

# Антитромботична терапія при фібриляції передсердь у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та/або яким планується проведення черезшкірних коронарних чи клапанних втручань: спільний консенсусний документ робочої групи з проблем тромбозів Європейського товариства кардіологів, Європейської асоціації ритму серця (EHRA), Європейської асоціації черезшкірних серцево-судинних втручань (EAPCI) та Європейської асоціації фахівців з невідкладних серцево-судинних станів (ACCA) <sup>1,2</sup>

Ухвалено Товариством серцевого ритму (HRS)  
та Азійсько-Тихоокеанським товариством серцевого ритму (APHRS)

**Ф**ібриляція передсердь (ФП) асоціюється зі значним підвищенням ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень, а також пов'язаних з ними захворюваності та смертності. Це часте порушення серцевого ритму – один із основних тягарів для системи охорони здоров'я в Європі [72]. Профілактика інсульту належить до ключових напрямів ведення пацієнтів з ФП, про що в черговий раз йдеться у фокусному оновленні рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2012 р. [18]. У цьому документі з метою профілактики інсульту в пацієнтів з ФП та  $\geq 1$  чинником ризику рекомендовано застосування пероральних антикоагулянтів (ОАК) – антагоністів вітаміну К (АВК), наприклад варфарину, з ретельним контролем дозування або препаратів з механізмом дії, відмінним від антагонізму до вітаміну К, – вітамін К-незалежних антикоагулянтів (нових пероральних антикоагулянтів – НОАК) [66]. Однак зазначені рекомендації чітко вказують на те, що зараз у клінічній практиці на початковому етапі акценти зміщено в бік виявлення

пацієнтів з низьким ризиком, особливо осіб віком  $< 65$  років без жодного чинника ризику виникнення інсульту (як чоловіків, так і жінок), які не потребують ніякої антитромботичної терапії [18]. Керівництво ЄТК також рекомендує застосовувати шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [88] для стратифікації ризику інсульту та ідентифікації пацієнтів з низьким ризиком, а саме за сумарного бала 0 у чоловіків та 1 у жінок. Цей початковий етап ідентифікації осіб з низьким ризиком передбачає наступний крок, коли ефективну профілактику інсульту (головним чином, за допомогою ОАК) пропонують хворим з ФП та  $\geq 1$  чинником ризику, при цьому рішення щодо фармакотерапії приймається з урахуванням їхніх преференцій.

У щоденній клінічній практиці більше 80 % усіх пацієнтів мають показання до застосування ОАК, при цьому судинні ураження наявні у ~30 % осіб [69, 77, 87]. Як відомо, поширеність ФП становить 1–2 %, і серед цих пацієнтів ~20 % з часом можуть потребувати проведення черезшкірних втручань [71]. Враховуючи

<sup>1</sup> Eur. Heart J. – Advance Access published August 25, 2014. – doi:10.1093/eurheartj/ehu298. Друкується зі скороченнями.

<sup>2</sup> Члени робочої групи: G. Lip\* (Великобританія, голова), S. Windecker (Швейцарія, співголова), K. Huber (Австрія, співголова), P. Kirchhof (Великобританія, співголова), F. Marin (Іспанія), J. Ten Berg (Нідерланди), K. Naehsler (Німеччина), G. Boriani (Італія), D. Capodanno (Італія), M. Gilard (Франція), U. Zeumer (Німеччина), D. Lane (Великобританія, представник пацієнтів).  
Перегляд документа: R. Storey (координатор), H. Bueno, J. Collet, L. Fauchier, S. Halvorsen, M. Morais, C. Mueller, T. Potpara, L. Rasmussen, A. Rubboli, J. Tamargo, M. Valgimigli, J. Zamorano.

це, в 1–2 млн хворих з ФП у Європі, які приймають ОАК, можуть проводитися черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ), як правило, разом зі стентуванням. Практично всім цим пацієнтам показаний тривалий прийом ОАК. Є дані про значну варіабельність ведення таких хворих у різних європейських країнах [110].

Гострі коронарні синдроми (ГКС) – ГКС без стійкої елевації сегмента ST (нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда (ІМ) без стійкої елевації сегмента ST) та ГКС з елевацією сегмента ST – можна розглядати як окрему групу серцево-судинних захворювань, що асоціюється із захворюваністю та смертністю внаслідок ІМ, серцевої недостатності та шлуночкових аритмій. Наріжним каменем зменшення ризику повторних ішемічних подій упродовж першого року після гострого епізоду є антитромботична терапія, зокрема подвійна антиагрегантна терапія (ПАТ), яка передбачає застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низькій дозі та інгібітора рецепторів P2Y<sub>12</sub> (тикагрелор або прасугрель) і рекомендована як терапія першої лінії. Окрім того, рання інвазивна стратегія при ГКС без елевації сегмента ST та первинне ЧКВ при ІМ з підйомом сегмента ST з реканалізацією інфаркт-залежних артерій – це сучасний стандарт надання медичної допомоги хворим з ГКС [128]. Складну проблему становить проведення антитромботичної терапії за поєднання ГКС та ФП [85], оскільки такі пацієнти мають високий ризик виникнення серцево-судинних захворювань і смерті [8].

При застосуванні будь-якого антитромботичного засобу клініцистам необхідно зважувати ризики розвитку ішемічного інсульту або іншого тромбоемболічного ускладнення, рецидиву ішемії міокарда або ІМ та/або тромбозу стента, з одного боку, і кровотечі – з іншого. У 2010 р. робоча група ЄТК з проблем тромбозів опублікувала консенсусний документ щодо лікувальної тактики за таких складних клінічних сценаріїв, який було ухвалено Європейською асоціацією серцевого ритму (European Heart Rhythm Association, EHRA) та Європейською асоціацією черезшкірних коронарних втручань (European Association of Percutaneous Coronary Intervention, EAPCI) [85]. Після цього опубліковано Північноамериканський консенсусний документ, в якому багато підходів до ведення пацієнтів були подібними до європейських [42, 63].

Починаючи з 2010 р., доказова база профілактики інсульту при ФП суттєво доповнилася, що пов'язано з упровадженням НОАК та загостренням уваги на необхідності ретель-

ного контролю антикоагуляції (за середнім часом перебування значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у часовому терапевтичному інтервалі – ЧТІ) [82]. Окрім того, на сьогодні доступні нові стенти з медикаментозним покриттям (СМП), які можуть бути менш тромбогенними, а також широко впроваджуються такі втручання, як транскатетерна імплантація аортального клапана (ТІАК) або черезшкірна корекція мітрального клапана; наявність або розвиток при цьому в пацієнта ФП підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень [99, 132]. Проведення «міст»-терапії у хворих з ФП, які приймають антикоагулянти, і яким планується виконання хірургічних чи інших втручань, є складним завданням для експерта, і повинно ґрунтуватися на результатах контрольованих досліджень, особливо в тих випадках, коли застосовують НОАК [58, 83].

Для розробки теперішнього оновлення робочою групою ЄТК з проблем тромбозів створена комісія експертів із залученням представників EHRA, EAPCI та Асоціації фахівців з невідкладних серцево-судинних станів (ACCA). Оновлений об'єднаний консенсусний документ, ухвалений Товариством серцевого ритму (Heart Rhythm Society, HRS) та Азійсько-Тихоокеанським товариством серцевого ритму (Asia-Pacific Heart Rhythm Society, APHRS), базується на детальному аналізі наявної доказової бази, починаючи з 2010 р., з питань антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП, у яких виник ГКС та/або яким проводимуться черезшкірні коронарні або клапанні втручання, і надає сучасні рекомендації для застосування у клінічній практиці.

Цей консенсусний документ передбачає, що ФП позначається як «неклапанна», тобто та, яка виникла за відсутності штучних механічних клапанів серця чи «гемодинамічно значущого клапанного захворювання». Останнє поняття стосується того стану, коли ступінь ураження клапанів серця (наприклад, мітральний стеноз) є показанням до проведення втручання (наприклад, черезшкірного чи хірургічного), або коли таке ураження може впливати на благополуччя або виживання пацієнта. Справді, осіб з гемодинамічно значущим ураженням клапанів серця, як правило, вилучали з останніх рандомізованих досліджень з профілактики інсульту при ФП: наприклад, у дослідженні RE-LY вилучали хворих з тяжким ураженням клапанів серця, у дослідженні ROCKET-AF – пацієнтів з гемодинамічно значущим мітральним стенозом, а в дослідженні ARISTOTLE – з помірним або тяжким мітральним стенозом [27, 52, 105].

## Огляд додаткових даних, опублікованих після 2010 р., щодо антитромботичної терапії при фібриляції передсердь у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та/або яким планується проведення черезшкірних коронарних втручань/стентування

### Когортні дослідження

Починаючи з 2010 р., різноманітні реєстри продемонстрували значну гетерогенність комбінацій (та тривалості застосування) різних антитромботичних засобів, які призначають хворим з ФП [9, 15, 17, 20, 38, 41, 46, 49, 55, 59, 73, 75, 76, 89, 92, 100, 104, 106, 111, 113–115, 117–119]. Важливо відзначити, що ці пацієнти мають високий ризик тромботичних та геморагічних ускладнень [93]. Більша частина доступних даних все ще базується на невеликих, часто одноцентрових та ретроспективних когортах хворих або на результатах аналізу підгруп пацієнтів, залучених до контрольованих досліджень ОАК.

Незважаючи на ці обмеження, частина рекомендацій може базуватися на доступних даних. У цілому, доведено користь безперервного застосування ОАК для профілактики тромботичних подій, а в деяких дослідженнях – навіть зниження смертності. Окрім того, доведено, що ризик тяжких геморагічних ускладнень при продовженні прийому ОАК, призначених для тривалого лікування, менший за такий при переході з одного антикоагулянта на інший, зокрема при «міст»-терапії. Незважаючи на вказану вище гетерогенність, існує достатня доказова база того, що прийом ОАК не слід припиняти при ФП у пацієнтів з ГКС. Цю рекомендацію виконують, незважаючи на доведений більш високий ризик кровотеч у хворих, які приймають ОАК разом з антиагрегантами, порівняно з тими, хто приймає лише ОАК [7, 55]. Окрім того, дотримання зазначеної рекомендації зумовлене вищим відносним ризиком тромбоемболічних та тромботичних ускладнень у зазначених когорт пацієнтів. Таким чином, за умови поєднання ФП та ГКС доцільно проводити подвійну терапію (ОАК та один антиагрегант), а також можлива потрібна терапія, в основному, в осіб з високим ризиком тромбоемболічних ішемічних ускладнень [42, 85]. Результати багатьох ретроспективних аналізів, в яких порівнювали потрібну (ОАК та ПАТ) та подвійну (ОАК та один антиагрегант) терапію, однозначно свідчать про зростання

ризиків виникнення геморагічних ускладнень на тлі потрібної терапії, який на ~50 % вищий за такий при застосуванні подвійної терапії, а також про ранній і відстрочений ризик кровотеч.

