

И. В. Корнелюк¹, С. Е. Алексейчик¹, М. Н. Корнелюк²

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»²*

В статье представлен обзор современных подходов к комбинированному назначению антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих показания к приему оральных антикоагулянтов, при развитии у них острого коронарного синдрома, требующего назначения парентеральных антикоагулянтов и антиагрегантов. Эти подходы направлены на повышение эффективности антитромботической терапии при снижении риска развития геморрагических осложнений.

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

I. Karnialiuk, S. Aliakseichyk, M. Karnialiuk

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ACUTE CORONARY SYNDROME – PROBLEMS AND WAYS TO SOLVE

The article provides an overview of modern approaches to the combined prescription of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation who have indications for taking oral anticoagulants when they develop acute coronary syndrome, requiring the prescription of parenteral anticoagulants and antiplatelet agents. These approaches are aimed at increasing the effectiveness of antithrombotic therapy while reducing the risk of developing hemorrhagic complications.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, anticoagulants, hemorrhagic complications.

Значительная часть пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) нуждается в длительной антикоагулянтной (АК) терапии для профилактики инсульта. В настоящее время общепризнано, что постоянный прием оральных антикоагулянтов (ОАК) показан при наличии ≥ 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин. Для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП, принимающих ОАК, наибольшее распространение получила шкала HAS-BLED. Высоким риск кровотечения считается, если число баллов достигает 3 и более по этой шкале. Однако при наличии высокого риска инсульта (3 и более балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) повышенный геморрагический риск не является основанием для отказа от приема антикоагулянтов [2].

В связи с тем, что назначение антитромботической терапии (АТТ), включающей как антикоагулянты, так и антиагреганты, приводит к повышению риска геморрагических осложнений, на снижение этого риска направлены большие усилия. В частности, у пациентов со стабильным течением ИБС и ФП при условии отсутствия перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) или стентирования в течение последнего года для снижения риска кровотечения рекомендована монотерапия ОАК без использования антиагрегантов (ААГ) [2].

Наряду с антагонистом витамина К (АВК) варфарином в лечении пациентов с ФП широкое распространение получили не-витаминок-оральные антикоагулянты (НОАК): прямые

ингибиторы фактора свертывания крови Ха (апиксабан, ривароксабан) и прямой ингибитор тромбина дабигатран. В целом НОАК превосходят варфарин в снижении риска инсульта [7, 11, 13]. Эффект был обусловлен во многом за счет снижения геморрагического инсульта [17]. В связи с этим следует отдавать предпочтение НОАК при условии, что пациенты подходят для назначения этих препаратов. У пациентов с ФП на фоне митрального стеноза или имплантированных механических клапанов сердца разрешено использование только варфарина [2, 3]. При этом, учитывая риск гастроинтестинальных кровотечений, необходимо решение вопроса о назначении ингибиторов протонной помпы. Кроме того, требуется устранить дополнительные факторы риска кровотечения – такие, как неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 160/90 мм рт ст), прием НПВС, употребление алкоголя, травмы и прочее.

Большую проблему, с точки зрения определения тактики антитромботической терапии (АТТ), представляют пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) на фоне ФП, у которых возникает необходимость в комплексной АТТ, включающей парентеральные антикоагулянты (ПАК) и антиагреганты (ААГ) на фоне постоянного приема ОАК. Столь интенсивная терапия сопряжена с повышением риска кровотечения [16]. Возникновение кровотечения существенно повышает смертность таких пациентов [12, 14, 15]. Это связано как с последствиями самого кровотечения (геморрагический шок, усугубление ишемии миокарда), так и с повреждением органа, в котором развилось кровотечение (геморрагический инсульт, гемоперикард с тампонадой). С другой стороны, отмена ААГ и АК, связанная с кровотечением, может привести к развитию тромботических осложнений (тромбозмболии, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента) из-за восстановления функции тромбоцитов и активизации свертывающей системы крови.

