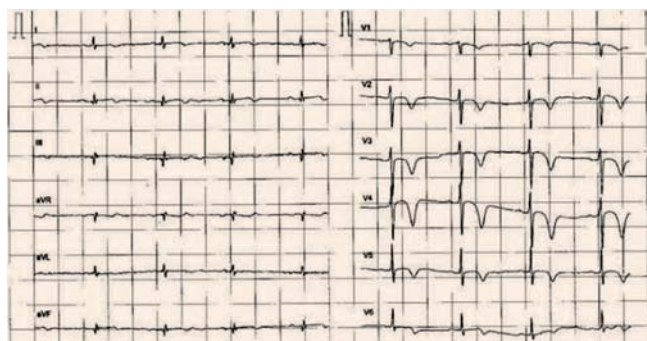
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П. В. Б., 67 лет, житель г. Кемерово, нормостенического телосложения (индекс массы тела – 24 кг/м²), по роду деятельности – охранник в учебном заведении, обратился впервые за медицинской помощью в связи с жалобами на типичную ангинозную боль в грудной клетке длительностью до 15 мин 07.12.2017 г. По скорой медицинской помощи (СМП) был доставлен в 09:50 в Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер (КОККД).

Из анамнеза заболевания известно, что с 2014 г. он страдает артериальной гипертензией (повышение артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст.). Максимальные цифры АД, зарегистрированные самостоятельно, – 150/100 мм рт. ст. АД пациент постоянно не контролировал и терапию не получал. За врачебной помощью не обращался. Наличие ранее перенесенного ИМ, ишемического инсульта, клинику стенокардии, сердечную недостаточность, нарушения ритма отрицал. Имеет длительный стаж активного курения, индекс курящего человека – 30 пачка/лет. Из хронических заболеваний отмечает наличие мочекаменной болезни с 2001 г., хронического пиелонефрита, панкреатита, некалькулезного холецистита. В поликлинике не наблюдался. По сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность не отягощена. Алкоголь пациент не употреблял.

За 3 дня до настоящего обращения пациент отметил появление впервые в жизни сжимающей боли за грудиной в покое, без видимой причины, продолжительностью до 2 ч, которая купировалась спонтанно. За медицинской помощью не обратился, полагая, что это проявления обострения остеохондроза. В последующие дни загрудинные боли возникали при обычной физической нагрузке: умеренной ходьбе, при разгрузке товаров на работе. Продолжительность болей составляла до 5–7 мин, купировались спонтанно.

- **Рисунок 1.** ЭКГ пациента с ОКС при первичном обращении
 ● **Figure 1.** ECG of a patient with ACS during primary visit

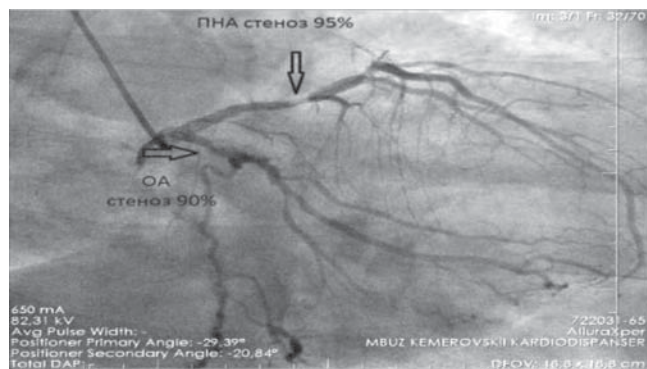


В день госпитализации вызвал бригаду СМП. По записи ЭКГ выявлены синусовый ритм с частотой 77 уд./мин, глубокие отрицательные зубцы Т по передней стенке левого желудочка, заподозрено течение ИМ без подъема сегмента ST (рис. 1). На этапе СМП оказана первая медицинская помощь (аспирин 500 мг, гепарин внутривенно болюсно 5000 ЕД, морфин внутривенно для обезболивания и инфузия нитроглицерина для коррекции артериальной гипертензии). С учетом территориальной доступности регионального сосудистого центра принято решение о транспортировке пациента для госпитализации и проведения экстренной коронароангиографии (КАГ).