Деякі дослідження заслуговують на додаткові коментарі. Ретроспективний аналіз національного датського реєстру [76] показав, що ризик виникнення ранньої кровотечі підвищувався на тлі потрібної терапії, порівняно із застосуванням ОАК та одного антиагреганта, впродовж періоду до 90 днів (відношення ризиків (ВР) 1,47; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,04–2,08). При цьому реєстрували тенденцію до підвищення ризику кровотеч упродовж періоду 90–360 днів (ВР 1,36; 95 % ДІ 0,95–1,40) і не спостерігали відмінностей між групами порівняння щодо ризику тромбоемболічних подій (ВР 1,15; 95 % ДІ 0,95–1,40). У нещодавно опублікованому аналізі того самого національного датського реєстру [75] продемонстровано, що застосування комбінації варфарину і клопідогрелю сприяло незначущому зниженню ризику великих кровотеч (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,55–1,12) порівняно з потрібною терапією. Також спостерігали незначуще зниження ризику розвитку ІМ або коронарної смерті при застосуванні варфарину і клопідогрелю порівняно з потрібною терапією (ВР 0,69; 95 % ДІ 0,48–1,00). Порівняно з потрібною терапією ризик кровотечі був незначуще нижчим при застосуванні ОАК з клопідогрелем (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,55–1,12), а також значуще нижчим при застосуванні комбінацій «ОАК плюс АСК» та «АСК плюс клопідогрель». Ці дані свідчать про підвищення ризику ранніх (упродовж 90 днів) і пізніх (у період 90–360 днів) кровотеч на тлі потрібної терапії порівняно із застосуванням АВК та антиагрегантів. Отже, навіть якщо високий ризик кровотечі при ФП у пацієнтів після ІМ або ЧКВ, яким рекомендована потрібна на схема, з часом знижується, він все ще залишається високим порівняно з менш інтенсивними режимами антитромботичної терапії [7, 75].

Незважаючи на це, залишаються невирішеними багато питань у зв'язку з обмеженнями зазначених типів реєстрів, зокрема зміна з часом режимів антитромботичної терапії, невідома тривалість застосування кожного типу антитромботичних засобів, відсутність даних про контроль МНВ (у хворих, які отримували АВК), або навіть потенційне залишкове зміщення результатів внаслідок впливу клінічних характеристик, відміна антитромботичної терапії у зв'язку з кровотечею, а також різні показання до проведення антитромботичного лікування.

## Рандомізовані клінічні дослідження

Після публікації консенсусного документа у 2010 р. проведено контрольоване клінічне дослідження WOEST [35], в якому порівнювали подвійну терапію (АВК та клопідогрель) з потрійною (АВК, АСК та клопідогрель) у 573 пацієнтів, які тривало отримували АВК і яким провели стентування. Потужність дослідження посилили за рахунок вивчення відмінностей у настанні первинної кінцевої точки у вигляді будь-якої кровотечі (наприклад, великої за шкалою ТІМІ плюс малої) впродовж 1 року динамічного спостереження. Показано, що застосування комбінації ОАК та клопідогрелю асоціювалося з меншою загальною частотою виникнення геморагічних ускладнень (без статистично значущої відмінності щодо великих кровотеч); при цьому не було значущого зростання частоти тромботичних епізодів, особливо тромбозів стентів. Більше того, спостерігали значуще зниження смертності впродовж 12 міс спостереження на тлі застосування подвійної терапії.

Існує ряд проблемних аспектів дослідження WOEST, які можуть обмежувати його результати: лише 69 % пацієнтів отримували ОАК у зв'язку з ФП. Більшості хворих виконували планове ЧКВ (70–75 %), при цьому у 74 % застосовували трансфеморальний доступ, що спричинило зростання рівня кровотеч у цьому місці. Більше того, відмінність між групами подвійної і потрійної терапії щодо первинної кінцевої точки у вигляді «всіх кровотеч» була зумовлена частотою малих кровотеч. Інгібітори протонної помпи (ІПП) рутинно не застосовували, потрійну терапію продовжували впродовж 12 міс (тому не дивно, що ризик кровотеч зростає). Обидва консенсусні документи – європейський та північноамериканський – рекомендують мінімально необхідну тривалість потрійної терапії, однак між ними існують і деякі відмінності [64, 93]. Також обсяг популяції дослідження WOEST був занадто малим для виявлення значущих відмінностей щодо таких значних наслідків, як тромбоз стента чи смерть.

Хоча відмова від АСК після імплантації стентів у пацієнтів з ФП, які потребують застосування ОАК, лише на основі результатів дослідження WOEST, ймовірно, передчасна, окремим хворим з ФП та низьким ризиком тромбозу стента/рецидивних серцево-судинних подій може бути рекомендована подвійна комбінація ОАК та клопідогрелю як альтернатива потрійній терапії.

## Рандомізовані контрольовані та реєстрові дослідження, які проводяться на теперішній час

На цей час проводяться два рандомізованих та одне міжнародне реєстрове дослідження для вивчення ефективності різних комбінацій антитромботичних препаратів у пацієнтів, які приймають ОАК і потребують імплантації стента.

Метою дослідження ISAR-TRIPLE є перевірка гіпотези про те, що зменшення тривалості терапії клопідогрелем (75 мг на добу) з 6 міс до 6 тиж (додатково до АСК та ОАК) після імплантації СМП асоціюється зі зниженням частоти настання композитної кінцевої точки (смерть, ІМ, доведений тромбоз стента, інсульт або велика кровотеча) упродовж 9 міс.

У дослідженні MUSICA-2 [120] вивчають безпечність та ефективність потрійної комбінації аценокумаролу, АСК у низькій дозі (100 мг на добу) та клопідогрелю порівняно з комбінацією АСК у високій дозі (300 мг на добу) і клопідогрелю, у пацієнтів з ФП та низьким/помірним ризиком виникнення інсульту ( $\text{CHADS}_2 \leq 2$ ), яким планується проведення ЧКВ.

У проспективне багаточентрове реєстрове дослідження LASER, що спонсорувалося робочою групою з проблем тромбозів ЄТК, залучено 1000 пацієнтів, яким імплантували стенти. Серед них половині осіб була показана антикоагулянтна терапія за допомогою АВК, а друга половина не мала таких показань. Остаточні результати цього дослідження на сьогодні – на стадії очікування. Враховуючи відносно низький рівень клінічно значущих геморагічних подій, згідно з результатами нещодавно опублікованих реєстрів, при веденні пацієнтів з ФП та здійсненим стентуванням вінцевих артерій [114, 122], а також зростання частоти використання радіального доступу при ЧКВ, доцільно проводити масштабніші дослідження для виявлення незначних відмінностей між режимами антитромботичної терапії в таких хворих.

Проблема застосування НОАК як компонентів антитромботичної терапії при ФП у пацієнтів, яким проведено стентування вінцевих артерій, активно вивчається у клінічних дослідженнях.

## Вітамін К-незалежні пероральні антикоагулянти

На сьогодні потенційну роль НОАК у хворих з ФП та ГКС на пряму не досліджували, оскільки пацієнтів з ФП, які потребували прийому ОАК, систематично вилучали з останніх досліджень



ГКС, і навпаки – осіб з нещодавно перенесеним ГКС найчастіше вилучали з III фази досліджень профілактики інсульту при ФП.

Доступні в літературі дані щодо найбільш оптимальної стратегії ведення пацієнтів з ФП та ГКС, та/або яким планується проведення ЧКВ, взяті з різних джерел.

По-перше, є дані щодо ефектів спільного застосування НОАК та антиагрегантів у хворих з неклапанною ФП [118], отримані в результаті *post hoc* аналізів у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) НОАК. Поряд з цим, також є дані РКД про клінічні наслідки в пацієнтів з ГКС чи проведеним ЧКВ, які приймали НОАК та антиагреганти [2, 3, 96, 97, 102]. У тих випадках, коли НОАК призначають у комбінації з клопидогрелем та/або низькими дозами АСК, для профілактики інсульту при ФП доцільно застосовувати нижчі тестові дози (а саме: дабігатран – 110 мг двічі на добу; ривароксабан – 15 мг на добу або апіксабан – 2,5 мг двічі на добу) з метою мінімізації ризику геморагічних ускладнень.

По-друге, подальше накопичення доказової бази відбулося за рахунок даних про ризик виникнення ІМ, асоційованого з прийомом НОАК. Ці дані отримали в результаті проведення РКД, у яких порівнювали НОАК з варфарином або АСК при неклапанній ФП, і охоплювали: оригінальні аналізи первинних звітів про РКД [26, 27, 51, 52, 105], аналізи *post hoc* або метааналізи (останні у зв'язку з об'єднанням деяких даних з РКД не стосувалися пацієнтів з неклапанною ФП), а також дані національних реєстрів хворих з ФП, що характеризували «реальну клінічну практику» [34, 91, 136].

Згідно з результатами метааналізу [136] при застосуванні дабігатрану порівняно з варфарином спостерігали достовірно більшу частоту виникнення ІМ (ВР 1,33; 95 % ДІ 1,03–1,71). Згідно з даними дослідження RE-LY, абсолютне зростання ризику ІМ, про що йшлося у першому аналізі, було дуже низьким (0,19–0,21 % на рік) [27] і не виявилось статистично значущим у повторному аналізі із залученням пацієнтів із безсимптомними ІМ [28]. Більше того, загальний клінічний ефект дабігатрану порівняно з варфарином спостерігали в пацієнтів з ФП, які в анамнезі перенесли ІМ, і при цьому не відбувалося значущого зростання ризику настання композитної кінцевої точки (ІМ, нестабільна стенокардія, зупинка кровообігу і серцева смерть) на тлі застосування дабігатрану порівняно з варфарином [61].

Останній метааналіз [116] досліджень НОАК при ФП, у який увійшло дослідження ENGAGE-

AF [51], не виявив статистично значущих відмінностей щодо частоти виникнення ІМ між групами застосування різних НОАК (об'єднана група дабігатрану та пероральних інгібіторів фактора Ха) і варфарину, проте використання низькодозових режимів (дабігатран 110 мг двічі на добу та едоксабан у низькій дозі) асоціювалося зі зростанням на 25 % частоти виникнення ІМ, порівняно з варфарином, у популяціях з низьким ризиком повторних подій. До кінця не зрозуміло, чи властиві ці ефекти також когортам пацієнтів з ГКС, в яких повторні інфаркти є частим явищем (наприклад, дослідження ATLAS [97], APPRAISE II [3]).

Дискусії з приводу незначних відмінностей частоти ІМ на тлі застосування дабігатрану, про що свідчив перший аналіз даних дослідження RE-LY та метааналіз [136], у хворих, які були стабільними на початку терапії, можуть лише відобразити кращий протективний щодо ІМ ефект адекватного контролю варфарину порівняно з НОАК [86]. У дослідженні ACTIVE-W частота виникнення ІМ була більшою у пацієнтів з ФП, які приймали АСК і клопидогрель, порівняно з хворими, які застосовували варфарин [25]. У північноамериканській підгрупі дослідження ROCKET-AF (середній ЧТІ 64 %) спостерігали більшу кількість випадків ІМ у хворих, які отримували ривароксабан. У дослідженні RE-LY річна частота виникнення ІМ у «гілці» варфарину становила 0,72 і 0,49 % при ЧТІ 65 і  $\geq 65$  % відповідно [24]. Зростання кількості випадків ІМ також спостерігали у пацієнтів з ФП у дослідженні ENGAGE TIMI 48 на тлі застосування низької дози едоксабану, порівняно з варфарином (0,89 проти 0,75 %), проте не на тлі застосування високої дози едоксабану (0,70 проти 0,75 %) [51]. У дослідженні HOKUSAI, в якому едоксабан застосовували для лікування венозних тромбоемболій, спостерігали зростання кількості випадків ІМ у пацієнтів, які приймали едоксабан, порівняно з варфарином (0,5 проти 0,3 %) [16]. Незважаючи на залучення осіб без ФП, у дослідженнях ATLAS-TIMI 51 (порівняння ривароксабану в низькій дозі з плацебо [97]) та APPRAISE II (порівняння повної дози апіксабану з плацебо [3]) показано, що додавання НОАК до ПАТ сприяє зниженню частоти виникнення повторних ІМ (APPRAISE II – 0,4 %; ATLAS – 1,1 %) порівняно з лише ПАТ.