В связи с вышеперечисленным, перед врачом стоит сложная задача: предотвратить прогрессирование и рецидив тромбоза коронарной артерии и не допустить развитие геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ОКС. С этой целью нужно выработать подходы к ведению таких пациентов в период развития

ОКС и определить тактику АТТ в последующем. В кардиологическом сообществе постоянно ведутся исследования, направленные на определение путей оптимизации путей достижения этой задачи. Как результат этих исследований, совершенствуются алгоритмы ведения пациентов, излагаемые в международных и национальных рекомендациях и протоколах [1, 5, 6, 7, 8].

Особенности антитромботической терапии у пациентов с ОКС на фоне постоянного приема ОАК

В протоколах РБ 2017 года нет четкого указания на тактику ведения пациентов в первые часы и дни ОКС, если событие случилось на фоне постоянного приема ОАК [1]. В таких ситуациях возникают вопросы назначения сочетанной АТТ, включающие

- возможность проведения квадротерапии (ОАК+ПАК+АСК+клопидогрель)
- необходимость отмены ОАК при назначении ПАК или отказ от ПАК либо коррекцию их дозировки на период приема ОАК

Имеются некоторые различия в ведении пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Рассмотрим их по отдельности.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) 2020 года, у пациентов постоянно принимающих ОАК, нагрузочная доза ДАТТ (аспирин и клопидогрель) на догоспитальном этапе (так называемое предлечение) назначается при планируемой отсроченной интервенционной тактике или консервативном лечении [6]. В случае, если планируется неотложная КАГ, предложен прием нагрузочной дозы только аспирина. Предлечение клопидогрелем не рекомендовано для снижения риска перипроцедурального кровотечения. Нагрузочную дозу клопидогреля (600 мг) назначают непосредственно перед проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В случае, если потребности в проведении ЧКВ не возникло, клопидогрель (300 мг) принимают сразу после

окончания КАГ. Эти подходы были подтверждены в 2023 году [8].

Пациентам, принимавшим антагонист витамина К (АВК) варфарин, рекомендовано продолжение его приема т. к. прерывание и/или переход к парентеральным антикоагулянтам может повисить как случаи тромбозов, так и кровотечений. При этом, если международное нормализованное отношение (МНО) более 2,5, при проведении коронароангиографии (КАГ), дополнительное введение ПАК не требуется. Если МНО не превышает 2,5 баллов, или выбрана консервативная тактика, ведение пациентов осуществляется по общим протоколам с введением парентеральных антикоагулянтов и антиагрегантов в стандартных дозировках на фоне приема варфарина – так называемая квадротерапия.

Но наиболее динамично ситуация меняется с точки зрения подходов к ведению пациентов на фоне постоянного приема НОАК. В 2020 году в соответствии с рекомендациями ЕОК по ведению пациентов с ОКСбпСТ в таких случаях предлагалось продолжение приема НОАК с перипроцедуральным введением парентеральных антикоагулянтов в половинной дозе при условии, что время от приема НОАК не более 12 часов, в остальных случаях было предложено введение полной дозы ПАК [6]. Но уже в 2021 году вышли рекомендации ЕОК по ведению пациентов, требующих постоянного приема НОАК [7], согласно которым у пациентов с ОКСбпСТ, постоянно принимавших НОАК, было рекомендовано временное прекращение их приема перед ЧКВ с возобновлением приема НОАК после отмены ПАК. Однако в 2023 году были выпущены новые рекомендации по ведению пациентов с ОКСбпСТ [8]. В соответствии с ними, концепция вновь изменилась. Рекомендовано проведение ЧКВ без прерывания приема НОАК с введением половинной дозы ПАК независимо от времени последнего приема НОАК. Эти изменения были связаны с тем, что, по мнению авторов консенсуса, проанализировавших результаты нескольких многоцентровых исследований, «у пациентов, перенесших ЧКВ, неизвестно, безопаснее ли переходить с приема НОАК на введение парентеральных антикоагулянтов или продолжать прием НОАК без дополнительной парентеральной антикоагулянтной терапии» [8]. При консервативной тактике прием

НОАК можно продолжать на фоне введения парентеральных антикоагулянтов по стандартному протоколу. Антиагрегантная терапия проводится по стандартным схемам.

