

Проблемы выбора антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией

Козиолова Н. А., Полянская Е. А.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»
Минздрава России. Пермь, Россия

Как показывает клиническая практика, врач часто сталкивается с проблемой непереносимости любых пероральных антикоагулянтов, как антагонистов витамина К, так и новых пероральных антикоагулянтов, или отказа пациентов от их применения. Поэтому перед врачом встает вопрос выбора антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), и, прежде всего, на фоне ишемической болезни сердца, сахарного диабета, перенесенного ишемического инсульта. В литературе остро обсуждается проблема целесообразности назначения таким больным аспирин в виде монотерапии с целью профилактики инсульта и инфаркта миокарда. В статье представлен клинический пример больной с неклапанной ФП, перенесшей ишемический инсульт, острый коронарный синдром на фоне множественной коморбидной патологии, показаны ошибки в тактике ведения больной

в выборе антитромботической терапии и даны варианты решения проблемы вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений, повторных ишемических событий с научно-обоснованной аргументацией в соответствии с Международными и Российскими рекомендациями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 75–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-75-85>

Поступила 10/08-2015

Принята к публикации 17/08-2015

The selection problems of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation with comorbidities

Koziołova N. A., Polyanskaya E. A.

SBEI HPE "Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner" of the Healthcare Ministry. Perm, Russia

As does the clinical practice show, physician often deals with a problem of intolerability of oral anticoagulants, both vitamin K antagonists and new oral anticoagulants, either with a refuse taking these drugs at all. Hence there is an issue raises on the selection of antithrombotic therapy in atrial fibrillation (AF), and primarily, with ischemic heart disease, diabetes, stroke in anamnesis. There is a broad discussion in literature of the purpose for prescription of aspirin monotherapy to such patients with the aim of myocardial infarction and ischemic stroke prevention. In the article we present a case of female patient with nonvalvular AF having ischemic stroke and acute coronary syndrome at

the background of serious comorbidities, the errors in the management are shown on the selection of antithrombotic therapy and directions provided for secondary prevention of thromboembolic complications, recurrent ischemic events according to International and Russian Guidelines.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

Cardiovascular therapy and prevention, 2015; 14(4): 75–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-75-85>

АД — артериальное давление, АКТ — антикоагулянтная терапия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АТТ — антитромботическая терапия, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибитор протонной помпы, МНО — международное нормализованное отношение, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированные, контролируемые исследования, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является проблема коморбидности. В настоящее время широко обсуждаются вопросы влияния коморбидной патологии на клиническое течение основного соматического заболевания, эффективность медикаментозной терапии, ближайший и отдаленный прогнозы больных. Тромбоэмболические и ишемические события представляют

серьезную проблему у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета, хронической болезни почек, дисфункции щитовидной железы. Врач часто сталкивается с проблемой выбора анти- тромботической терапии (АТТ) у больных с ФП, имеющих сочетанную патологию. В данной статье

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (902) 471-47-85; факс: 8 (3422) 22-71-13

E-mail: nakoziołova@mail.ru

[Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, Полянская Е. А. — к.м.н., доцент кафедры]

на примере конкретного больного, основываясь на данных клинических исследований и современных Российских и Международных рекомендаций по диагностике и лечению ФП, представлено решение проблемы выбора АТТ у больных с ФП и ИБС на фоне множественной коморбидной патологии при непереносимости антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических и ишемических событий.

14 января 2013г больная К., 1945г рождения, была направлена участковым терапевтом на консультацию к кардиологу в поликлинику с целью выбора АТТ.

Больная на приеме у кардиолога предъявляла жалобы на перебои в работе сердца, редкие боли ангинозного характера при чрезмерной физической и эмоциональной нагрузках, купирующиеся изокетспремом, эпизодическое повышение артериального давления (АД) до максимальных цифр 180-190/100-105 мм рт.ст., сопровождающееся головными болями в теменно-затылочной области или головокружением, одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что первый пароксизм ФП был зарегистрирован 14 апреля 2007г на фоне стресса и резкого повышения АД до 170/100 мм рт.ст., который сопровождался ощущениями неритмичного сердцебиения, резкой слабостью, чувством страха смерти, потливостью. Больная была экстренно госпитализирована в кардиологическое отделение. На фоне парентерального введения эноксипарина и перорального приема аспирина больной была проведена фармакологическая кардиоверсия: внутривенное введение амиодарона 450 мг (300 мг болюсом, 150 мг — капельно), с восстановлением синусного ритма. В процессе последующего обследования у больной был выявлен диффузно-узловой зоб с признаками тиреотоксикоза средней степени тяжести. Были назначены тиреостатические препараты: мерказолил 30 мг/сут. по схеме со снижением дозы, преднизолон, на фоне которых через 9 нед. достигнуто эутиреоидное состояние. Длительность приема тиреостатических препаратов составила 1 год без рецидива тиреотоксикоза в дальнейшем. Больной также для постоянного приема были назначены β-адреноблокаторы — бисопролол 10 мг/сут., ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприл 20 мг/сут. в 2 приема, тиазидные диуретики — гидрохлортиазид 12,5 мг/сут. в фиксированной комбинации с эналаприлом, аспирин 100 мг/сут. Как гипертонику с высоким сердечно-сосудистым риском после достижения эутиреоза больной были назначены статины: аторвастатин 20 мг/сут. Через 6 нед. приема аторвастатина выявлено увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ) > в 6 раз, аспартаминотрансферазы (АСТ) > 5 раз, что было расце-

нено, как развитие гепатотоксичности на фоне приема статина. Уменьшение дозы препарата не обеспечило снижение уровня трансаминаз. Статины были отменены.