При осмотре в приемном отделении КОКВД состояние пациента было расценено как средней степени тяжести, обусловлено ОКС, сознание ясное. АД на правом плече сидя – 110/60 мм рт. ст., частота сокращений сердца – 80/мин, частота дыхания – 17/мин, сатурация кислорода – 95%. По ЭКГ сохранялась прежняя картина. По результатам биохимического анализа крови выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 948 ЕД/л, МВ фракция КФК – до 149 ЕД/л, значения тропонина Т – 0,73 нг/мл.

По данным эхокардиографии при поступлении в стационар выявлены снижение фракции выброса левого желудочка до 37%, гипокинезия по передней стенке левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии – 34 мм рт. ст., конечный диастолический размер (КДР) – 6,8 см, конечный систолический размер (КСР) –

- **Рисунок 2.** Коронарограмма левой коронарной артерии при поступлении пациента
 ● **Figure 2.** Left coronary artery coronogram on patient admission



5,4 см, конечный диастолический объем (КДО) – 239 мл, конечный систолический объем (КСО) – 141 мл, размер левого предсердия – 5,2 см.

Лабораторные обследования: гемоглобин – 130 г/л, эритроциты – $5,7 \times 10^{12}$, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$, тромбоциты – 300×10^9 , глюкоза крови – 5,0 ммоль/л, креатинин – 99 мкмоль/л, Алт – 32 Е/л, калий – 4,5 ммоль/л, билирубин общий – 15,0 ммоль/л, общий холестерин – 6,7 ммоль/л. АЧТВ – 47 с, МНО – 1,2.

Больной госпитализирован с основным диагнозом: ИБС. ИМ без подъема ST от 04.12.2017 г., передний распространенный, высокий боковой, неосложненный. Killip I. Ранняя постинфарктная стенокардия.

Фоновый диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4 (очень высокий).

Сопутствующая патология: Мочекаменная болезнь. Камень правой почки. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Хронический панкреатит, ремиссия. Дискинезия желчевыводящих путей. Хронический некалькулезный холецистит, ремиссия.

Пациент с ОКСбпST оценен по шкале GRACE как пациент высокого риска (>140 баллов) и незамедлительно из приемного отделения направлен в рентгенооперационную для проведения экстренной КАГ и определения дальнейшей тактики в отношении реваскуляризации миокарда. Заключение КАГ: множественное поражение коронарных артерий, включая окклюзию правой коронарной артерии (ПКА) и субтотальные стенозы передней нисходящей и огибающей артерий (ПНА, ОА).

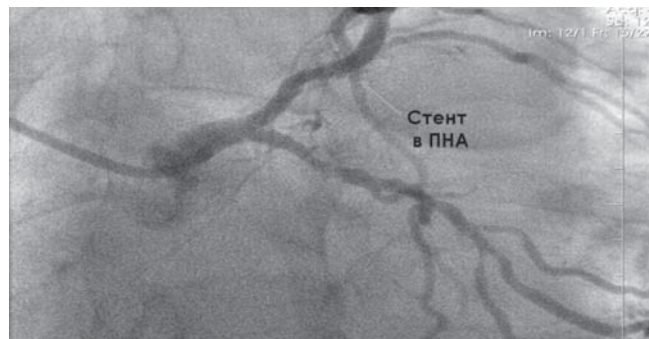
Пациент был осмотрен представителями Heart Team (кардиохирургом, рентгенэндоваскулярным хирургом, кардиологом, анестезиологом). Рекомендовано выполнить аортокоронарное шунтирование (АКШ) в срочном порядке в течение ближайших 5–7 дней госпитализации для обеспечения оптимальной полной реваскуляризации миокарда (рис. 2, 3). Второй компонент двойной антиагрегантной терапии был назначен с учетом высокого риска рецидива ОКС. В качестве такового был определен тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг сразу после принятия решения о ведении пациента и затем в поддерживающей – 90 мг 2 р/сут. Планировали отменить тикагрелор за 3 дня до операции АКШ. АКШ планировалось выполнить в условиях

- **Рисунок 3.** Коронарограмма правой коронарной артерии при поступлении пациента
 ● **Figure 3.** Right coronary artery coronogram on patient admission



● **Рисунок 4.** Результат экстренного стентирования передней нисходящей артерии

● **Figure 4.** Result of emergency stenting of the anterior descending artery



искусственного кровообращения, без отмены ацетилсалициловой кислоты.