У пациентов с **ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST)**, подходы к комплексной АТТ в целом проводятся по тем же принципам, но с некоторыми особенностями [4]. Рекомендовано назначение нагрузочных доз ДАТТ на догоспитальном этапе (так называемое предложение) всем пациентам независимо от планируемой тактики лечения

Учитывая высокий риск кровотечения при проведении тромболитика у пациентов, принимавших ОАК, ЧКВ является методом выбора. В случае, если проведение первичного ЧКВ невозможно, нужно взвесить баланс между потенциальной выгодой (например, большой передней инфаркт миокарда) и причинением вреда (риск внутричерепного кровотечения). Рассмотреть проведение системного тромболитика следует, если пациент, принимавший ОАК, не имеет признаков терапевтического антикоагулянтного эффекта (например, МНО < 2,0 для варфарина или отсутствие антикоагулянтного эффекта НОАК). Для оценки антикоагулянтного эффекта дабигатрана рекомендовано определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а для оценки ингибиторов фактора Ха требуется определение уровня Ха. Отношение к продолжению приема ОАК на фоне введения парентеральных антикоагулянтов остается предметом дискуссий. Отмечено лишь, что «в идеале, прием ОАК не следует прекращать».

Длительность антитромботической терапии после ОКС или ЧКВ

После ОКС пациентам с ФП и количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 ОАК назначаются в дополнение к комбинированному антитромбоцитарному лечению ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелем. Уменьшение риска кровотечений достигается минимизацией длительности тройной антитромботической терапии (ТАТТ) и коррекцией дозы ОАК.

В соответствии с Протоколами РБ лечения кардиологических пациентов 2017 года, при низком риске кровотечения (HAS BLEED ≤ 2) ТАТТ назначается до 6 месяцев независимо

от типа стента с последующим переходом на двойную антитромботическую терапию (ДАТТ) ОАК и АСК или клопидогрелем длительностью до 12 месяцев [1]. При высоком риске кровотечений ($HAS\ BLED \geq 3$) ТАТТ назначается до 1 месяца с последующим переходом на ДАТТ до 12 мес.

В то же время в результате проведенных за последние годы исследований, в рекомендациях ЕОК 2020 года были скорректированы сроки комбинированной антитромботической терапии для снижения риска кровотечения [5, 6, 8].

После ОКС без подъема сегмента ST с 2020 года при необходимости использования ОАК по умолчанию ТАТТ в комбинации с двумя ААГ (аспирин и клопидогрель) проводится до 7 дней, при высоком риске тромбоза этот срок может быть продлен до 30 дней. Далее продолжается ДАТТ с использованием ОАК в сочетании с одним ААГ (предпочтительно клопидогрель) до 12 мес, и затем пациент переводится на монотерапию ОАК. При высоком риске кровотечения и низком риске тромбоза ДАТТ может быть сокращена до 6 мес [6]. Эти рекомендации были подтверждены в рекомендациях 2023 года [8]. В дальнейшем рекомендована монотерапия ОАК.

При ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) сроки комбинированной антитромботической терапии не изменились с 2017 года [1, 4]. По умолчанию ТАТТ назначается до 6 месяцев с последующим переходом на ДАТТ ОАК (независимо от вида антикоагулянта) и ААГ аспирином или клопидогрелем длительностью до 12 месяцев. При высоком риске кровотечений ($HAS\ BLED \geq 3$) срок ТАТТ сокращается до 1 месяца с последующим переходом на ДАТТ до 12 мес.