В дальнейшем у больной на фоне стабильного эутиреоидного состояния и достижения целевого уровня АД на фоне постоянной терапии сохранялись кратковременные пароксизмы ФП, которые развивались с меньшей частотой сердечных сокращений (ЧСС) и купировались либо спонтанно, либо при однократном приеме пропафенона 450 мг (3 таблетки). Риск инсульта у больной не оценивали, антикоагулянты не рекомендовали. Эхокардиография (ЭхоКГ) не проводилась. Состояние других органов-мишеней (почки, сосуды) не оценивали. В целях профилактики инсульта был назначен аспирин 75 мг/сут.

17 ноября 2010г во время очередного пароксизма ФП, когда была допущена передозировка антиаритмических препаратов (больная самостоятельно приняла 600 мг пропафенона и 15 мг бисопролола в течение 4 ч), развилось синкопальное состояние, сопровождающееся преходящей атрио-вентрикулярной блокадой II степени с ЧСС 26-30 уд./мин на электрокардиограмме (ЭКГ). Это явилось причиной очередной экстренной госпитализации, синусовый ритм с адекватной ЧСС был восстановлен без применения кардиостимуляции. Впервые во время этой госпитализации у пациентки был рассчитан риск инсульта и тромбоэмболических осложнений, который по шкале CHA₂DS₂-VAS_c (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or Thromboembolism) [1] составил 3 балла: артериальная гипертония (АГ) при повышении систолического АД >160 мм рт.ст., возраст >65 лет, женский пол, и был расценен как высокий, а также риск кровотечений — по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs or alcohol) [2], который был равен 2 баллам: АГ, возраст >65 лет, и был оценен, как невысокий. Больной отменили аспирин и назначили антикоагулянтную терапию (АКТ) — варфарин с подбором дозы по схеме с целью достижения международного нормализованного отношения (МНО) от 2 до 3. При приеме варфарина у больной возникли следующие трудности: эффективная титрация варфарина по месту жительства была затруднена в связи с проблемой оценки МНО (частая смена участкового терапевта); достижение целевого уровня МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 всегда сопровождалось геморрагическим накожным синдромом, десневыми кровотечениями, рецидивирующими носовыми кровотечениями, дважды приведшими к оказанию неотложной медицинской помощи — тампонада носовых ходов, инстилляцией гемостатических средств. Лишь 34% определений

МНО были в зоне терапевтического действия варфарина, но при этом регистрировался геморрагический синдром. Через 6 мес. больной был отменен варфарин, в качестве антитромботической профилактики инсульта при ФП был назначен аспирин в дозе 150 мг/сут. для постоянного приема.

В 2011 г у больной появились клинические симптомы и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН): одышка при обычной физической нагрузке, слабость, пастозность стоп, в связи с чем, больная была вновь госпитализирована в кардиологическое отделение. На ЭКГ регистрировалась ФП. В ходе госпитализации были выявлены относительные противопоказания к восстановлению ритма, и для больной была рекомендована стратегия контроля ЧСС без восстановления синусного ритма. При проведении ЭхоКГ (впервые от начала заболевания) получены данные об увеличении размеров левого предсердия до 48 мм, гипертрофии миокарда левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка — 160 г/м²), сохраненной сократительной способности левого желудочка (фракция выброса левого желудочка — 53,7%). У больной не выявлено каких-либо заболеваний печени и почек. Клиренс креатинина составил 67 мл/мин. К постоянной терапии β -адреноблокаторами, ИАПФ, был добавлен спиронолактон 25 мг/сут., торасемид 5 мг/сут. Учитывая анамнез геморрагического синдрома при назначении АКТ, для профилактики инсульта при перманентной форме ФП пациентке было рекомендовано продолжить однокомпонентную терапию аспирином 150 мг/сут.

В июле 2011 г пациентка на фоне адекватной антигипертензивной терапии и целевого уровня АД, при постоянном приеме аспирина перенесла ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии слева. Поступила в неврологическое отделение в тяжелом состоянии, с явлениями дизартрии, правосторонним центральным гемипарезом до плегии в руке, моторно-сенсорной афазией (оценка по модифицированной шкале Рэнкина при поступлении — 3 балла). Данные компьютерной томографии головного мозга представлены на рисунке 1.

Также во время этой госпитализации выявлен впервые сахарный диабет 2 типа: глюкоза плазмы крови натощак — 8,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 7,2%. Больной была рекомендована соответствующая диета, назначен метформин 2 г/сут. Проведено лечение, на момент выписки из стационара оценка по модифицированной шкале Рэнкина составила 2 балла, сохранялись дизартрия, гемипарез справа.

С учетом выявления дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений больной был вновь рассчитан риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VAS_c, который составил уже 6 баллов и был расценен, как очень высокий. По шкале HAS-



Рис. 1 Компьютерная томограмма головного мозга больной К., 1945 г.р. от 21.07.2011 г.

BLED риск кровотечений был прежний, и составил 2 балла. Невролог рекомендовал больной через 2 недели после выписки из стационара отменить аспирин и начать прием нового перорального антикоагулянта — селективного ингибитора Ха фактора свертывания ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сут. без лабораторного контроля.