После проведения КАГ пациент находился в блоке интенсивной терапии в течение 24 ч, затем переведен в общую палату. Пациент получал следующую медикаментозную терапию: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 р/сут, тикагрелор 90 мг 2 р/сут, карведилол 25 мг 2 р/сут, аторвастатин 80 мг 1 р/сут, эналаприл 5 мг 2 р/сут, эпленон 25 мг 1 р/сут, эноксапарин 80 мг подкожно 2 р/сут до проведения реваскуляризации.

Ангинозные боли в отделении не рецидивировали, явления сердечной недостаточности и нарушения ритма не регистрировались. На 4-й день пребывания пациента в отделении неотложной кардиологии больной вновь отметил загрудинные боли в покое длительностью до 15 мин. При записи ЭКГ по сравнению с исходной записью зарегистрирован синусовый ритм с частотой 100 уд./мин. Элевация сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V2-3 с реципрокной депрессией ST в отведениях V5-6, D, S2, глубже зубцы T в V 4-6.

Пациент экстренно направлен в рентгенооперационную. С учетом клинической картины рецидива переднего ИМ, отрицательной динамики по ЭКГ проведено ЧКВ (ангиопластика со стентированием покрытым стентом ПНА, которая была расценена как инфарктзависимая) (рис. 4).

После проведения коронарного вмешательства пациент получал прежнюю терапию, ангинозные боли не рецидивировали, регистрировалась стабильная гемодинамика. В связи со стабилизацией клинического состояния больной был выписан на амбулаторный этап наблюдения 13.12.2015 г. из отделения неотложной кардиологии с рекомендациями проведения в ближайший месяц планового стентирования ОА и рассмотрения возможности вмешательства на хронической окклюзии ПКА. Пациенту также рекомендовано продолжить прием ранее назначенных препаратов и обратиться к районному кардиологу для последующего диспансерного наблюдения и маршрутизации.

Несмотря на наличие постинфарктной дисфункции миокарда и рецидивирующей ишемии, течение ИМ после экстренного коронарного вмешательства было у пациента относительно благоприятным, ему была назначена двойная дезагрегантная терапия в составе ацетилсалици-

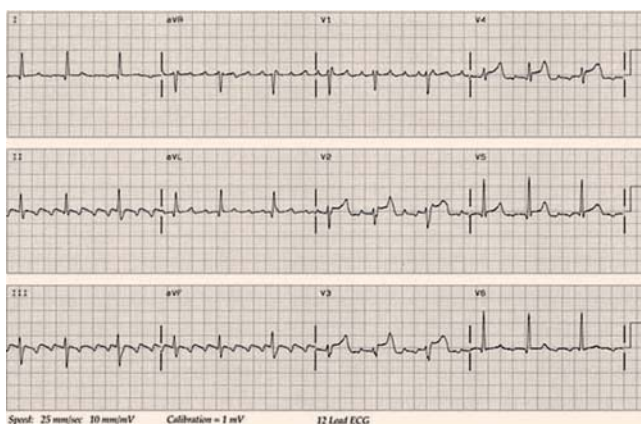
ловой кислоты 75 мг и тикагрелора 90 мг 2 р/сут, что является стандартом ведения пациентов с ОКС и высоким риском повторных ишемических событий. Однако сразу после выписки из стационара пациент, не обращаясь за консультацией к амбулаторному кардиологу, отменил назначенную терапию тикагрелором (как выяснилось потом, по финансовым причинам).

Закономерно на фоне полной отмены антитромботической терапии 15.12.2017 г. у пациента вновь появились интенсивные боли в грудной клетке в покое длительностью более 30 мин. Не получив эффекта от принятого нитроглицерина, больной немедленно вызвал бригаду СМП. На ЭКГ зарегистрированы субэпикардальное повреждение передней стенки левого желудочка и ритм ФП (рис. 5). Больной был экстренно госпитализирован в КОККД, получив при поступлении нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг с учетом наличия ФП как осложнения рецидива ОКС. Клинические признаки, изменения по ЭКГ и лабораторные данные (МВ фракция КФК – 873 Ед/л) не оставляли сомнений в наличии у больного рецидива ИМ вследствие острого тромбоза стента ПНА на фоне отказа от двойной дезагрегантной терапии.