Аналіз сучасних джерел літератури дозволяє зробити певні висновки щодо потенційної ролі та відношення «ризик/користь» НОАК у пацієнтів з ГКС та/або ЧКВ/стенуванням, яким показана додаткова антиагрегантна терапія:

- історично дані свідчать про те, що АВК забезпечують кращу протекцію щодо повторних ІМ, порівняно з АСК, хоча вони отримані у період, коли статини не застосовували, а ЧКВ, в основному, не проводили;

- застосування дабігатрану сприяє зростанню ризику геморагічних ускладнень, особливо кровотеч з нижніх відділів травного тракту, при ГКС, і це відбувається навіть на тлі доз, менших за такі, які довели ефективність щодо зниження ризику інсульту в пацієнтів з ФП (тобто нижче 110 мг двічі на добу). Проте загальна користь дабігатрану в осіб, яким проведено ЧКВ, або у хворих з ФП та супутнім застосуванням АСК, зберігалася в популяції дослідження RE-LY;

- застосування апіксабану в дозі, ефективній для профілактики інсульту в пацієнтів з ФП (5 мг двічі на добу), сприяє зростанню ризику кровотеч, якщо препарат додається до ПАТ, і це не чинить додаткової користі щодо запобігання виникненню повторних коронарних подій. Однак загальна користь апіксабану, порівняно з варфарином, зберігалася в дослідженні ARISTOTLE незалежно від супутнього застосування АСК [4];

- у дослідженні ROCKET AF у пацієнтів з ФП, які перенесли ІМ і які приймали ривароксабан, спостерігали (незначуще) зменшення кількості випадків ішемічних серцевих подій [90]. Застосування ривароксабану в низьких дозах (2,5 або 5,0 мг двічі на добу, тобто у 3–4 рази нижчі за дози 15–20 мг на добу, що були доведені як ефективні щодо профілактики інсульту при ФП) сприяє зниженню ризику повторних ішемічних подій, проте зумовлює зростання геморагічного ризику, зокрема внутрішньочерепних кровотеч, порівняно з плацебо [97]. Застосування ривароксабану в низьких дозах (2,5 мг двічі на добу), що були корисними при ГКС (2,5 мг двічі на добу), не вивчали з огляду на профілактику інсультів у пацієнтів з ФП;

- на теперішній час ще не проводили прямих порівнянь певного НОАК з АВК при ФП у хворих з ГКС. Згідно з результатами останніх досліджень III фази в пацієнтів з ФП, незалежно від призначення антиагрегантної терапії, спостерігали достовірно нижчий рівень внутрішньочерепних кровотеч при застосуванні НОАК порівняно з варфарином;

- на теперішній час недостатньо даних щодо застосування НОАК у комбінації з ПАТ, до складу якої входять АСК та нові інгібітори рецепторів P2Y12 – прасугрель чи тикагрелор; при застосуванні такої комбінації у пацієнтів може бути навіть вищий ризик виникнення великих кровотеч на тлі прасугрелю чи тикагрелору, порівняно з клопідогрелем [121];

- статистична потужність досліджень за участю хворих з ГКС була недостатньою для демонстрування зниження ризику інсульту на тлі застосування НОАК у комбінації з антиагрегантною терапією (зокрема подвійною) у пацієнтів без ФП;

- враховуючи відсутність нових даних у РКД та даних про наслідки у реєстрах, які відображають «реальну клінічну практику» [29, 78], видається сумнівним вважати потенційний ризик виникнення ІМ критерієм вибору більш прийнятної НОАК у хворих з неклапанною ФП. Наявні дані не свідчать про

- доцільність здійснювати перехід з дабігатрану на інший НОАК у пацієнтів з ФП, в яких виник ГКС;

- з другого боку, у хворого з ГКС, в якого виник перший епізод ФП і є високий ризик інсульту, слід розпочати терапію ОАК – за допомогою АВК чи НОАК. Обмежені дані свідчать про те, що застосування нових інгібіторів рецепторів P2Y12 могло би збільшити ризик виникнення великих кровотеч, і тому клопідогрелю як представнику цього класу препаратів могла би бути надана перевага.

Нещодавно проведений метааналіз, який охопив сім РКД НОАК II і III фази за участю пацієнтів з нещодавно перенесеним ГКС, показав, що додавання дабігатрану до антиагрегантної терапії приводило до зниження частоти (30 %) великих несприятливих серцево-судинних подій (ВНССП) (ВР 0,70; 95 % ДІ 0,59–0,84), проте асоціювалося зі значущим зростанням частоти кровотеч (ВР 1,79; 95 % ДІ 1,54–2,09) [103]. При додаванні НОАК до ПАТ (АСК та клопідогрель) спостерігали зниження ризику ВНССП (ВР 0,87; 95 % ДІ 0,80–0,95) та зростання ризику великих кровотеч (ВР 2,34; 95 % ДІ 2,06–2,66).

Таким чином, застосування потрійної терапії (НОАК та ПАТ) при ГКС асоціюється принаймні з подвоєнням ризику великих кровотеч [58], про що йшлося щодо АВК у дослідженні WOEST [35], а також повідомляли за результатами національного датського реєстру [75]. У цілому, на цей момент немає переконливих доказів того, що дія НОАК відрізняється від АВК при ГКС або стентуванні. Даних обмаль, проте на сьогодні принципова позиція полягає в тому, що терапію ОАК доцільно продовжувати. У пацієнтів з ГКС, в яких уперше виник епізод ФП і які приймають ПАТ, слід розпочати терапію ОАК з АВК (МНО 2,0–2,5) або НОАК. Тривалість потрійної терапії залежить від індивідуального ризику ішемічних та геморагічних подій (про що йтиметься нижче). Детальні відомості про дозування антитромботичних засобів у пацієнтів, яким проводять ЧКВ, широко доступні [58, 85].

У цілому, для зниження ризику кровотеч за умови виникнення ГКС можуть бути вжиті такі заходи: застосування малих доз АСК (75–100 мг на добу, стандартних у Європі); серед інгібіторів рецепторів P2Y12 надання переваги клопідогрелю замість більш потужних тикагрелору та прасугрелю; встановлення металевих стентів (МС) і, відповідно, зменшення тривалості потрійної терапії; а також здійснення ЧКВ через радіальний доступ, таким чином, мінімізуючи ризик кровотечі в місці доступу [58]. Однак чітко не зрозуміло, чи потребує імплантація МС більш короткотривалої ПАТ порівняно зі СМП. Справді, пізні тромбози (1–12 міс) – це загальноновизнана проблема МС, подібно до СМП [130, 141]. Нові дані про припинення ПАТ також свідчать про відсутність відмінностей між МС та СМП, особливо серед стентів нового покоління [56, 98]. Доцільним було би більшою мірою надавати перевагу СМП нового покоління (або МС), на відміну від СМП першого покоління [112].

Дані проспективних досліджень можуть відповісти на питання, чи можлива екстраполяція результатів досліджень за участю пацієнтів з ГКС без ФП на когорті хворих з ФП, а також більш чітко визначити роль НОАК при ФП у пацієнтів з ГКС та/або яким проведено ЧКВ зі стентуванням. На сьогодні результатами РКД не визначено, який режим застосування НОАК оптимальний при ФП у хворих з ГКС, або яким виконано ЧКВ.

На момент написання консенсусного документа проводяться чи заплановано два дослідження НОАК. У дослідженні PIONEER AF-PCI trial головним чином вивчають аспекти безпечності в контексті клінічно значущих кровотеч двох різних режимів терапії ривароксабаном (2,5 мг двічі на добу з наступним переходом на 15 мг на добу чи 10 мг на добу в пацієнтів з помірним порушенням функціонального стану нирок), порівняно з лікуванням АВК з корекцією дози, у хворих з ФП, яким проведене ЧКВ. Окрім цього, всі пацієнти отримуватимуть або одинарну антиагрегантну терапію, або ПАТ. У цьому дослідженні також вивчатимуть більш потужні антиагреганти (прасугрель чи тикагрелор) у комбінації з ОАК. Також анонсоване подібне за суттю, але більш масштабне клінічне дослідження з дабігатраном (RE-DUAL).

## Транскатетерна імплантація аортального клапана

Метою парентеральної антитромботичної терапії під час ТІАК є профілактика тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з маніпуляціями з великим внутрішньовенним катетером,

введенням провідника, балонною аортальною вальвулопластикою та імплантацією протеза клапана; при цьому важлива мінімізація ризику кровотеч, особливо в місці судинного доступу.

Згідно з даними ретроспективних та рандомізованих досліджень [14, 80, 124, 127, 137], із антикоагулянтів найбільш часто застосовують нефракціонований гепарин (НФГ) у дозі 50–70 МО/кг з цільовим значенням активованого часу зсідання (АЧЗ) крові 250–300 с, хоча навіть у рекомендації немає чіткого визначення оптимальної величини АЧЗ [13, 43, 62, 139, 140, 142]. Альтернативним коагулянтом, застосування якого при ТІАК на сьогодні вивчається, є бівалірудин завдяки його сприятливому профілю ефективності та безпечності порівняно з гепарином під час ЧКВ [68, 101]. Порівняння безпечності НФГ та бівалірудину становить об'єкт вивчення у дослідженні Effect of Bivalirudin on Aortic Valve Intervention Outcomes 2/3 (BRAVO 2/3), що триває.

Метою тривалої пероральної антитромботичної терапії після ТІАК є профілактика ускладнень – головним чином, ішемічного інсульту та ІМ, як і тромбоемболічних епізодів, пов'язаних з тромбозом глибоких вен, тромбоемболією гілок легеневих артерій, тромбозом клапанів, а також з ФП; при цьому необхідна мінімізація ризику кровотеч. Базовий ризик ішемічних та тромбоемболічних ускладнень визначають за наявністю коморбідних станів, зокрема ІХС, яка наявна у 20–70 % пацієнтів і зумовлює проведення ЧКВ у 20–40 % хворих. Більше того, ФП спостерігають у близько третини пацієнтів, яких скеровують на ТІАК [37, 50, 80, 124].

Дані проспективних досліджень з антитромботичної терапії після ТІАК нечисленні, й рекомендації щодо застосування перед втручанням навантажувальних доз та оптимальної тривалості прийому антиагрегантів і антикоагулянтів базуються в основному на досвіді проведення ЧКВ та заміни аортального клапана відкритим способом. Для хворих без ІХС і ФП чинний стандарт медичної допомоги передбачає застосування ПАТ, яка передбачає АСК у низькій дозі (75–100 мг на добу) та клопідогрель у дозі 75 мг на добу (після навантажувальної дози 300–600 мг) упродовж варіабельного терміну – мінімально 1 міс і максимально 6 міс, з подальшим переходом на невизначено тривалу монотерапію АСК. У пілотному дослідженні ARTE, що триває, порівнюють одинарну антитромбоциттарну терапію та ПАТ після ТІАК; дослідження надасть важливу інформацію щодо балансу ішемічного й геморагічного ризиків, асоційованих з додатковим застосуванням клопідогрелю.