Через 2 мес. приема ривароксабана у больной вновь развилось носовое кровотечение. Больную неоднократно осматривал отоларинголог, патологии не было выявлено. В дальнейшем при снижении дозы ривароксабана до 15 мг/сут. вновь возникло носовое кровотечение.

С учетом фармакологического действия новых оральных антикоагулянтов кардиологом в поликлинике ривароксабан был заменен на дабигатран, который является прямым ингибитором тромбина. Через 1,5 мес. приема дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сут. (большая доза дабигатрана не была назначена из-за опасений развития кровотечения) больная отметила изменение цвета мочи “до черной окраски”. Пациентка самостоятельно отменила дабигатран, начала принимать аспирин в дозе 150 мг/сут.

На фоне постоянной формы ФП, стабильного течения АГ, ХСН, сахарного диабета 2 типа при постоянном приеме препаратов: эналаприл 20 мг/сут., бисопролол 10 мг/сут., спиронолактон 25 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., метформин 2 г в сут., аспирин 150 мг/сут., у больной через 8 мес. после отмены антикоагулянтов развился острый коронарный синдром (ОКС) — нестабильная стенокардия. Больная была экстренно госпитализирована в кардиологическое отделение, где было рекомендовано проведение коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Больная отказалась. При выписке из стационара ей была назначена комбинированная антитромбоцитарная терапия: клопидогрел в дозе 75 мг/сут. и аспирин в дозе

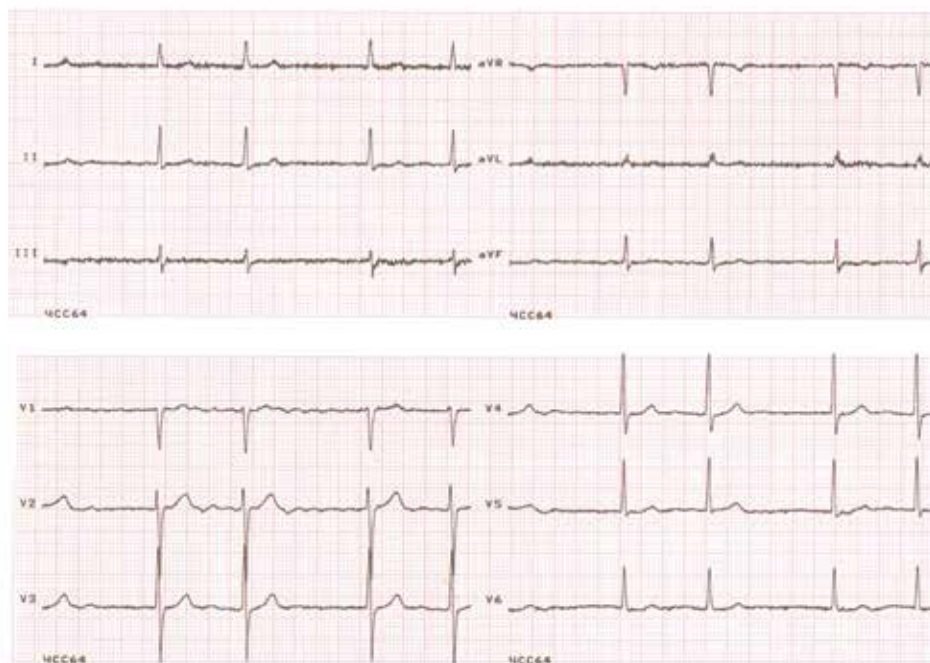


Рис. 2 ЭКГ больной К., 1945 г.р., от 14.01.2013г.



Рис. 3 ЭхоКГ больной К., 1945 г.р., от 11.12.2012г.

100 мг/сут. Из-за боязни кровотечений больная самостоятельно продолжила принимать только аспирин в дозе 150 мг/сут.

Для выбора адекватной АТТ при высоком риске у больной, как тромбоэмболических, так и ишемических событий, участковый терапевт направил больную к кардиологу.

Из анамнеза жизни обращает на себя внимание наличие у больной хронического калькулезного холецистита.

У больной отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям: у матери в возрасте 63 был ишемический инсульт, у сестры — АГ.

Вредных привычек нет.

Аллергологический анамнез спокоен.

При осмотре на приеме у кардиолога: у больной имеется абдоминальное ожирение (ИМТ=31,5 кг/м²). Кожные покровы и слизистые, лимфатические

узлы, костно-мышечная система без особенностей. Отеков нет. Пульс 68 уд./мин, не ритмичный. ЧСС 71 сокращение в 1 мин, дефицит пульса — 3 уд./мин. АД на левой руке в положении сидя в покое 136/84 мм рт.ст. Левая граница относительной сердечной тупости расширена влево на 1 см. Физиологическое соотношение тонов не сохранено, звучность тонов различна. При аускультации выслушивается систолический шум на верхушке без луча проведения. Частота дыхательных движений (ЧДД) =18 в мин. Дыхание через нос свободное. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот незначительно вздут, при пальпации безболезненный, мягкий. Незначительная гепатомегалия Селезенка перкуторно не увеличена. Почки не пальпируются. Стул, диурез в норме. При пальпации щитовидная железа увеличена до I степени, преимущественно за счет левой доли. Неврологический статус: легкая дизартрия, верхняя квадролегия справа (неполный объем движений в кисти, снижение мышечной силы). ЭКГ, ЭхоКГ больной представлены на рисунках 2, 3.

Кардиолог поставил следующий диагноз; основной: ИБС. Стенокардия напряжения I-II функционального класса в сочетании с гипертонической болезнью III стадии, достигнут целевой уровень АД, риск 4.