При осмотре в приемном отделении состояние больного тяжелое, обусловленное ОКС с подъемом сегмента ST вследствие вероятного тромбоза стента ПНА. Сознание пациента ясное, АД – 115/85 мм рт. ст., частота сокращений сердца – 120 уд./мин, тоны неритмичные, сатурация – 90%. Больной экстренно направлен в рентгенооперационную для проведения КАГ, выявлен острый тромбоз стента ПНА. Выполнена повторная ангиопластика со стентированием ПНА «in stent» стентом с лекарственным покрытием (рис. 6, 7). Также было выполнено стентирование ОА и хронически окклюзированной ПКА двумя стентами с лекарственным покрытием. Таким образом, пациенту была проведена полная эндоваскулярная реваскуляризация стентами с лекарственным покрытием, что потребовало ужесточения режима антитромботической терапии и дополнительного разъяснения пациенту и его родственникам опасности самостоятельного отказа от назначенной терапии.

● **Рисунок 5.** ЭКГ от 15.12.2015 г. при повторном обращении пациента с клиникой ОКС

● **Figure 5.** ECG dated 15.12.2015 when a patient re-treated with the ACS clinic



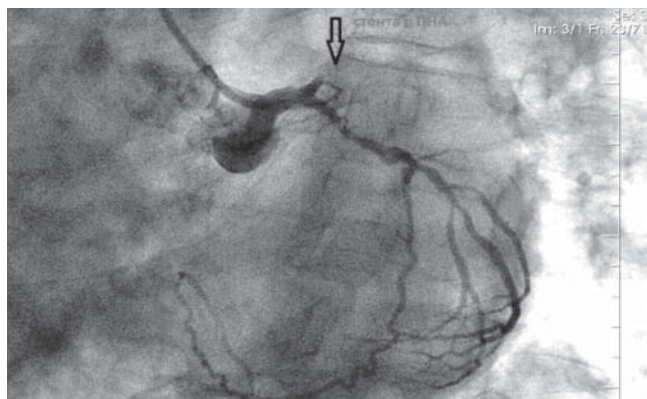
По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка на фоне ритма ФП – 30%, зона акинезии по передней стенке левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии – 40 мм рт. ст. КДР = 6,5 см, КСР = 5,4 см, КДО = 200 мл, КСО = 141 мл. Размер левого предсердия – 5,3 см.

Лабораторные данные с прошлой госпитализации значимо не изменились.

После проведения ЧКВ ПНА по поводу тромбоза в последующем стента ангинозные боли в отделении не рецидивировали. Попытки восстановить синусовый ритм медикаментозно (амиодароном) не привели к успеху, у пациента сохранялся ритм ФП, который на фоне приема карведилола при выписке составлял 67–76 в минуту, электроимпульсная терапия не обсуждалась в связи со значительными размерами левого предсердия и ожидаемой высокой вероятностью рецидива ФП при восстановлении синусового ритма. С учетом данных эхокардиографии было принято решение вести пациента как больного с перманентной ФП и рассматривать его с позиции необходимости назначения тройной антитромботической терапии для профилактики как тромбоза стентов, так и эмболических осложнений на фоне ФП. Балл по шкале

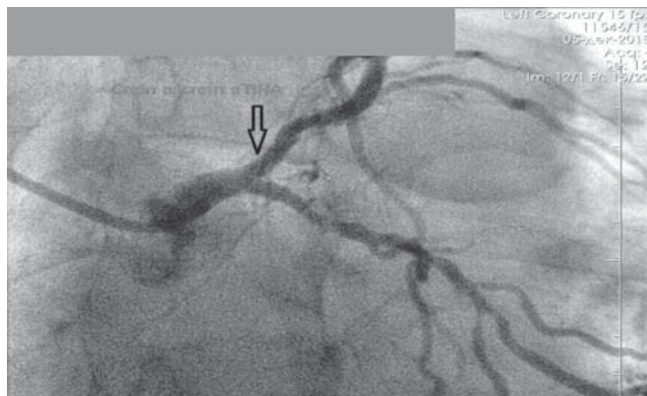
● **Рисунок 6.** Коронарограмма левой коронарной артерии с верифицированным тромбозом стента