Пацієнтам з ФП, яким проведено ТІАК, проте без ІХС, ОАК рекомендовані, як хворим з ФП, у цілому [85]. Відповідь на питання, чи така клінічна ситуація потребує додавання антиагрегантів до ОАК, ще необхідно з'ясувати. Наявний на теперішній час досвід у хворих, яким була проведена заміна аортального (біологічного) клапана, свідчить про те, що ОАК сама по собі може бути достатньою для профілактики тромботичних епізодів [139]. Справді, застосування ОАК (особливо АВК) після хірургічної імплантації біологічного аортального клапана, в цілому, рекомендовано впродовж лише 3 міс і може бути в подальшому припинене, окрім випадків, коли необхідний тривалий (зокрема довічний) прийом ОАК.

На сьогодні немає однозначних даних про антитромботичну терапію при ФП у пацієнтів, яким була виконана ТІАК, а також нещодавно проведено ЧКВ. За цих обставин антитромботична терапія має призначатися за тими самими принципами, що і для хворих після стентування без ТІАК. Застосування нових інгібіторів P2Y12 у комбінації з АСК або НОАК після ТІАК ще не досліджували, тому на цей момент не може рекомендуватися.

У пацієнтів зі штучними механічними клапанами НОАК не слід застосовувати. У дослідженні Phase 2 RE-ALIGN [40] застосування дабігатрану асоціювалося з більшою частотою тромбоемболічних ускладнень та великих кровотеч порівняно з варфарином, у зв'язку з чим було передчасно припинене.

### **Стратегія періопераційної/перипроцедурної комбінованої антитромботичної терапії: стислий огляд**

Пацієнти, які приймають АВК, мають підвищений ризик перитроцедурних кровотеч за умови активної антикоагулянтної терапії, проте, як правило, хірургічне втручання є безпечним, як тільки МНВ становитиме  $\leq 2,0$  [39]. Водночас тривала відміна АВК асоціюється з підвищеним ризиком ВНССП, особливо у хворих з високим ризиком тромбоемболічних подій. На сьогодні, в цілому, немає достатньо доказів на користь «міст»-терапії гепарином у пацієнтів, які приймають антикоагулянтну терапію [6].

Малі операції часто можуть проводитися на тлі ОАК [58]. За помірного або високого періопераційного ризику кровотеч слід відмінити АВК за 3–5 днів до втручання (залежно від різновиду) і регулярно вимірювати МНВ. Хірургічне втручання може бути відстрочене,

якщо МНВ дорівнює 2,0. Відновлення терапії АВК залежить від індивідуального перитроцедурного геморагічного ризику, і вона має здійснюватися у передопераційній підтримувальній дозі; при цьому застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) або НФГ слід продовжувати до тих пір, поки МНВ не повернеться у терапевтичний діапазон [138]. За хірургічних втручань з низьким геморагічним ризиком (наприклад, екстракція катаракти, малі шкірні операції, малі стоматологічні втручання) терапія АВК може продовжуватися у пацієнтів з інсультом в анамнезі або без нього [6].

У хворих, які приймають НОАК, немає необхідності у «міст»-терапії до проведення хірургічного втручання, оскільки ці препарати характеризуються швидким початком (ефект «увімкнення») і закінченням (ефект «вимкнення») дії [65, 134]. Загальна рекомендація: терапію НОАК слід припинити за 24 год до хірургічного втручання за низького чи «звичайного» ризику кровотеч або за 48 год, якщо геморагічний ризик високий [33]. У пацієнтів з тяжким ураженням нирок строки відміни препарату перед втручанням можуть бути більш тривалими, що залежить від частки ниркового кліренсу в елімінації молекули. У дослідженні RE-LY термін відміни дабігатрану перед ургентним хірургічним втручанням був коротший за такий у варфарину; при цьому частота періопераційних кровотеч у групах дабігатрану і варфарину не відрізнялася [57].

На сьогодні все ще дискусійним лишається питання, чи безпечно та ефективно продовження/призначення НОАК при проведенні катетерної абляції лівого передсердя. Однак останній метааналіз показав відсутність відмінностей щодо частоти настання тромбоемболічних та геморагічних епізодів між групами дабігатрану і варфарину [11, 60]. Дані обсерваційних досліджень ривароксабану також видаються обнадійливими [74]. При цьому тривають проспективні контрольовані дослідження.

### **Обмеження наявних даних і перспективи подальших досліджень**

На сьогодні є дані про те, що застосування антиагрегантів та ОАК здатне попередити інсульти, тромбози стентів та повторні коронарні події, пов'язані з ФП. Положення щодо антитромботичної терапії, про які йдеться в цьому документі, головним чином базуються на консенсусі експертів та/або сформульовані на основі екстраполяції даних про пацієнтів із



синусовим ритмом, обсерваційних досліджень, аналізів підгруп, а також незначної кількості менш масштабних контрольованих досліджень. На цей час маємо відомості про геморагічні ускладнення комбінованої терапії у хворих без ФП на основі дабігатрану [102], апіксабану [3] та ривароксабану [95, 97], хоча дані щодо ривароксабану, головним чином, були отримані при застосуванні препарату в дозах, менших за такі, для яких було доведено ефективність профілактики інсультів при ФП. Доцільно оптимізувати оцінювання геморагічного та ішемічного ризиків у пацієнтів з ФП і ЧКВ.

Значна частина хворих з ФП, які приймають антикоагулянти, потребуватиме тимчасової комбінованої терапії ОАК та антиагрегантами. Продовження прийому антикоагулянта, а також ретельно зважене додавання антиагрегантної терапії, видається раціональним у більшості пацієнтів, про що йдеться у цьому документі. На жаль, на цьому етапі проведено недостатньо контрольованих досліджень з адекватною статистичною потужністю, які вивчають клінічні наслідки і порівнюють різні режими антитромботичної терапії при ФП у хворих, яким здійснено коронарне стентування, або в яких виник ГКС; окрім того, потреба у призначенні ОАК може з'явитися при виникненні епізоду ФП на тлі або невдовзі після ГКС. Клінічні наслідки в пацієнтів з ГКС значно відрізняються від таких у стабільних хворих з ФП та ІХС (наприклад, за ризику повторного інфаркту або перипроцедурної кровотечі чи в місці доступу). Важливо відзначити, що пацієнти з ГКС мають вищий ризик інсульту або повторного інфаркту, ніж стабільні пацієнти з ФП та ІХС. При цьому також відрізняються і механізми виникнення тромботичних подій за рахунок активації прозапальних та протромбогенних каскадів.

Таким чином, існує об'єктивна необхідність проведення високоякісних контрольованих клінічних досліджень для визначення оптимальної антитромботичної терапії у таких хворих.

Перерахуємо аспекти обговорюваної проблематики, що потребують вивчення у РКД:

1) безпечність та ефективність комбінованого застосування НОАК та різних антиагрегантів при ФП у пацієнтів, яким проведене стентування;

2) безпечність та ефективність комбінованого застосування новіших інгібіторів рецепторів P2Y<sub>12</sub> (прасугрель, тикагрелор) при ФП у хворих з ГКС;

3) порівняння ефективності та безпечності АВК та НОАК як основи комбінованої терапії при ФП у пацієнтів, яким проведене ЧКВ;

4) порівняння різної тривалості ПАТ або монотерапії АСК, клопидогрелем, прасугрелем або тикагрелором у комбінації з ОАК у хворих з плановим ЧКВ або (можливо, як окреме дослідження) при ГКС;

5) визначення оптимальної стратегії антитромботичної терапії у пацієнтів з ФП після імплантації стентів, незалежно від того, було ЧКВ плановим чи ургентним, а також за низького бала за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (0–1): порівняння лише ПАТ (зокрема із застосуванням ефективніших блокаторів рецепторів P2Y<sub>12</sub> для зменшення необхідного терміну терапії) з переходом на подвійну антитромботичну терапію (антиагрегант та ОАК), з традиційними режимами потрійної/подвійної антитромботичної терапії на основі ОАК;

6) визначення оптимального режиму антитромботичної терапії у пацієнтів, яким проведена абляція з приводу ФП.

## Консенсусні рекомендації

Консенсусні рекомендації щодо ведення пацієнтів з ФП та ГКС, та/або таких, яким здійснено ЧКВ/стентування, підсумовані у таблиці і на *рисунок*.

У цілому, тривалість потрійної терапії має бути якомога коротшою, з наступним переходом на ОАК плюс один антиагрегант (переважно клопидогрель 75 мг/добу або як альтернатива – АСК 75–100 мг/добу). Тривалість потрійної терапії визначається низкою обставин: терміновістю проведення процедури (планова чи ургентна), геморагічним ризиком (визначеним за шкалою HAS-BLED), типом стента (перевага надається СМП нового покоління або МС). Антикоагулянтна терапія в пацієнтів з неклапанною ФП, що визначається цими консенсусними рекомендаціями, передбачає застосування або АВК у підібраних, добре контрольованих дозах (ЧТІ > 70 %), або НОАК.

## Загальні рекомендації

1. У пацієнтів з ФП ризик інсульту має оцінюватися за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а геморагічний ризик – HAS-BLED [18]. Стратифікація ризику – динамічний процес, і має проводитися регулярно, а саме – щорічно (клас I, рівень доказів C).

А. Бал за шкалою HAS-BLED має зосереджувати увагу на пацієнтах з потенційним ризиком кровотеч, а також допомогти ідентифікувати та провести корекцію потенційно зворотних чинників

Таблиця

**Рекомендовані стратегії антитромботичної терапії після стентування вінцевих артерій у пацієнтів з фібриляцією передсердь і помірним/високим тромбоемболічним ризиком (яким необхідна антикоагулянтна терапія)**

Геморагічний ризик	Ризик інсульту	Клінічний стан	Рекомендації
Низький або помірний (HAS-BLED 0–2 бали)	Помірний (1 бал за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc у чоловіків)	Стабільна ІХС	Упродовж принаймні 4 тиж (не довше 6 міс): потрібна терапія ОАК + АСК 75–100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу <sup>1</sup> До 12 міс: ОАК та клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – АСК 75–100 мг/добу) <sup>2</sup> Довічно: ОАК <sup>3</sup>
	Високий (≥ 2 балів за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc)	Стабільна ІХС	Упродовж принаймні 4 тиж (не довше 6 міс): потрібна терапія ОАК + АСК 75–100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу <sup>4</sup> До 12 міс: ОАК та клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – АСК 75–100 мг/добу) Довічно: ОАК <sup>3</sup>
	Помірний (1 бал за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc у чоловіків)	ГКС	6 міс: потрібна терапія ОАК + АСК 75–100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу До 12 міс: ОАК та клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – АСК 75–100 мг/добу) Довічно: ОАК <sup>3</sup>
	Високий (≥ 2 балів за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc)	ГКС	6 міс: потрібна терапія ОАК + АСК 75–100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу До 12 міс: ОАК та клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – АСК 75–100 мг/добу) Довічно: ОАК <sup>3</sup>
Високий (HAS-BLED ≥ 3 балів)	Помірний (1 бал за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc у чоловіків)	Стабільна ІХС	12 міс: ОАК та клопідогрель 75 мг/добу <sup>2</sup> Довічно: ОАК <sup>3</sup>
	Високий (≥ 2 балів за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc)	Стабільна ІХС	4 тиж: потрібна терапія ОАК + АСК 75–100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу <sup>1</sup> До 12 міс: ОАК та клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – АСК 75–100 мг/добу) Довічно: ОАК <sup>3</sup>
	Помірний (1 бал за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc у чоловіків)	ГКС	4 тиж: потрібна терапія ОАК + АСК 75–100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу <sup>4</sup> До 12 міс: ОАК та клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – АСК 75–100 мг/добу) Довічно: ОАК <sup>3</sup>
	Високий (≥ 2 балів за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc)	ГКС	4 тиж: потрібна терапія ОАК + АСК 75–100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу <sup>4</sup> До 12 міс: ОАК та клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – АСК 75–100 мг/добу) Довічно: ОАК <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Комбінація ОАК та клопідогрелю 75 мг/добу або подвійна антитромбоцитарна терапія (АСК 75–100 мг/добу та клопідогрель 75 мг/добу) можуть розглядатися як альтернативні. <sup>2</sup> Подвійна антиагрегантна терапія у складі АСК 75 мг/добу і клопідогрелю 75 мг/добу може розглядатися як альтернатива. <sup>3</sup> Як монотерапія або в комбінації з одним антиагрегантом лише в окремих випадках (наприклад, стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимальної біфуркації, повторні ІМ тощо). <sup>4</sup> Комбінація ОАК і клопідогрелю 75 мг/добу може розглядатися як альтернатива.

ризик кровотечі (наприклад, неконтрольована гіпертензія, лабільне МНВ, супутній прийом АСК чи нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зловживання алкоголем тощо) [18, 108].

Б. Стратифікацію ризику при ГКС слід проводити за шкалою GRACE, як зазначено у відповідних рекомендаціях [54].

2. Коли підбирається доза АВК, рекомендований адекватний контроль антикоагулянтної терапії, при цьому ЧТІ має становити  $> 70\%$  (I, A).

3. Коли АВК застосовують у комбінації з клопідогрелем та/або низькою дозою АСК, інтенсивність дозування АВК слід ретельно контролювати, при цьому цільове значення МНВ становить 2,0–2,5 (IIa, C).

4. Коли НОАК застосовують у комбінації з клопідогрелем та/або АСК у низькій дозі, для профілактики інсульту може розглядатися менша тестова доза (а саме дабігатран 110 мг двічі на добу, ривароксабан 15 мг на добу або апіксабан 2,5 мг двічі на добу) (інформація про медичне застосування едоксабану очікується) (IIb, C).

5. У пацієнтів з ФП і стабільним захворюванням судин (умовно позначається як стан, коли не було жодних гострих ішемічних подій, повторних реваскуляризацій упродовж  $> 1$  року) хворому слід призначити лише ОАК (а саме НОАК або АВК) (IIa, B).

6. Залежно від досвіду та преференцій хірурга для мінімізації ризику локальної кровотечі може розглядатися проведення коронарографії/втручання через променевий доступ (IIa, C).

7. У пацієнтів з низьким геморагічним ризиком (тобто балом 0–2 за шкалою HAS-BLED) може надаватися перевага СМП перед МС (IIb, C).

8. Не слід застосовувати нові інгібітори рецепторів P2Y12 (prasugrel і ticagrelor) у складі потрібної антитромботичної терапії у пацієнтів з ФП (III, C).

## Стабільна ішемічна хвороба серця

1. У пацієнтів зі стабільною ІХС та ФП, яким проведено ЧКВ, і які мають низький ризик геморагічних ускладнень (HAS-BLED 0–2 бали), доцільним є призначення потрібної терапії (ОАК, АСК 75–100 мг на добу, клопідогрель 75 мг на добу) впродовж, як мінімум, 4 тиж (і не довше ніж 6 міс) після ЧКВ, з наступним переходом на подвійну терапію у складі ОАК

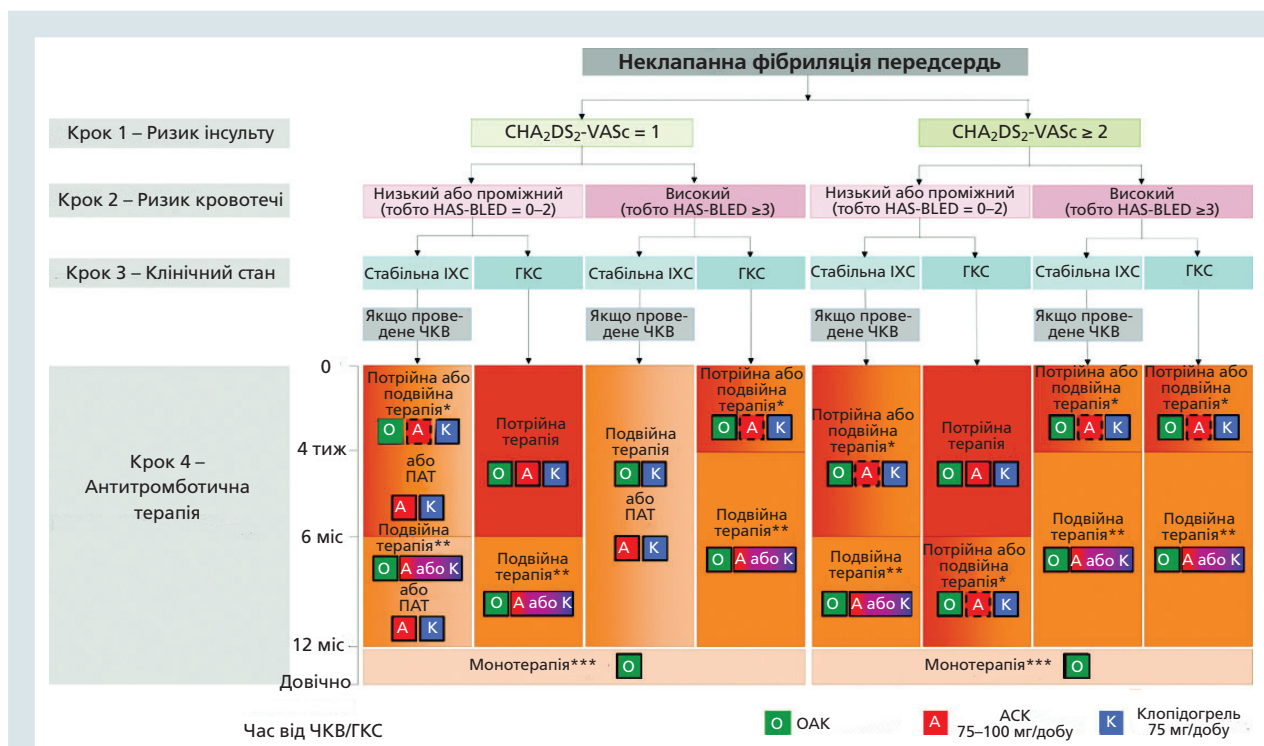


Рисунок. Вибір антитромботичної терапії, зокрема комбінацій пероральних антикоагулянтів (О), АСК (А) та/або клопідогрелю (К). Для Кроку 4 фоновий колір та його градієнти відображають інтенсивність антитромботичної терапії (наприклад, темний фоновий колір дорівнює високій інтенсивності; світлий фоновий колір – низькій інтенсивності). Суцільні квадрати містять рекомендовані препарати. Пунктирні квадрати містять можливі препарати (на розсуд клініциста). В цілому перевагу надають СМП перед МС, особливо в пацієнтів з низьким ризиком кровотечі (HAS-BLED 0–2 бали). Якщо АВК застосовують як компоненти потрібної терапії, слід утримувати показник МНВ в інтервалі 2,0–2,5, а ЧТІ має становити  $> 70\%$ .

\* У деяких пацієнтів можливою є подвійна терапія у складі ОАК та клопідогрелю.

\*\* Призначення АСК як альтернативи клопідогрелю можна розглядати в пацієнтів, які приймають подвійну терапію (тобто пероральний антикоагулянт та один антиагрегант).

\*\*\* Призначення подвійної терапії у складі ОАК та антиагреганта (АСК і клопідогрель) можна розглядати в пацієнтів з дуже високим ризиком коронарних подій.

(а саме – НОАК або АВК) і клопідогрелю 75 мг на добу (або як альтернатива – АСК 75–100 мг на добу), яку доцільно продовжити до 12 міс (Іа, С).

А. В окремих пацієнтів з балом 1 за шкалою  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  (що зумовлене, власне, їхнім судинним захворюванням) і низьким геморагічним ризиком (HAS-BLED 0–2 бали) можливим є призначення ПАТ у складі АСК 75–100 мг на добу і клопідогрелю 75 мг на добу або подвійної антитромботичної терапії у складі ОАК (а саме – НОАК чи АВК) і клопідогрелю 75 мг на добу (Іа, С).

Б. Подвійна терапія у складі ОАК (а саме – НОАК або АВК) і клопідогрелю 75 мг на добу може розглядатися як альтернатива початковій потрійній терапії в окремих пацієнтів з балом за шкалою  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  (Іб, С).

2. У пацієнтів зі стабільною ІХС та ФП, яким проведено ЧКВ, і які мають високий ризик геморагічних ускладнень (HAS-BLED > 3), доцільно призначити потрійну (ОАК, АСК 75–100 мг на добу, клопідогрелю 75 мг на добу) або подвійну терапію у вигляді ОАК (а саме – НОАК або АВК) та клопідогрелю 75 мг на добу впродовж 4 тиж після ЧКВ, з наступним переходом на подвійну терапію у складі ОАК і клопідогрелю 75 мг на добу (як альтернатива – АСК 75–100 мг на добу), яку доцільно продовжити до 12 міс (Іа, С).

А. В окремих пацієнтів з балом 1 за шкалою  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  і високим геморагічним ризиком (HAS-BLED > 3 балів) можливо призначити ПАТ у складі АСК 75–100 мг на добу і клопідогрелю 75 мг на добу або подвійну антитромботичну терапію у складі ОАК (а саме – НОАК або АВК) і клопідогрелю 75 мг на добу (Іб, С).

3. Тривала антитромботична терапія ОАК (а саме – НОАК або АВК) (понад 12 міс) рекомендована всім пацієнтам (І, В).

А. Комбіноване застосування ОАК плюс одного антиагреганта (переважно клопідогрелю 75 мг/добу, як альтернативи – АСК 75–100 мг/добу) можливе лише в окремих випадках, наприклад, стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимального сегмента лівої низхідної гілки, проксимальної біфуркації, при повторних ІМ тощо (Іб, С).

4. Гастропротекція ІПП доцільна в пацієнтів, які приймають ОАК з антиагрегантами (Іа, С).

5. У пацієнтів, які приймають ОАК і мають помірний або високий ризик тромбоемболічних ускладнень (тобто  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  балів), при проведенні ЧКВ перевагу слід надавати стратегії безперервної антикоагулянтної терапії без додаткових болусів гепарину; при цьому

променевому доступу слід надавати перевагу під час терапевтичної антикоагуляції за допомогою АКВ (МНО 2–3). Ця стратегія могла би зменшити ризик перипроцедурної кровотечі та тромбоемболічних подій (Іа, С).

6. У пацієнтів, які приймають НОАК і мають помірний або високий ризик тромбоемболічних ускладнень (тобто  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  балів), перед проведенням планової ЧКВ доцільна стандартна практика відміни препарату за 48 год та призначення парентеральних антикоагулянтів за звичайними протоколами (Іб, С).

7. Якщо перед проведенням процедур у пацієнтів з високим ризиком (тобто ТІАК чи інші процедури, відмінні від ЧКВ, пов'язані з високим ризиком кровотеч) необхідно відмінити ОАК на період довше 48 год, можливе підшкірне введення еноксапарину, хоча ефективність такої стратегії не визначена.

Дані фармакодинамічних досліджень свідчать про те, що еноксапарин міг би бути більш оптимальним, аніж НФГ, завдяки більш передбачуваному і стабільному рівню антикоагуляції.

Така «міст»-терапія може асоціюватися з підвищеним геморагічним ризиком, імовірно, через подвійний механізм антикоагуляції у період перехресту. За умови використання НОАК часові рамки проведення будь-якої «міст»-терапії залежатимуть від функціонального стану нирок і фармакокінетики специфічного НОАК (Іб, С).

ІПП доцільно призначити всім пацієнтам. Слід надавати перевагу СМП нового покоління перед МС в осіб з низьким ризиком кровотечі. У цілому, слід надавати перевагу СМП нового покоління перед МС у пацієнтів, особливо в осіб з низьким ризиком кровотечі (HAS-BLED 0–2 бали). ОАК, оральна антикоагулянтна терапія у вигляді або варфарину (МНО 2,0–2,5) або вітамін К-незалежних антикоагулянтів у більш низьких тестових дозах при ФП (дабігатран 110 мг двічі на добу, ривароксабан 15 мг на добу або апіксабан 2,5 мг двічі на добу).

### **Гострий коронарний синдром без стійкої елевації сегмента ST (нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда без підйому сегмента ST)**

1. Пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST з помірним або високим ризиком, а також ФП і низьким геморагічним ризиком (HAS-BLED 0–2 бали) слід призначити ПАТ (АСК і клопідогрелю), а також додати до лікування або продовжити прийом ОАК (НОАК чи АВК) (Іа, С).



2. У пацієнтів з ГКС без стійкої елевації сегмента ST слід надавати перевагу ранній інвазивній стратегії (впродовж 24 год) з метою оперативного визначення лікувальної тактики (фармакотерапія проти ЧКВ проти коронарного шунтування), а також підбору оптимального режиму антитромботичної терапії (IIa, C).

А. Слід уникати попереднього лікування інгібіторами глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (ГП IIb/IIIa) у таких пацієнтів.

Б. Попереднє лікування інгібіторами рецепторів P2Y<sub>12</sub> може бути відкладене до моменту проведення коронароангіографії у випадку ранньої інвазивної стратегії впродовж 24 год.

3. При ГКС пацієнти, як правило, отримують АСК, клопідогрель, гепарин (НФГ або еноксапарин) або бівалірудин та/або інгібітори ГП IIb/IIIa. Враховуючи ризик ішемії та кровотеч, раціональним є припинення терапії ОАК (НОАК або АВК); якщо АВК чи НОАК застосовують, введення НВГ чи бівалірудину може бути лише як допоміжний невідкладний захід (запобігати введенню інгібіторів ГП IIb/IIIa), а також при значенні МНВ  $\leq 2$  на тлі прийому АВК; при цьому слід враховувати потенційну необхідність проведення невідкладної додаткової антитромботичної терапії, високий тромботичний та геморагічний ризику (IIb, C).

А. У пацієнтів з ГКС та низьким ризиком, за умови затримки проведення інвазивного лікування впродовж > 24 год після госпіталізації, доцільним може бути припинення прийому ОАК та проведення «міст»-терапії НФГ або еноксапарином (IIb, C). У випадку НОАК доцільно відмінити препарат за 36–48 год до проведення (залежить від біологічного періоду напіввиведення та функціонального стану нирок (IIb, B)).

Б. Коли є потреба у проведенні парентеральної антикоагулянтної терапії як супроводу ЧКВ у пацієнтів з високим ризиком кровотечі, слід розглядати призначення бівалірудину як альтернативи НФГ (IIa, A).

В. Коли є потреба у проведенні парентеральної антикоагулянтної терапії як супроводу ЧКВ у пацієнтів з низьким ризиком кровотечі, слід розглядати призначення бівалірудину як альтернативи НФГ (IIa, B).

4. У пацієнтів з ГКС та ФП, які мають низький ризик кровотечі (HAS-BLED 0–2 бали), слід розглядати призначення потрібної терапії (ОАК, АСК і клопідогрель) упродовж 6 міс після ЧКВ, незалежно від типу стента; у подальшому слід перейти на тривалий (до 12 міс) прийом ОАК і клопідогрелю 75 мг на добу (як альтернативи – АСК 75–100 мг на добу) (IIa, C).

А. В окремих пацієнтів з балом  $\geq 2$  за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc і низьким ризиком кровотечі

(HAS-BLED 0–2 бали) можна розглядати продовження прийому потрібної або подвійної антитромботичної терапії у вигляді ОАК (НОАК або АВК) і клопідогрелю 75 мг на добу (IIb, C) від 6 до 12 міс (IIb, C).

5. У пацієнтів з ГКС та ФП, які мають високий ризик кровотечі (HAS-BLED  $\geq 3$  балів), слід розглядати початкове призначення потрібної терапії (ОАК, АСК і клопідогрель) упродовж 4 тиж після ЧКВ, незалежно від типу стента; у подальшому слід перейти на тривалий (до 12 міс) прийом ОАК та одного антиагреганта (переважно клопідогрелю 75 мг на добу або як альтернативи АСК 75–100 мг на добу) (IIa, C).

А. В окремих пацієнтів з високим ризиком кровотечі (тобто HAS-BLED  $\geq 3$  балів) і низьким ризиком тромбозу стента/повторних ішемічних подій може розглядатися прийом подвійної терапії у складі ОАК та клопідогрелю 75 мг на добу (IIb, C).

6. Тривала антитромботична терапія (довше 12 міс) ОАК (АВК або НОАК) рекомендована всім пацієнтам (I, B).

А. Комбінація ОАК та одного антиагреганта (переважно клопідогрелю 75 мг/добу або як альтернативи АСК 75–100 мг/добу) може розглядатися лише в окремих випадках, наприклад, стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимального сегмента лівої низхідної гілки, проксимальної біфуркації, повторні ІМ тощо (IIb, B).

7. Використання тикагрелору або прасугрелю в комбінації з ОАК може розглядатися лише за певних обставин (наприклад, верифікований тромбоз стента на тлі прийому клопідогрелю, АСК та ОАК) (IIb, C).

## Первинне черезшкірне коронарне втручання

1. У гострій ситуації – у разі ФП та ІМ з підйомом сегмента ST – лікування пацієнтів передбачає первинне ЧКВ, АСК, клопідогрель і гепарин (НФГ) або бівалірудин, у той час як інгібітори ГП IIb/IIIa як допоміжний невідкладний засіб можуть бути корисними в окремих випадках. Враховуючи геморагічний ризик при застосуванні такої комбінації антитромботичних засобів, іноді доцільно тимчасово припинити терапію ОАК. Регулярне та навіть «рутинне» застосування інгібіторів ГП IIb/IIIa не рекомендоване, як і нових інгібіторів рецепторів P2Y<sub>12</sub> (IIb, B).

2. У разі ІМ з підйомом сегмента ST ЧКВ через радіальний доступ – найкращий захід для запобігання кровотечам, пов'язаним з процедурою, що залежить від досвіду та преференцій хірурга (I, A).

3. У пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST та ФП, які мають низький ризик кровотечі (HAS-BLED 0–2 бали), слід розглядати початкове призначення потрібної терапії (ОАК, АСК і клопідогрелю) упродовж 6 міс після ЧКВ, незалежно від типу стента; у подальшому слід перейти на тривалий (до 12 міс) прийом ОАК та клопідогрелю 75 мг на добу (або як альтернативи АСК 75–100 мг на добу) (IIa, C).

А. В окремих пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST, балом  $\geq 2$  за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc і низьким ризиком кровотечі (HAS-BLED 0–2 бали) може розглядатися продовження прийому потрібної терапії або подвійної терапії у складі ОАК (НОАК або АВК) та клопідогрелю 75 мг на добу (IIb, C).

4. У пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST та ФП, які мають високий ризик кровотечі (HAS-BLED  $\geq 3$  балів), слід розглядати початкове призначення потрібної терапії (ОАК, АСК і клопідогрелю) упродовж 4 тиж після ЧКВ, незалежно від типу стента; у подальшому слід перейти на тривалий (до 12 міс) прийом ОАК та одного антиагреганта (переважно клопідогрелю 75 мг на добу або як альтернативи АСК 75–100 мг на добу) (IIa, C).

А. В окремих випадках у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (тобто HAS-BLED  $\geq 3$  балів) та низьким ризиком тромбозу стента/повторних ішемічних подій як альтернатива потрібній може розглядатися призначення подвійної антитромботичної терапії у складі ОАК і клопідогрелю 74 мг/добу (IIb, B).

5. Тривала антитромботична терапія (довше 12 міс) ОАК (АВК або НОАК) рекомендована всім пацієнтам (I, B).

А. Прийом комбінації ОАК та одного антиагреганта (переважно клопідогрелю 75 мг/добу або як альтернативи АСК 75–100 мг/добу) може іноді бути продовженим лише в окремих випадках, наприклад, стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимального сегмента лівої низхідної гілки, проксимальної біфуркації, повторні ІМ тощо (IIb, B).

6. Рутинне застосування тикагрелору чи прасугрелю в комбінації з ОАК не рекомендоване (III, B).

А. Використання тикагрелору або прасугрелю в комбінації з ОАК може розглядатися лише за певних обставин (наприклад, верифікований

тромбоз стента на тлі прийому клопідогрелю, АСК та ОАК) (IIb, C).

### **Застосовність рекомендацій серед загалу пацієнтів, які приймають антикоагулянти (незалежно від наявності фібриляції передсердь)**

Рекомендації для хворих з неклапанною ФП у цілому стосуються і широкого загалу пацієнтів, які приймають антикоагулянти, за кількома важливими винятками.

1. У пацієнтів з ФП та механічними протезами клапанів серця значно підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень та/або тромбозу протеза клапана на тлі переривання антикоагулянтної терапії АВК. Цим хворим черезшкірні процедури доцільно проводити на тлі антикоагулянтної терапії АВК, при цьому медіана МНВ має бути найменшою, наскільки це можливо, в межах терапевтичного інтервалу, що визначається чинниками ризику і тромбогенністю протеза (IIa, B).

2. НОАК не повинні застосовуватися в пацієнтів з механічними клапанами серця або клапанною ФП (III, B).

3. У пацієнтів з нещодавно перенесеними (3–6 міс) або повторними венозними тромбоемболіями існує ризик повторних подій на тлі переривання антикоагулянтної терапії. У таких хворих слід надавати перевагу радіальному артеріальному доступу, особливо на тлі терапевтичної антикоагуляції (АВК з МНО 2–3; або НОАК), що залежить від досвіду хірурга (IIa, C).

4. У пацієнтів зі стабільним судинним захворюванням (наприклад, за відсутності гострих ішемічних подій або ЧКВ/стентування впродовж попереднього року) доцільна монотерапія ОАК (АВК з адекватним контролем або НОАК), при цьому супутня антиагрегантна терапія рутинно не повинна призначатися (IIa, B).

А. Прийом комбінації ОАК та одного антиагреганта (переважно клопідогрелю 75 мг/добу або як альтернативи АСК 75–100 мг/добу) може іноді бути продовженим лише в окремих випадках, наприклад, стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимального сегмента лівої низхідної гілки, проксимальної біфуркації, повторні ІМ тощо (IIb, B).

*Переклад к. мед. н. К.О. Михалева*

## **Література**

1. Ahmed I., Gertner E., Nelson W.B. et al. Continuing warfarin therapy superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients under going pace maker and defibrillator implantation // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7. – P. 745–749.
2. Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L. et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy

after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 2877–2885.

3. Alexander J.H., Lopes R.D., James S. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 699–708.

4. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L. et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 224–232.
5. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 Score // *Chest.*– 2013.– Vol. 144.– P. 1555–1563.
6. Armstrong M.J., Gronseth G., Anderson D.C. et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.*– 2013.– Vol. 80.– P. 2065–2069.
7. Azoulay L., Dell'Aniello S., Simon T. et al. The concurrent use of anti-thrombotic therapies and the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation // *Thromb. Haemost.*– 2013.– Vol. 109.– P. 431–439.
8. Bang C.N., Gislason G.H., Greve A.M. 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.– Vol. 3.– P. 000382.
9. Bernard A., Fauchier L., Pellegrin C. et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation under-going coronary stent implantation // *Thromb. Haemost.*– 2013.– Vol. 110.– P. 560–568.
10. Billett H.H., Scorziello B.A., Giannattasio E.R., Cohen H.W. Low molecular weight heparin bridging for atrial fibrillation: is VTE thromboprophylaxis the major benefit? // *J. Thromb. Thrombol.*– 2010.– Vol. 30.– P. 479–485.
11. Bin Abdulhak A.A., Khan A.R., Tleyjeh I.M. et al. Safety and efficacy of interrupted dabigatran for periprocedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Europace.*– 2013.– Vol. 15.– P. 1412–1420.
12. Birnie D.H., Healey J.S., Wells G.A. et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 368.– P. 2084–2093.
13. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.*– 2008.– Vol. 118.– P. 523–661.
14. BRAVO-Investigators. Effect of Bivalirudin on Aortic Valve Intervention Outcomes (BRAVO) Study. Presented at Transcatheter Therapeutics Miami Nov 8. 2011. clinical-trial-results.org / Slides / BRAVO presentation And Back Up Slides 2.ppt. Last access on November 25, 2013.
15. Brugaletta S., Martin-Yuste V., Ferreira-Gonza I. et al. Adequate antiplatelet therapy in patients on chronic anti-vitamin K treatment under-going percutaneous coronary intervention // *World. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 3.– P. 367–373.
16. Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 369.– P. 1406–1415.
17. Caballero L., Ruiz-Nodar J.M., Marin F. et al. Oral anticoagulation improves the prognosis of octogenarian patients with atrial fibrillation under-going percutaneous coronary intervention and stenting // *Age Ageing.*– 2013.– Vol. 42.– P. 70–75.
18. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused up date of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Europace.*– 2012.– Vol. 14.– P. 1385–1413.
19. Cano O., Munoz B., Tejada D. et al. Evaluation of a new standardized protocol for the perioperative management of chronically anticoagulated patients receiving implantable cardiac arrhythmia devices // *Heart Rhythm.*– 2012.– Vol. 9.– P. 361–367.
20. Chan W., Ajani A.E., Clark D.J. et al. Impact of periprocedural atrial fibrillation on short-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 109.– P. 471–477.
21. Chen H.C., Chen Y.L., Guo B.F. et al. Thrombocytopenia, dual antiplatelet therapy, and heparin bridging strategy in-crate pocket hematoma complications in patients undergoing cardiac rhythm device implantation // *Can. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 29.– P. 1110–1117.
22. Cheng A., Nazarian S., Brinker J.A. et al. Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a randomized clinical trial // *Heart Rhythm.*– 2011.– Vol. 8.– P. 536–540.
23. Chow V., Ranasinghe I., Lau J. et al. Periprocedural anticoagulation and the incidence of haematoma formation after permanent pacemaker implantation in the elderly // *Heart, Lung Circ.*– 2010.– Vol. 19.– P. 706–712.
24. Clemens A., Fraessdorf M., Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment // *Vasc. Health Risk Manage.*– 2013.– Vol. 9.– P. 599–615.
25. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.*– 2006.– Vol. 367.– P. 1903–1912.
26. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 364.– P. 806–817.
27. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 361.– P. 1139–1151.
28. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. New lyidentified events in the RE-LY trial // *New Engl. J. Med.*– 2010.– Vol. 363.– P. 1875–1876.
29. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D. et al. The LongTerm Multi-Center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: (RELY-ABLE) Study // *Circulation.*– 2013.– Vol. 128.– P. 237–243.
30. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L. et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial // *Circulation.*– 2013.– Vol. 127.– P. 634–640.
31. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease // *Thromb. Haemost.*– 2013.– Vol. 109.– P. 569–579.
32. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease // *Thromb. Haemost.*– 2013.– Vol. 110.– P. 1087–1107.
33. De Caterina R.D., Husted S., Wallentin L. et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 59.– P. 1413–1425.
34. Dentali F., Riva N., Crowther M. et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 2381–2391.
35. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // *Lancet.*– 2013.– Vol. 381.– P. 1107–1115.
36. Di Biase L., Burkhardt J.D., Mohanty P. et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio // *Circulation.*– 2010.– Vol. 121.– P. 2550–2556.
37. Di Mario C., Eltchaninoff H., Moat N. et al. The 2011–12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients // *Euro Intervention.*– 2013.– Vol. 8.– P. 1362–1371.
38. Donze J., Rodondi N., Waeber G. et al. Scorestopredict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study // *Am. J. Med.*– 2012.– Vol. 125.– P. 1095–1102.
39. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A. et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.*– 2012.– Vol. 141.– P. 3265–3505.
40. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 369.– P. 1206–1214.
41. Fauchier L., Pellegrin C., Bernard A. et al. Comparison of frequency of major adverse events in patients with atrial fibrillation receiving baremetal versus drug-eluting stents in their coronary arteries // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 110.– P. 7–12.
42. Faxon D.P., Eikelboom J.W., Berger P.B. et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective // *Thromb. Haemost.*– 2011.– Vol. 106.– P. 572–584.
43. Figulla H.R., Cremer J., Walther T. Positionspapier zur catheter gefuhrten Aorten klappen intervention // *Kardiologie.*– 2009.– Vol. 3.– P. 199–206.
44. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M. et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients // *Thromb. Haemost.*– 2011.– Vol. 106.– P. 968–977.
45. Gallego P., Roldan V., Marin F. et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation // *Thromb. Haemost.*– 2013.– Vol. 110.– P. 1189–1198.
46. Gao F., Zhou Y.J., Wang Z.J. et al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation // *Circ. J.*– 2010.– Vol. 74.– P. 701–708.
47. Gerson L.B., Michaels L., Ullah N. et al. Adverse events associated with anticoagulation therapy in the periendoscopic period // *Gastrointest Endosc.*– 2010.– Vol. 71.– P. 1211–1217.
48. Ghanbari H., Feldman D., Schmidt M. Cardiac resynchronization therapy device implantation in patients with therapeutic international normalized ratios // *Pacing. Clin. Electrophysiol.*– 2010.– Vol. 33.– P. 400–406.
49. Gilard M., Blanchard D., Helft G. et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulant under-going percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants[STEN- TICO]) // *Am. J. Cardiol.*– 2009.– Vol. 104.– P. 338–342.
50. Gilard M., Eltchaninoff H., Iung B. et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients // *New Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 366.– P. 1705–1715.



51. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 369.– P. 2093–2104.
52. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 981–992.
53. Hakalahti A., Uusimaa P., Ylitalo K., Raatikainen M.J. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment // *Europace.*– 2011.– Vol. 13.– P. 640–645.
54. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 2999–3054.
55. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T. et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and dipyridol in patients with atrial fibrillation // *Arch. Internal Med.*– 2010.– Vol. 170.– P. 1433–1441.
56. Hawn M.T., Graham L.A., Richman J.S. et al. Risk of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery in patients with coronary stents // *JAMA.*– 2013.– Vol. 310.– P. 1462–1472.
57. Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J. et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 343–348.
58. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace.*– 2013.– Vol. 15.– P. 625–651.
59. Ho K.W., Ivanov J., Freixa X. et al. Antithrombotic therapy after coronary stenting in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Can. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 29.– P. 213–218.
60. Hohnloser S.H., Camm A.J. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. // *Europace.*– 2013.– Vol. 15.– P. 1407–1411.
61. Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S. et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial // *Circulation.*– 2012.– Vol. 125.– P. 669–676.
62. Holmes D.R. Jr., Mack M.J., Kaul S. et al. ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 59.– P. 1200–1254.
63. Huber K., Airaksinen K.J., Cuisset T. et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation under going coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe // *Thromb. Haemost.*– 2011.– Vol. 106.– P. 569–571.
64. Huber K., Lip G.Y. Differences between ACC/AHA and ESC Guidelines on antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes // *Thromb. Haemost.*– 2013.– Vol. 110.– P. 11–13.
65. Huisman M.V., Lip G.Y., Diener H.C. et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice // *Thromb. Haemost.*– 2012.– Vol. 107.– P. 838–847.
66. Husted S., De Caterina R., Andreotti F. et al. Esc Working Group On Thrombosis Task Force On Anticoagulants In Heart Disease OB. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel // *Thromb. Haemost.*– 2014.– Vol. 111.– P. 781–782.
67. Jaffer A.K., Brotman D.J., Bash L.D. et al. Variations in perioperative warfarin management: outcomes and practice patterns in hospitals // *Am. J. Med.*– 2010.– Vol. 123.– P. 141–150.
68. Kastrati A., Neumann F.J., Mehilli J. et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359.– P. 688–696.
69. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) // *Europace.*– 2014.– Vol. 16.– P. 6–14.
70. Kirchhof P., Breithardt G., Aliot E. et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence Network/European Heart Rhythm Association consensus conference // *Europace.*– 2013.– Vol. 15.– P. 1540–1556.
71. Kravle S., Schneider K., Lang S. et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation under going first-time coronary angiography // *PLoS One.*– 2011.– Vol. 6.– P. 24964.
72. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2746–2751.
73. Lahtela H., Rubboli A., Schlitt A. et al. Heparin bridging vs. uninterrupted oral anticoagulation in patients with Atrial Fibrillation under going Coronary Artery Stenting. Results from the AFCAS registry // *Circ. J.*– 2012.– Vol. 76.– P. 1363–1368.
74. Lakkireddy D., Reddy Y.M., Di Biase L. et al. Feasibility and safety of an interrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63.– P. 982–988.
75. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B. et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 981–989.
76. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H. et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 1185–1193.
77. Lane D., Raichand S., Moore D. et al. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Health Technol Assess.*– 2013.– Vol. 17.– P. 1–188.
78. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjoth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in 'real world' patients with atrial fibrillation: a prospective nation wide cohort study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 2264–2273.
79. Lee C.K., Yoo S.Y., Hong M.Y., Jang J.K. Antithrombotic or antiplatelet agents in patients undergoing permanent pacemaker implantation // *Korean. Circ. J.*– 2012.– Vol. 42.– P. 538–542.
80. Leon M.B., Smith C.R., Mack M. et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery // *New Engl. J. Med.*– 2010.– Vol. 363.– P. 1597–1607.
81. Li H.K., Chen F.C., Rea R.F. et al. No increased bleeding events with continuation of oral anticoagulation therapy for patients undergoing cardiac device procedure // *Pacing. Clin. Electrophysiol.*– 2011.– Vol. 34.– P. 868–874.
82. Lip G.Y. Recommendation for thromboprophylaxis in the 2012 focused update of the ESC guidelines on atrial fibrillation: a commentary // *J. Thromb. Haemost.*– 2013.– Vol. 11.– P. 615–626.
83. Lip G.Y., Bongiorni M.G., Dobrea D. et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey // *Europace.*– 2013.– Vol. 15.– P. 1526–1532.
84. Lip G.Y., Haguenoer K., Saint-Etienne C., Fauchier L. Relationship of the SAmE-TT2R2 Score to Poor-Quality Anticoagulation, Stroke, Clinically Relevant Bleeding, and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation // *Chest.* – DOI: 10.1378/ chest.13-2976.
85. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting // *Thromb. Haemost.*– 2010.– Vol. 103.– P. 13–28.
86. Lip G.Y., Lane D.A. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? // *Am. J. Med.*– 2010.– Vol. 123.– P. 785–789.
87. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A. et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry // *Europace.*– 2014.– Vol. 16.– P. 308–319.
88. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest.*– 2010.– Vol. 137.– P. 263–272.
89. Lopes R.D., Li L., Granger C.B. et al. Atrial fibrillation and acute myocardial infarction: antithrombotic therapy and outcomes // *Am. J. Med.*– 2012.– Vol. 125.– P. 897–905.
90. Mahaffey K.W., Stevens S.R., White H.D. et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonist or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 233–241.
91. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // *B.M.J. Open.*– 2012.– Vol. 2.
92. Manzano-Fernandez S., Cambroner F., Caro-Martinez C. et al. Mild kidney disease as a risk factor for major bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary stenting // *Thromb. Haemost.*– 2012.– Vol. 107.– P. 51–58.
93. Marin F., Huber K., Lip G.Y. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation and stent implantation: treatment or threats by use of triple or dual antithrombotic therapy // *Thromb. Haemost.*– 2013.– Vol. 110.– P. 623–625.
94. McBane R.D., Wysokinski W.E., Daniels P.R. et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with venous thromboembolism // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2010.– Vol. 30.– P. 442–448.
95. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Group AA-Ts. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.*– 2009.– Vol. 374.– P. 29–38.
96. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.*– 2009.– Vol. 374.– P. 29–38.
97. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *New Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 366.– P. 9–19.
98. Mehran R., Baber U., Steg P.G. et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study //



- Lancet.– 2013.– Vol. 382.– P. 1714–1722.
99. Mok M., Urena M., Nombela-Franco L. et al. Clinical and prognostic implications of existing and new-onset atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation // *J. Thromb. Thrombolysis.*– 2013.– Vol. 35.– P. 450–455.
  100. Mutuberria M., Sambola A., Bosche, Garcia del Blanco B. et al. Outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a low-moderate CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score: do they need anticoagulation? // *Eur. Heart J.*– 2013.– P. abstract 4093.
  101. Ndrepepa G., Neumann F.J., Deliargyris E.N. et al. Bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: pooled analysis from the ACUTY and ISAR-REACT 4 trials // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2012.– Vol. 5.– P. 705–712.
  102. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al. Dabigatran vs. placebo in clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents // *Euro Intervention.*– 2013.– Vol. 8.– P. 1061–1071.
  103. Oldgren J., Wallentin L., Alexander J.H. et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 1670–1680.
  104. Pasceri V., Patti G., Pristipino C. et al. Safety of drug eluting stents in patients on chronic anticoagulation using long-term single antiplatelet treatment with clopidogrel // *Catheter Cardiovasc. Interv.*– 2010.– Vol. 75.– P. 936–942.
  105. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 883–891.
  106. Pilgrim T., Kalesan B., Zanchin T. et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents // *Euro Intervention.*– 2013.– Vol. 8.– P. 1061–1071.
  107. Pini R., Faggioli G., Mauro R. et al. Chronic oral anticoagulant therapy in carotid artery stenting: the un-necessity of perioperative bridging heparin therapy // *Thromb. Res.*– 2012.– Vol. 130.– P. 12–15.
  108. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. Anoveluser-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest.*– 2010.– Vol. 138.– P. 1093–1100.
  109. Poll D., Antonucci E., Testa S., Lip G.Y. A prospective validation of the SAME-TT2R2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin // *Intern. Emerg. Med.*– 2014.– Vol. 9.– P. 443–447.
  110. Potpara T.S., Lip G.Y., Dagnes N. et al. Management of acute coronary syndrome in patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey // *Europace.*– 2014.– Vol. 16.– P. 293–298.
  111. Rubboli A., Colletta M., Valencia J. et al. Periprocedural management and in-hospital outcome of patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting // *J. Interv. Cardiol.*– 2009.– Vol. 22.– P. 390–397.
  112. Rubboli A., Kovacic J.C., Mehran R., Lip G.Y. Coronary stent implantation in patients committed to long-term oral anticoagulation therapy: successfully navigating the treatment options // *Chest.*– 2011.– Vol. 139.– P. 981–987.
  113. Rubboli A., Magnavacchi P., Guastaroba P. et al. Antithrombotic management and 1-year outcome of patients on oral anticoagulation undergoing coronary stent implantation (from the Registro Regionale Angioplastiche Emilia- Romagna Registry) // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 109.– P. 1411–1417.
  114. Rubboli A., Schlitt A., Kiviniemi T. et al. One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the AFCAS Registry // *Clin. Cardiol.*– 2014.– Vol. 37.– P. 357–364.
  115. Rubboli A., Sciahbasi A., Briguori C. et al. In-hospital management and outcome of patients on warfarin under-going coronary stent implantation: results of the multicenter, prospective WARfarin and coronary STENTing (WAR-STENT) registry // *J. Invasive. Cardiol.*– 2013.– Vol. 25.– P. 170–176.
  116. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet.*– 2014.– Vol. 383.– P. 955–962.
  117. Ruiz-Nodar J.M., Marin F., Roldan V. et al. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? // *Circ. Cardiovasc. Intervent.*– 2012.– Vol. 5.– P. 459–466.
  118. Saheb K.J., Deng B.Q., Hu Q.S. et al. Triple antithrombotic therapy versus double antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients requiring chronic oral anticoagulation: a meta-analysis // *Chin. Med. J. (Engl.)*– 2013.– Vol. 126.– P. 2536–2542.
  119. Sambola A., Ferreira-Gonzalez I., Angel J. et al. Therapeutic strategies after coronary stenting in chronically anticoagulated patients: the MUSICA study // *Heart.*– 2009.– Vol. 95.– P. 1483–1488.
  120. Sambola A., Montoro J.B., Del Blanco B.G. et al. Dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation plus dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and low-to-moderate thromboembolic risk undergoing coronary stenting: design of the MUSICA-2 randomized trial // *Am. Heart J.*– 2013.– Vol. 166.– P. 669–675.
  121. Sarafoff N., Martischnig A., Wealer J. et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 2060–2066.
  122. Schlitt A., Rubboli A., Airaksinen K.E., Lip G.Y. Antiplatelet therapy and anticoagulants // *Lancet.*– 2013.– Vol. 382.– P. 24–25.
  123. Schlitt A., Rubboli A., Lip G.Y. et al. The management of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation: in-hospital-data from the atrial fibrillation under going coronary artery stenting study // *Cathet. Cardiovasc. Interv.*– 2013.– Vol. 82.– P. E864–E870.
  124. Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J. et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 364.– P. 2187–2198.
  125. Smith J.G., Wieloch M., Koul S. et al. Triple antithrombotic therapy follow in ganacute coronary syndrome: prevalence, outcomes and prognostic utility of the HAS-BLED score // *EuroIntervention.*– 2012.– Vol. 8.– P. 672–678.
  126. Smoyer-Tomic K., Siu K., Walker D.R. et al. Anticoagulant use, the prevalence of bridging, and relation to length of stay among hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*– 2012.– Vol. 12.– P. 403–413.
  127. Stabile E., Sorropago G., Pucciarelli A. SAT-TAVI Investigators. SAT-TAVI (Single Antiplatelet TherapyforTAVI) study: a randomized study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 58.– P. 218.
  128. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2569–2619.
  129. Steib A., Barre J., Mertes M. et al. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonists? // *J. Thromb. Haemost.*– 2010.– Vol. 8.– P. 499–503.
  130. Stettler C., Wandel S., Allemann S. et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis // *Lancet.*– 2007.– Vol. 370.– P. 937–948.
  131. Tafur A.J., McBane R., Wysokinski W.E. et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management // *J. Thromb. Haemost.*– 2012.– Vol. 10.– P. 261–267.
  132. Tamburino C., Ussia G.P., Maisano F. et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 1382–1389.
  133. Tompkins C., Cheng A., Dalal D. et al. Dual antiplatelet therapy and heparin 'bridging' significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55.– P. 2376–2382.
  134. Turpie A.G., Kreutz R., Llau J. et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor // *Thromb. Haemost.*– 2012.– Vol. 108.– P. 876–886.
  135. Uchida Y., Mori F., Ogawa H. et al. Impactofanticoagulanttherapy with dual antiplatelet therapy on prognosis after treatment with drug-eluting coronary stents // *J. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55.– P. 362–369.
  136. Uchino K., Hernandez A.V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.*– 2012.– Vol. 172.– P. 397–402.
  137. Ussia G.P., Scarabelli M., Mule M. et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation // *Am. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 108.– P. 1772–1776.
  138. Vahanian A., Alfieri O. Guidelines on valvular heart disease in clinical practice // *Euro Intervention.*– 2013.– Vol. 9.– P. S11–S13.
  139. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2451–2496.
  140. Webb J., Rodes-Cabau J., Fremes S. et al. Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement // *Can. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 28.– P. 520–528.
  141. Wenaweser P., Rey C., Eberli F.R. et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 1180–1187.
  142. Whitlock R.P., Sun J.C., Fremes S.E. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.*– 2012.– Vol. 141.– P. e5765–e6005.
  143. Zhao H.J., Zheng Z.T., Wang Z.H. et al. 'Triple therapy' rather than 'triple threat': a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment // *Chest.*– 2011.– Vol. 139.– P. 260–270.