Сопутствующий: сахарный диабет 2 типа, компенсация. Хронический калькулезный холецистит, фаза ремиссии. Диффузно-узловой зоб. Эутиреоз.

Осложнения основного заболевания: постоянная форма ФП. ХСН IIБ стадии, II функционального класса. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений и ишемических событий с учетом неблагоприятного анамнеза приема антикоагулянтов кардиолог рекомендовал больной двойную антитромбоцитарную терапию: аспирин 100 мг и клопидогрел 75 мг. Структура остальной постоянной терапии не была изменена. С января 2013г до настоящего времени на фоне рекомендованной терапии у больной не было зафиксировано никаких сердечно-сосудистых событий.

Разбор этого клинического случая продемонстрировал существование ряда проблем в выборе АТТ с целью профилактики тромбоэмболических и ишемических событий у больной ИБС с ФП и коморбидной патологией:

- Необходимо ли было назначить больной антикоагулянты в 2007г при впервые зарегистрированном пароксизме ФП?

Согласно действующим в 2007г международным рекомендациям по ФП риск инсульта оценивался по шкале CHADS₂ [3]. Соответственно по данной шкале у больной риск инсульта в 2007г согласно данным анамнеза составил бы 1 балл. Риск инсульта считался высоким, если по шкале CHADS₂ насчитывали ≥ 2 балла, что требовало назначение антикоагулянтов. При риске инсульта 1 балл для профилактики тромбоэмболических осложнений выбор врача был свободным: либо аспирин в дозе 81-325 мг/сут., либо варфарин при поддержании МНО в диапазоне от 2 до 3. Можно констатировать, что противоречий в назначении больной аспирина с действующими в 2007г международными рекомендациями не было. Но дозировка аспирина была назначена меньше рекомендуемой.

В дальнейшем клинический и исследовательский опыт применения АТТ при ФП привел к тому, что потребовался пересмотр “старых” рекомендаций, не только с позиции выбора АТТ при ФП, но и модификации шкалы риска инсульта, необходимости шкалы риска кровотечений [1, 2, 4-6]. Так, по данным Olesen JB, et al. риск госпитализаций и смерти из-за тромбоэмболических осложнений на 100 чел/лет у больных с ФП даже при количестве баллов =0 по шкале CHADS₂ остается достоверно высоким и увеличен на 67%, как показано в таблице 1 [7].

Но если использовать шкалу CHA₂DS₂-VAS_c, то риск госпитализаций и смерти из-за тромбоэмболических осложнений на 100 чел/лет при 0 баллов будет действительно низким (таблица 2) [7].

Риск развития тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, равный ≥ 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VAS_c достоверно увеличивает риск инсульта в ≥ 2 раза.

Поэтому в “новых” Рекомендациях Европейского общества кардиологов, принятых в 2010г, рекомендуют использовать для оценки риска тромбоэмболических осложнений при ФП модифицированную

Таблица 1

Риск госпитализаций и смерти из-за тромбоэмболических осложнений на 100 чел/лет по шкале CHADS₂ [7]

Score/риск категория	1 год наблюдения
CHADS ₂	
0	1,67 (1,47-1,89)
1	4,75 (4,45-5,07)
2	7,34 (6,88-7,82)
3	15,47 (14,62-16,36)
4	21,55 (20,03-23,18)
5	19,71 (16,93-22,93)
6	22,36 (14,58-34,30)
CHADS ₂	
Низкий риск (0)	1,67 (1,47-1,89)
Промежуточный риск (1)	4,75 (4,45-5,07)
Высокий риск (2-6)	12,27 (11,84-12,71)

Таблица 2

Риск госпитализаций и смерти из-за тромбоэмболических осложнений на 100 чел/лет по шкале CHA₂DS₂-VAS_c [7]

Score/риск/категория	1 год наблюдения
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	
0	0,78 (0,58-1,04)
1	2,01 (1,70-2,36)
2	3,71 (3,36-4,09)
3	5,92 (5,53-6,34)
4	9,27 (8,71-9,86)
5	15,26 (14,35-16,24)
6	19,74 (18,21-21,41)
7	21,50 (18,75-24,64)
8	22,38 (16,29-30,76)
9	23,64 (10,62-52,61)
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	
Низкий риск (0)	0,78 (0,58-1,04)
Промежуточный риск (1)	2,01 (1,70-2,36)
Высокий риск (2-9)	8,82 (8,55-9,09)

шкалу CHA₂DS₂-VAS_c, и при количестве баллов ≥ 1 следует использовать антикоагулянты [1]. Этот подход был правильно использован в клиническом примере.

- Каковы причины возникновения кровотечений при назначении антикоагулянтов у больных ФП: антагонистов витамина К, селективных ингибиторов Ха фактора свертывания, прямых ингибиторов тромбина, в т.ч. у представленной больной, и насколько высока их частота?

Факторы риска кровотечений при назначении любых антикоагулянтов у больных ФП представлены в шкале HAS-BLED [2]. При наличии ≥ 3 баллов, риск кровотечений расценивается как высокий. У больной по шкале HAS-BLED было начислено 2 балла. Однако при оценке критериев этой шкалы очень часто не учитываются такие особенности, как

начисление 1 балла за параметр “Артериальная гипертензия” производится только, если систолическое АД >160 мм рт.ст., начисление 1 балла за параметр “Нарушение функции почек” производится только, если больной получает заместительную терапию (диализ) или была выполнена трансплантация почки или концентрация сывороточного креатинина ≥ 200 мкмоль/л; начисление 1 балла за параметр “Нарушение функции печени” производится только, если у больного зарегистрировано хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина, по крайней мере, в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы в >3 раза по сравнению с верхней границей нормы); начисление 1 балла за параметр “Кровотечение” производится не только при наличии указаний в анамнезе на перенесенное кровотечение, но даже если имеется предрасположенность к нему, например, геморрагический диатез, железодефицитная анемия; начисление 1 балла за параметр “Лабильное МНО” производится, если зафиксировано нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (<70% времени); начисление 1 балла за параметр “Прием лекарственных препаратов и алкоголя” производится, если больной принимает не только любые антитромбоцитарные препараты, но и нестероидные противовоспалительные средства, даже в виде мазей или пластырей, или злоупотребляет алкоголем (употребление ≥ 3 доз алкоголя, эквивалентных 12 г этанола в сут.) [1].

По данным больших, рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ), таких как RE-LY (the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), ROCKET AF (the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), частота кровотечений при приеме антикоагулянтов известна [8–10]. Частота самых опасных внутричерепных кровотечений при приеме варфарина составляет 0,7–

0,8% в год, что на 70% выше, чем при приеме дабигатрана 110 мг 2 раза в сут., на 59%, чем при приеме дабигатрана 150 мг 2 раза в сут., на 33% выше, чем при приеме ривароксабана и на 58% выше, чем при приеме апиксабана. Представляется вполне логичным решение кардиолога, когда больной в представленном клиническом случае при развитии рецидивирующих кровотечений на фоне приема варфарина при целевом значении МНО, после его отмены, был рекомендован новый оральный антикоагулянт — ривароксабан, а при развитии геморрагического синдрома на фоне применения ривароксабана, была оценена эффективность и безопасность дабигатрана, как препарата, отличающегося по своей химической структуре от предшественника. Согласно фармакокинетическим свойствам и результатам РКИ, изложенного примера, длительность кровотечений на фоне новых оральных антикоагулянтов значительно короче, чем при назначении варфарина, что, подтверждает их лучший профиль безопасности. У больного можно констатировать индивидуальную непереносимость варфарина, ривароксабана и дабигатрана.

• Насколько было аргументировано при непереносимости антикоагулянтов назначение больной аспирина в виде монотерапии с целью профилактики инсульта и инфаркта миокарда при наличии ФП и ИБС?

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП регламентировано: если пациенты отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты: как антагонисты витамина К, так и новые пероральные антикоагулянты, следует рассмотреть использование антиагрегантов: сочетание ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг с клопидогрелом в дозе 75 мг — уровень доказательности IIa B [11].

Двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + клопидогрел) как альтернативный подход к выбору АТТ при отказе от приема или непереносимости антикоагулянтов у больных ФП, аргументируется данными исследования ACTIVE A (Effects of Addition of Clopidogrel to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation who are Unsuitable for Vitamin K Antagonists) [12]. В многоцентровом РКИ ACTIVE A при сравнении монотерапии аспирином с комбина-

Таблица 3

Соотношение пользы и риска при использовании аспирина в сравнении с варфарином и его комбинации с клопидогрелом у больных с ФП [6, 12]

Эффекты	Варфарин против аспирина	Клопидогрел + аспирин против аспирина
	Мета-анализ (ОР)	ACTIVE A (ОР)
Снижение риска инсульта	- 38%	-28%
Увеличение интракраниальных кровотечений	+128%	+87%
Увеличение экстракраниальных кровотечений	+70%	+51%

Примечание: ОР — относительный риск.



- **КЛОПИДОГРЕЛ** в монотерапии на **14,9%** эффективнее Аспирина снижает риск развития повторных атеротромботических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС¹
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в составе двойной антиагрегантной терапии на **28%** эффективнее монотерапии Аспирином снижает риск развития инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, которые не могут принимать антикоагулянты^{2,3}
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в отличие от Аспирина имеет лучший профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта⁴

НОВАЯ
БОЛЬШАЯ
УПАКОВКА

№100



ЛСР - 007008/08

¹. Peter A. Ringleb et al//American Association 2004; 35:528-532. ². Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РК0, ВНОА и АССХ//Российский кардиологический журнал №4; 2012 ³. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in patient with Arterial Fibrillation// N Engl J Med 2009; 360:2066-78 ⁴. CAPRIE Steering Committee//Lancet 1996; 348: 1329-39

цией аспирина и клопидогрела было показано, что сочетание антитромбоцитарных средств обеспечивает достоверно большее снижение риска комбинированной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда, системные эмболии, сосудистая смерть) — на 11% ($p=0,014$), инсульта — на 28% ($p=0,00002$), причем ишемического инсульта и неуточненной этиологии — на 32% ($p<0,001$), инвалидизирующего и фатального — на 26% ($p=0,001$).

Анализ оценки соотношения пользы и риска при использовании комбинации аспирина с клопидогрелом в сравнении с монотерапией аспирином по данным исследования ACTIVE A продемонстрировал, что на 1 тыс. леченных больных с ФП в течение 3 лет комбинированная терапия обеспечивает профилактику 28 инсультов, 17 из которых, фатальные или инвалидизирующие, 6 инфарктов миокарда ценой развития 20 больших кровотечений, 3 из которых смертельные. Логично, что на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии риск кровотечений (но не смертельных) был выше, чем при назначении монотерапии аспирином. Однако риск кровотечений на фоне терапии варфарином выше, чем при использовании аспирина или его комбинации с клопидогрелом, как показано в таблице 3 [6, 12].

В современных Международных и Российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП монотерапия аспирином не рекомендуется для профилактики инсульта [1, 11, 13]. Это связано с тем, что РКИ, обзоры и мета-анализы продемонстрировали низкую эффективность аспирина в плане предотвращения тромбоэмболических осложнений у больных ФП при недостаточной безопасности как в сравнении с плацебо, так и с другими антиагрегантами и антикоагулянтами. В мета-анализе 5 РКИ с включением 1965 больных с ФП применение аспирина в различных дозах в сравнении с плацебо не привело к снижению риска инсульта любого типа и общей смертности, за исключением комбинированной конечной точки — инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть [14]. Мета-анализ с включением 6 РКИ, в которых сравнивался аспирин с варфарином в плане профилактики инсульта у больных с ФП, показал, что варфарин эффективнее аспирина на 38% [6]. В многоцентровом РКИ AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic acid (ASA) to Prevent Strokes) при сравнении аспирина в различных дозировках с антикоагулянтом апиксабаном обнаружено, что последний эффективнее ацетилсалициловой кислоты в плане профилактики инсульта и системных эмболий на 55% [15]. Оценивая безопасность аспирина, в РКИ BAFTA (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) у пожилых больных с ФП аспирин в дозе 75 мг/сут. не продемонстрировал преимуществ перед варфарином в плане профилактики развития больших кровотечений, при этом частота интракра-

ниальных кровотечений и системных эмболий в группе ацетилсалициловой кислоты была даже несколько выше: 3,8% vs 1,8% в год [16]. В других крупных мета-анализах риск больших и внутричерепных кровотечений у аспирина и оральных антикоагулянтов также отличался незначительно независимо от риска кровотечений по шкале HAS-BLED [2, 17]. В исследовании AVERROES частота всех нежелательных явлений в группе аспирина была достоверно выше, чем в группе антикоагулянта — апиксабана: 22,2% vs 27,2% ($p<0,001$) [15]. Большинство нежелательных явлений аспирина связано с его способностью, как нестероидного противовоспалительного препарата, вызывать индуцированную гастропатию [18]. При этом имеются данные о том, что комбинация аспирина с ингибиторами протонной помпы (ИПП) с целью профилактики этого осложнения аспирина, ухудшает выживаемость больных инфарктом миокарда уже в течение года [19]. Это связано с тем, что ИПП (пантопразол, омепразол) и H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов (фамотидин) в т.ч. подавляют антиагрегационный эффект аспирина [20].

Даже у больных с синусным ритмом позиции аспирина в целях первичной профилактики инсульта значительно ограничены. Аспирин, как представлено в новых рекомендациях Американской Ассоциации Сердца и Американской Ассоциации Инсультов [21], не рекомендуется для профилактики инсульта, а только для предупреждения сердечно-сосудистых событий в целом и только для больных очень высокого сердечно-сосудистого риска (IIa A). При этом аспирин (81 мг/сут. или 100 мг через сут.) может быть использован для первичной профилактики инсульта только у женщин при наличии состояний, относящихся к категории высокого риска, включая сахарный диабет (IIa B). Аспирин может быть назначен для первичной профилактики инсульта при хронической болезни почек, но только при скорости клубочковой фильтрации 30–45 мл/мин/1,73м²) (IIb C). Аспирин не рекомендуется использовать для первичной профилактики инсульта при периферическом атеросклерозе артерий нижних конечностей, с этой целью может быть рассмотрено применение цилостазола (IIb B). Более того, ряд позиций аспирина в первичной профилактике инсульта утрачены. Аспирин не следует использовать для первичной профилактики инсульта у лиц с низким сердечно-сосудистым риском и в общей популяции (III A), при сахарном диабете в отсутствие других состояний, относящихся к категории высокого риска (III A), при асимптоматическом периферическом атеросклерозе артерий нижних конечностей (лодыжечно-плечевой индекс <0,99) (III B). Применение аспирина в первичной профилактике инсульта при атеросклерозе сонных артерий не доказано, существуют спорные данные [22].

Результаты реальной клинической практики показывают, что в первичной профилактике в 119 амбулаторных клиниках США каждый десятый больной получал аспирин не по показаниям, как было выявлено при проведении национального регистра National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence registry с включением 68808 больных, получающих аспирин [23].

С учетом того, что в представленном клиническом случае больная перенесла ишемический инсульт, следует рассмотреть выбор АТТ с позиций профилактики повторного инсульта на фоне ФП.

Как изложено в рекомендациях Американской Ассоциации Сердца и Американской Ассоциации Инсультов, новый оральный антикоагулянт — ривароксабан предложен как предпочтительный для профилактики повторного инсульта у больных с ФП (IIa B) [24], что и было рекомендовано пациентке. При этом комбинация любого орального антикоагулянта с антиагрегантами не рекомендуется для всех больных после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) (IIb C). В профилактике повторного инсульта или ТИА при синусовом ритме, может быть назначена комбинация аспирина и клопидогрела в первые 24 ч малого ишемического инсульта или ТИА и продолжаться в течение 90 сут. (IIb B). И только для больных ФП, перенесших ишемический инсульт или ТИА, которые не могут принимать оральные антикоагулянты, рекомендуется монотерапия аспирином (I A) или комбинация аспирина с клопидогрелом (IIb B).

Несмотря на представленные выше рекомендации о возможности использовать монотерапию аспирином для профилактики повторного инсульта при ФП и непереносимости антикоагулянтов, в клиническом случае такая стратегия нецелесообразна. С учетом того, что больная перенесла не только ишемический инсульт, но ОКС без подъема сегмента ST монотерапия аспирином с позиций профилактики развития инфаркта миокарда согласно рекомендаций Европейского общества кардиологов (2011) и Американской Ассоциации сердца (2014) не показана, а рекомендуется комбинация аспирина с ингибиторами P2Y₁₂ (тикагрелор, прасутрел, или клопидогрел) с определенными отличиями в показаниях [25, 26]. Более того, в проспективном регистре PRAIS-UK (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom), в который были включены 1046 больных с ОКС без подъема сегмента ST в 56 центрах Великобритании, выявлено, что монотерапия аспирином через 6 мес. лечения достоверно в 2 раза увеличивала риск смертельных исходов и инфаркта миокарда [27]. В другом ретроспективном когортном исследовании достоверное увеличение риска повторного инфаркта миокарда на фоне монотерапии аспирином начиналось уже с первого месяца прерывания приема клопидогрела [28].

Действительно, одним из самых сложных и дискуссионных вопросов профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений остается назначение АТТ у пациентов с ФП и ИБС, особенно в условиях развития ОКС и/или выполнении ЧКВ при стабильной ИБС [1, 11, 13].

Согласно решению последнего объединенного консенсуса Рабочей группы по Тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма, Европейской ассоциации по ЧКВ и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца при поддержке Общества по нарушениям сердечного ритма и Азиатско-тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и ФП при низком риске кровотечений (HAS-BLED 0-2) следует рассмотреть первоначальное применение тройной терапии: пероральные антикоагулянты — варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан; аспирин, клопидогрел на протяжении 6 мес. после ЧКВ независимо от типа стента с последующим переходом к длительной до 12 мес. терапии комбинацией пероральных антикоагулянтов и клопидогрела 75 мг/сут.; альтернатива при непереносимости клопидогрела — аспирин 75-100 мг/сут. (уровень доказательности IIa C) [29]. При использовании варфарина в качестве антикоагулянта рекомендуется поддержание МНО в диапазоне от 2 до 2,5 в >70% определений. Новые ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов (prasugrel и ticagrelor) не должны использоваться в составе тройной терапии у пациентов с ФП (уровень доказательности III C), поскольку доказательная база их эффективности недостаточна. У больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и ФП при высоком риске кровотечений — HAS-BLED ≥3, следует рассмотреть первоначальное применение тройной терапии (пероральные антикоагулянты, аспирин, клопидогрел) на протяжении 4 нед. после ЧКВ независимо от типа стента с последующим переходом к продленной терапии до 12 мес. комбинацией пероральных антикоагулянтов и клопидогрела 75 мг/сут., при непереносимости клопидогрела, как альтернатива — аспирин 75-100 мг/сут. (уровень доказательности IIa C). В качестве альтернативы первоначальной тройной терапии у отдельных категорий пациентов с высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED ≥3 и низким риском тромбоза стента/повторного ишемического события, возможно рассмотреть применение двойной терапии, состоящей из перорального антикоагулянта и клопидогрела 75 мг/сут. (уровень доказательности IIb C). Всем пациентам через 12 мес. после ОКС рекомендуется длительная терапия пероральными антикоагулянтами (уровень доказательности IB). У больных стабильной ИБС с ФП при выполнении ЧКВ в случае низкого риска кровотечения по шкале HAS-BLED = 0-2 следует рассмотреть

назначение тройной терапии — любой пероральный антикоагулянт, аспирин 75-100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., как минимум на 4 нед., но не дольше, чем на 6 мес. после ЧКВ с последующим переходом на двойную терапию любым пероральным антикоагулянтом и клопидогрелом 75 мг/сут.; в качестве альтернативы клопидогрелу при его непереносимости — аспирин в дозе 75-100 мг/сут., которая должна продолжаться до 12 мес. (уровень доказательности IIa C). У пациентов со стабильной ИБС и ФП при выполнении ЧКВ и высоком риске кровотечений по HAS-BLED ≥ 3 , следует рассмотреть назначение тройной — любой пероральный антикоагулянт, аспирин 75-100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. либо двойной терапии — любой антикоагулянт и клопидогрел на 4 нед. после ЧКВ, далее двойная терапия до 12 мес., в качестве альтернативы клопидогрелу при его непереносимости — аспирин 75-100 мг/сут. (уровень доказательности IIa C).

Аргументами предпочтительного выбора клопидогрела, а не аспирина, для комбинации с антикоагулянтом при ОКС или стабильной ИБС у больных с ФП, перенесших ЧКВ, стали следующие доказательства. В двух различных мета-анализах были сделаны одинаковые выводы о том, что тройная терапия, включающая антикоагулянт и 2 антиагреганта ассоциируется с двукратным увеличением риска больших кровотечений в сравнении с двойной терапией антикоагулянтом и антиагрегантом [30, 31]. Большинство серьезных кровотечений связано с желудочно-кишечным трактом, и, вероятно, в большей степени с аспирином, чем клопидогрелом, что вносит определенный негативный вклад в показатель общей смертности [32, 33].

Оценка эффективности тройной и двойной терапии, включающей антикоагулянт и антиагрегант у больных с ФП на фоне ИБС, по результатам ряда исследований, показала отсутствие различий между двумя типами. В мета-анализе [31] частота больших сердечно-сосудистых событий и смертности на тройной терапии у больных ИБС с ФП была сопоставимой с применением двух препаратов (антикоагулянт и антиагрегант) [31]. Результаты мета-анализа [30] аналогичные, в т.ч. в снижении риска инсульта. Ряд авторов считает, что сопоставимые результаты по эффективности двух типов — тройной и двойной АТТ зависят не только от длительности терапии, дизайна исследований, доз антиагрегантов, но и от выбора самого антиагреганта для двойной терапии [34, 35]. В открытом, многоцентровом исследовании WOEST (What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting trial) 573 больных (69% с ФП), принимающих АКТ и подвергшиеся ЧКВ, были рандомизированы на 2 группы, получающие двойную терапию, в качестве антиагреганта в которой был выбран клопидогрел, и тройную тера-

пию, включающую антикоагулянт, аспирин, клопидогрел [36]. Результаты исследования показали, что вариант двойной терапии с включением клопидогрела снижает риск всех кровотечений в течение 12 мес. на 64% ($p < 0,001$), особенно небольших и минимальных, без увеличения риска тромботических событий, включая инфаркт миокарда, реваскуляризацию, инсульт, в сравнении с тройной терапией. Более того, на двойной терапии была отмечена более низкая частота комбинированной конечной точки по эффективности — 11,3% vs 17% ($p = 0,025$) и смертности — 2,6% vs 6,4% ($p = 0,027$) в сравнении с тройной терапией. Следовательно, результаты исследования WOEST демонстрируют, что стратегия двойной терапии антикоагулянта с клопидогрелом при исключении аспирина у больных с ФП, подвергшихся ЧКВ, ассоциируется с меньшей частотой кровотечений и равнозначной или даже лучшей эффективностью в сравнении с тройной терапией в отношении профилактики тромбоэмболических событий. Аналогичные данные были получены в национальном регистре в США, основанном на результатах реальной клинической практики [37].

Безусловно, требуется проведение новых больших РКИ для определения стратегии профилактики тромбоэмболических и ишемических событий у пациентов с ФП и ИБС, особенно подвергшихся ЧКВ, обеспечивающей максимально низкий риск кровотечений, с оценкой как новых антитромбоцитарных средств (тикагрелор, прасугрел), так и новых оральных антикоагулянтов.

Следовательно, в представленном клиническом случае для больной с ФП, перенесшей ишемический инсульт и ОКС без подъема сегмента ST на фоне множественной коморбидной патологии с учетом непереносимости антикоагулянтов, оптимальным выбором АТТ следует считать двойную антитромбоцитарную терапию, включающую клопидогрел в дозе 75 мг/сут. и аспирин 75-100 мг/сут.

Балансируя между эффективностью и переносимостью препаратов, врачи при невозможности назначения антикоагулянтов наиболее часто оставляли больного с ФП на терапии аспирином. Компромиссом между хорошей переносимостью и эффективностью лекарственных препаратов становится появление нового показания к применению клопидогрела в комплексной терапии с аспирином у больных с ФП. Клопидогрел компании Актавис (Лопирел) имеет 3 уровня эквивалентности с оригинальным препаратом (биологическая, фармацевтическая и терапевтическая). Поэтому Лопирел (компания Актавис, Исландия) обладает лучшим соотношением эффективности и переносимости для профилактики инсультов и сердечно-сосудистых катастроф у больных с ФП в комплексной терапии с аспирином. А также, что немаловажно, имеет доступную стоимость, что повышает приверженность пациентов лечению.

Литература

1. Camm J, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
2. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
3. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354.
4. Lip G, 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; 137: 263-72.
5. Lip G, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41: 2731-8.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
7. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 31:d124.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
10. Granger C, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
11. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. The recommendations of the RSC, VNOA, ASSH 2012. *Russ J Cardiol* 2013; 4 (102), Suppl. 3. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX 2012г. Российский кардиологический журнал 2013; 4 (102), приложение 3).
12. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
13. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *JACC* 2011; 57(11): e101-98.
14. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD001925.
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
16. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9586): 493-503.
17. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500-10.
18. Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(2): 125-40.
19. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690.
20. Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, et al. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: a prospective, randomized, crossover study. *Clin Cardiol* 2013; 36(6): 342-6.
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(12): 3754-832.
22. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e669S-90S.
23. Hira RS, Kennedy K, Nambi V, et al. Frequency and practice-level variation in inappropriate aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease: insights from the National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence registry. *JACC* 2015; 65(2): 111-21.
24. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-236.
25. Hamm CW, Bassand JP, 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; 32(23): 2999-3054.
26. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2014; 64(24): e139-228.
27. Collinson J, Bakhai A, Flather MD, Fox KA. The management and investigation of elderly patients with acute coronary syndromes without ST elevation: an evidence-based approach? Results of the Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21: 1450-7.
28. Charlot M, Nielsen LH, Lindhardsen J, et al. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2527-34.
29. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35(45): 3155-79.
30. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *Int J Cardiol* 2011; 148: 96-101.
31. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, 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; 139: 260-70.
32. Rubboli A. The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: facts and questions. *J Geriatr Cardiol* 2011; 8: 207-14.
33. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to ADP associated with ischemia and bleeding. *JACC* 2013; 62: 2261-73.
34. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1328.
35. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011; 106: 572-84.
36. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
37. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC* 2013; 62: 981-9.