● **Figure 6.** Left coronary artery coronogram with verified stent thrombosis



● **Рисунок 7.** Стентирование «in stent» тромбоза стента передней нисходящей артерии

● **Figure 7.** «In stent» stenting of the anterior descending artery



CHA₂DS₂-VASc у пациента составил 4, что означало высокий риск ишемических осложнений ФП и требовало неопределенно долгой антикоагулянтной терапии (следует отметить, что, согласно актуальным рекомендациям, у пациентов с пароксизмальной формой ФП и высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc в случае восстановления синусового ритма не устраняется потребность в длительной антикоагулянтной терапии).

Сомнений в назначении дезагрегантов у пациента также не было с учетом ранее перенесенного тромбоза стентов. Риск кровотечений, оцененный по шкале HAS-BLED, был 2 (невысокий). Перед назначением тройной терапии пациенту в стационаре была выполнена фиброгастродуоденоскопия. Острой патологии выявлено не было.

Пациенту для приема были назначены следующие препараты для антитромботической терапии: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 р/сут, клопидогрел (Плавикс) 75 мг 1 р/сут, дабигатран (Прадакса) 110 мг 2 р/сут. Тройная терапия назначена на 6 мес. с учетом высокого риска ишемических событий и низкого риска кровотечений. Далее пациенту было рекомендовано до 12 мес. перейти на терапию клопидогрелом (Плавикс) 75 мг 1 р/сут и дабигатраном (Прадакса) 110 мг 2 р/сут, а затем на прием одного перорального антикоагулянта неопределенно долго. Перед выпиской пациенту и его родственникам были разъяснены значимость строгого соблюдения назначенных рекомендаций, необходимость приобретения и приема всех препаратов без пропусков. Информация о пациенте была передана в поликлинику по месту жительства, и больной был до выписки записан на прием к кардиологу по месту жительства.

Для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений на весь период применения тройной и двойной терапии пациенту были назначены ингибиторы протонной помпы – пантопразол 20 мг 2 р/сут.

Следует отметить, что случившееся событие впоследствии изменило отношение пациента к своему здоровью и принимаемой терапии. Пациент с готовностью согласился на последующий реабилитационный этап лечения и неукоснительно выполняет назначения, включая прием назначенной антитромботической терапии.

В данном клиническом случае риск тромбоза стентов и риск эмболических осложнений ФП у пациента были очень высоки, при этом назначенный ему клопидогрел, хорошо изученный ранее у пациентов с ИБС и ФП, показал свою высокую эффективность и безопасность в составе тройной антитромботической терапии у больного пожилого возраста, являясь в данном случае препаратом выбора.

Представленный клинический случай является демонстрацией не только важности соблюдения режимов медикаментозной терапии у пациентов после перенесенных сосудистых событий, учета существующей доказательной базы при выборе наиболее эффективной и безопасной терапии антиагрегантами, но и необходимости соблюдения современных рекомендаций по своевременной и полной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС без подъема ST высокого риска.