Следует также обсудить ситуацию, когда ФП развивается у пациентов, перенесших ранее ОКС. В этом случае тактика АТТ зависит от срока развития аритмии. Если ФП развивается спустя год и более после ОКС – пациента рекомендовано перевести с ААГ на монотерапию ОАК. При возникновении ФП в более ранние сроки назначение комбинированной АТТ соответствует тактике ведения пациентов с ФП после ОКС. Как и во всех остальных случаях, следует отдавать предпочтение НОАК.

Для снижения риска кровотечения доза антикоагулянтов при комбинированной АТТ

должна быть такой, чтобы минимизировать риск кровотечения. В белорусских протоколах 2017 года отмечено, что при назначении варфарина целевой уровень МНО составляет 2,0–2,5 [1]. В случае назначения НОАК показан прием минимально эффективной дозы: дабигатран 110 мг два раза в день, ривароксабан 15 мг/сут.

В европейских же рекомендациях 2021 года по использованию НОАК [7] в период ТАТТ сниженная дозировка дабигатрана (110 мг дважды в сутки) была подтверждена. Однако было указано, что проведенных исследований по дозировке 15 мг ривароксабана на фоне ААГ недостаточно для утверждения об эффективности этой дозы, поэтому этот вопрос остается открытым. Дозы остальных НОАК (эдоксабан, апиксабан) должны оставаться стандартными.

В заключение следует остановиться на выборе ААГ при необходимости комбинированной АТТ. Согласно белорусским протоколам 2017 года клопидогрель является препаратом выбора при комбинированной АТТ [1]. Назначение тикагрелора или прасугреля возможно только при резистентности к клопидогрелю. Между тем в рекомендациях ЕОК по использованию НОАК 2021 года у пациентов с ФП высокого тромботического риска в составе ДАТТ в первые 6 мес после ОКС рекомендовано сочетание НОАК и тикагрелора, с последующим переводом на клопидогрель вплоть до 12 месяцев [7].

Кроме того, в последнее время появляются отдельные исследования в поддержку использования ДАТТ ОАК с тикагрелором или прасугрелом в первые 4 недели после коронарного стентирования при ОКСбпST и высоким ишемическим риском в качестве альтернативы ТАТТ у пациентов с ФП при наличии только одного фактора риска инсульта, не связанного с полом [10, 16]. Но возможность широкого внедрения этих схем остается предметом дискуссий.

Заключение

Дополнительные проблемы в ведении пациентов с ФП, принимающих ОАК, возникают при необходимости проведения комплексной АТТ, на фоне острого коронарного синдрома. Выбор режима терапии должен быть направлен

на получение максимального антитромботического эффекта при минимизации риска геморрагических осложнений. Для достижения цели необходимо определение оптимального срока комбинированной терапии, сочетания препаратов и их дозировок.

Литература

1. *Клинический протокол и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2017 № 596 стр. 43. // Доступно на: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protok_2017.*

2. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC: endorsed by the European Stroke Organisation (ESO. // *European Heart J.* 2016; 37: 2893–2962.

3. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // *European Heart J.* 2017; 38: 2739–279.

4. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-177

5. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498.

6. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart J.* 2021; 42(14):1289-1367.

7. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation // *Europace* 2021; 23: 1612–1676.

8. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart J.* 2023; 44 (23): 3720-3826.

9. *Camm A. J., Amarengo P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhl S., van Eickels M., Turpie A. G. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation // *European Heart J.* 2016; 37: 1145–1153.*

10. *Cannon C. P., Bhatt D. L., Oldgren J., Lip G. Y. H., Ellis S. G., Kimura T., et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation // *New England J. Medicine* 2017; 377: 1513–1524. / <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.*

11. *Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Reilly P. A., Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 1875–1876.*

12. *Eikelboom J. W., Mehta S. R., Anand S. S., Xie C., Fox K. A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on progno-*

*sis in patients with acute coronary syndromes. // *Circulation* 2006; 114: 774–782.*

13. *Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M., Al-Khalidi H. R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M. C., Diaz R., Easton J. D., Ezekowitz J. A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B. J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A. G., Hohnloser S. H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B. S., Lopez-Sendon J. L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F. W., Zhu J., Wallentin L. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine* 2016; 365: 981–992.*

14. *Kikkert W. J., Delewi R., Ouweneel D. M., van Nes S. H., Vis M. M., Baan J. Jr., Koch K. T., Dangas G. D., Mehran R., de Winter R. J., Peters R. J., Piek J. J., Tijssen J. G., Henriques J. P. Prognostic value of access site and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention: a cohort study in ST-segment elevation myocardial infarction and comprehensive meta-analysis // *JACC Cardiovascular Intervention* 2014; 7: 622–630.*

15. *Lopes R. D., Subherwal S., Holmes D. N., Thomas L., Wang T. Y., Rao S. V., Magnus Ohman E., Roe M. T., Peterson E. D., Alexander K. P. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction // *European Heart J.* 2012; 33: 2044–2053.*

16. *Lopes R. D., Heizer G., Aronson R., Vora A. N., Massaro T., Mehran R., et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation // *N Engl. J. Med.* 2019; 380:1509–1524 / <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>*

17. *Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekowitz M. D., Camm A. J., Weitz J. I., Lewis B. S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E. M. 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; 383: 955–962.*

Reference

1. *Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya infarkta miokarda, nestabil'noy stenokardii (utverzhdzen postanovleniyem Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus' ot 06.06.2017 № 59). str. 43. [Clinical protocol of diagnosis and treatment of myocardial infarction, unstable angina (approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 06.06.2017 № 59). p. 43]. Available at: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protok_2017*

2. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC: endorsed by the European Stroke Organisation (ESO. // *European Heart J.* 2016; 37: 2893–2962.

3. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // *European Heart J.* 2017; 38: 2739–279.

4. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-177

5. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498.

6. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart J.* 2021; 42(14):1289-1367.

7. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation // *Europace* 2021; 23: 1612–1676.

8. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart J.* 2023; 44 (23): 3720-3826.

9. *Camm A. J., Amarenco P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S., van Eickels M., Turpie A. G.* XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation // *European Heart J.* 2016; 37: 1145–1153.

10. *Cannon C. P., Bhatt D. L., Oldgren J., Lip G. Y. H., Ellis S. G., Kimura T., et al.* Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation // *New England J. Medicine* 2017; 377: 1513–1524 / <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.

11. *Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Reilly P. A., Wallentin L.* Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 1875–1876.

12. *Eikelboom J. W., Mehta S. R., Anand S. S., Xie C., Fox K. A., Yusuf S.* Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. // *Circulation* 2006; 114: 774–782.

13. *Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M., Al-Khalidi H. R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M. C., Diaz R., Easton J. D., Ezekowitz J. A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B. J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A. G., Hohnloser S. H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B. S., Lopez-Sendon J. L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F. W., Zhu J., Wallentin L.* ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine* 2016; 365: 981–992.

14. *Kikkert W. J., Delewi R., Ouweneel D. M., van Nes S. H., Vis M. M., Baan J. Jr., Koch K. T., Dangas G. D., Mehran R., de Winter R. J., Peters R. J., Piek J. J., Tijssen J. G., Henriques J. P.* Prognostic value of access site and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention: a cohort study in ST-segment elevation myocardial infarction and comprehensive meta-analysis // *JACC Cardiovascular Intervention* 2014; 7: 622–630.

15. *Lopes R. D., Subherwal S., Holmes D. N., Thomas L., Wang T. Y., Rao S. V., Magnus Ohman E., Roe M. T., Peterson E. D., Alexander K. P.* The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction // *European Heart J.* 2012; 33: 2044–2053.

16. *Lopes R. D., Heizer G., Aronson R., Vora A. N., Massaro T., Mehran R., et al.* Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. // *N Engl. J. Med.* 2019; 380:1509–1524. / <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.

17. *Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekowitz M. D., Camm A. J., Weitz J. I., Lewis B. S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E. M.* 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; 383: 955–962.

Поступила 28.03.2024 г.