Поступила/Received 14.08.2018

- Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». *Профилактическая медицина*. 2012;2:3-10. [Boitsov S.A. Prevention of non-communicable diseases in the country: from what to do to how to do. *Preventive Medicine*. 2012;2:3-10.] (In Russ.)
- Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Роль фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. *Кардиология*. 2014;54(9):79-85. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. The place of pharmacoinvasive management in patients with ST-elevation acute Coronary syndrome in Russia. *Kardiologiya*. 2014;54(9):79-85.] (In Russ.)
- Барбараш О.Л. Европейская программа «Stent for life»: предпосылки, история создания, основные цели и задачи. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;1:10-18. [Barbarash O.L. European program «Stent for life initiative»: background, history, aims and goals. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;1:10-18.] (In Russ.)
- Эрлих А.Д. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности лечению и возможности ее повышения. *Атеротромбоз*. 2014;2:25-33. [Erlikh A.D. Dual antiplatelet therapy: needs for compliance to therapy and possibilities its increase. *Atherothrombosis*. 2014;2:25-33.] (In Russ.)
- Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосовет*. 2015;6(2):12-19. [Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015;6(2):12-19.] (In Russ.)
- 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015*. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014*. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
- The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al. For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:966-972.
- Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T.^{3rd} et al. For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
- Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *European Heart Journal*. 2014;35:2083-2093.
- Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Первый опыт использования тикагрелора в России. *Consilium medicum*. 2012;14(10):32-35. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. First experience of use of a tikagrelor in Russia. *Consilium medicum*. 2012;14(10):32-35.] (In Russ.)
- Bonaca M.P., Bhatt D., Cohen M. et al. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
- Price M.J. The optimal duration of dual anti-platelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1311-1313.
- Cutlip D.E., Kereiakes D.J., Mauri L. et al. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2015;8:404-410.
- Эрлих А.Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский регистр РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2018;3(155):23-30. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30. [Erlikh A.D. on behalf of the RECORD-3 registry work-team. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the National registry RECORD-3. *Russ J Cardiol*. 2018;3(155):23-30.] (In Russ.)
- 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. [Tolpygina S.N., Polyanskaya Yu.N., Martsevich S.Yu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOSIS IBS register (part 2). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(5):494-499.] (In Russ.)
- McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T.L., Kinnaird T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Waksman R., Serruys P.W. Late thrombosis in Drug-Eluting Coronary Stents discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21.
- Schulz S., Schuster T., Mehili J., Byrne R.A., Ellert J., Massberg S., Goedel J., Bruskin O., Ulm K., Schomig A., Kastrati A. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *European Heart Journal*. 2009;30:2714-2721. doi:10.1093/eurheartj/ehp275.
- Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376162 patients. *The American Journal of Medicine*. 2012;9(125):882-887.
- Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al. American College of chest physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (8-th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):776S-814.
- Garcia Rodriguez L.A., Patrignani P., Gonzalez-Perez A. Risk of myocardial infarction persisting after discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Thromb Haemost*. 2009;7:892-894.
- Горбунов В.М. Проблемы приверженности больных, перенесших инфаркт миокарда, профилактическому приему ацетилсалициловой кислоты. Результаты исследования АСТ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(5):1-7. [Gorbunov V.M. Compliance to preventive aspirin therapy in patients after acute myocardial infarction. ACT Study results. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(5):1-7.] (In Russ.)
- Molife C., Frech-Tamas F., DeKoven M., Effron M.B., Karkare S., Zhu Y., Larmore C., Lu J., McCollam P., Marrett E., Vetrovec G.W. Comparison of healthcare resource utilization and costs in patients hospitalized for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and receiving prasugrel or ticagrelor. *J Med Econ*. 2015;18:898-908.
- 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.
- Krlev S., Schneider K., Lang S., Suselbeck T., Borggreffe 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.
- Rahman F., Kwan G.F., Benjamin E.J. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11:639-654. doi:10.1038/nrcardio.2014.118.
- Bang C.N., Gislason G.H., Greve A.M., 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.
- Rene A.G., G  n  reux 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.
- 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.
- 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.
- Potpara T.S., Lane D.A., Lip G.Y.H. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace*. 2015;17(4):507-508.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P., Adriaenssens T., Vrolix M., Heestermaans A.A., Vis M.M., Tijssen J.G., van 't Hof A.W., ten Berg J.M.; 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.

36. 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.
37. Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L., Ellis S.G., Kimura T., Lip G.Y., Steg P.G., Ten Berg J.M., Manassie J., Kreuzer J., Blatchford J., Massaro J.M., Brueckmann M., Ferreiros Ripoll E., Oldgren J., Hohnloser S.H.; 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.
38. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39:213–254. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
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. Gibson C.M., Pinto D.S., Chi G., Arbeter D., Yee M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P., Burton P., van Eickels M., Korjian S., Daaboul Y., Jain P., Lip G.Y., Cohen M., Peterson E.D., Fox K.A. 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.
41. Кашталов В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017). *Медицинский совет*. 2017;12:82-88. 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88. [Kashtalov V.V., Barbarash O.L. Actual problems of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (following the material presented at the European society of cardiology congress 2017). *Medical Council*. 2017;12:82-88.] (In Russ.)



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru