

А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин, С.П. Кушнир,  
ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Острый коронарный синдром со стойкой элевацией сегмента ST

Пример коррекции антиагрегантной терапии после развития фибрилляции предсердий

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП), по данным разных исследований, осложняет от 6 до 28% инфарктов миокарда (ИМ), часто ассоциируется с тяжелым поражением левого желудочка и развитием сердечной недостаточности [1, 2]. Пароксизмы аритмии могут начаться в любой момент, длиться от нескольких минут до часов и даже суток, как правило, повторяются. ФП не несет прямой угрозы жизни, как желудочковые нарушения ритма, и легко переносится у пациентов со стабильной гемодинамикой. Однако, согласно данным двух систематических обзоров, развитие ФП у лиц с острым ИМ (ОИМ) является предиктором смерти от всех причин независимо от тактики лечения и частоты рецидивирования [1, 3]. Кроме того, хорошо известно, что ФП – самостоятельный фактор риска кардиоэмболических инсультов и нецеребральных эмболий, а это напрямую влияет на прогноз больных. Появление ФП у пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) всегда требует переоценки рисков и коррекции антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, что демонстрирует следующий клинический случай.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 66 лет, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля ННЦ «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины г. Киева (далее – Институт кардиологии) с жалобами на появление интенсивных болей за грудиной в покое в течение суток. Длительность максимального болевого приступа – в пределах 90 мин. Пациент имеет длительный анамнез ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии; 5 лет назад перенес ИМ передней локализации без зубца Q. На момент осмотра болевой синдром присутствует после применения наркотических анальгетиков. По результатам электрокардиографии (ЭКГ) диагностирован ОИМ со стойкой элевацией сегмента ST (рис. 1).

Результаты лабораторных анализов представлены в таблице 1. У пациента отмечены повышенный уровень общей креатинфосфокиназы (КФК), пограничные значения МВ-фракции КФК и тропонина, лейкоцитоз, гипергликемия, а также сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Больной соответствовал критериям и срокам проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ОИМ с элевацией сегмента ST, поэтому было принято решение готовиться к процедуре [4]. Для начала антитромбоцитарной терапии был выбран тикагрелор, который в дозе 180 мг назначили в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК, 300 мг).



Рис. 1. ЭКГ пациента А. на момент госпитализации: стойкая элевация сегмента ST в грудных отведениях

В качестве гиполипидемической терапии назначен аторвастатин по 80 мг. Антикоагулянтное лечение было начато на догоспитальном этапе: больному ввели нефракционированный гепарин внутривенно (в/в). Кроме того, назначили метаболическую терапию: кверцетин\* в дозе 1,0 г в/в. Для защиты слизистой оболочки желудка от агрессии антиагрегантов и антикоагулянтов в/в введен ингибитор протонной помпы пантопразол в дозе 40 мг. Для обезболивания применяли морфин (1% 1,0 мл в/в).

### КОММЕНТАРИЙ ПО ПОВОДУ НАЗНАЧЕНИЙ

Аторвастатин в дозе 80 мг, назначенный с первых суток, уменьшал на 16% частоту больших сердечно-сосудистых событий в первые месяцы после ОКС, по данным исследования MIRACL [6]. Статины рекомендованы всем пациентам с ОКС (без противопоказаний), независимо от уровня липидов крови. Предпочтительна

Табл. 1. Результаты лабораторных анализов пациента А. при поступлении

Показатель	Значение	Норма
Креатинин, мкмоль/л	125	62-133
СКФ (по методу CKD-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	52	>90
Мочевина, ммоль/л	5	1,7-8,3
КФК, Ед/л	350	<180
КФК, фракция МВ, Ед/л	23	<24
Тропонин Т	0,09	<0,1
Холестерин общий, ммоль/л	5,4	3,6-5,2
Глюкоза, ммоль/л	10,5	3,9-6,1
Гемоглобин, г/л	121	120-170
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	385	200-400
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	16,5	4,3-10,8

\* В Украине зарегистрирован отечественный препарат Корвитин®.

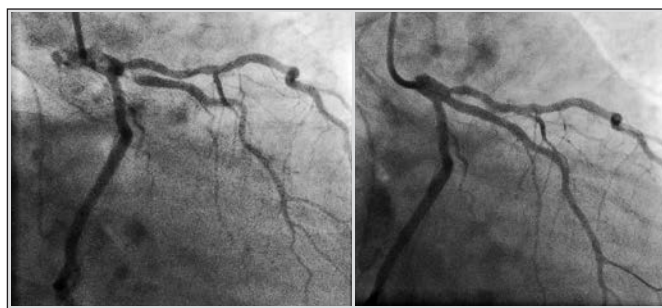
интенсивная статинотерапия (40–80 мг аторвастатина или 20–40 мг розувастатина). Цель – уменьшение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности <1,8 ммоль/л [7]. Статины снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений и наиболее эффективны при назначении с первых часов ОКС [8]. При ЧКВ препараты предупреждают развитие перипроцедурного повреждения миокарда и синдрома невосстановленного кровотока (no-reflow / slow reflow) [9]. Многочисленные испытания показали снижение частоты развития перипроцедурного инфаркта и больших коронарных событий в случае проведения коронарного вмешательства и использования нагрузочных доз статинов при острых формах ИБС [10]. Исследователи объясняют это «быстрыми» антитромботическими, стабилизирующими и противовоспалительными эффектами статинов, которые помогают восстановлению тканевого кровотока, защищают миокард от реперфузионного повреждения, предотвращают прогрессирующее тромбообразование и уменьшают частоту перипроцедурных осложнений при перкутанных вмешательствах. Дополнительный аргумент в пользу назначения первой дозы статина перед ЧКВ – данные исследований, в которых такое лечение предупреждало развитие контраст-индуцированной нефропатии [11].

Метаболическая терапия при ОКС не входит в современные рекомендации и клинические протоколы. Однако все больше исследований демонстрируют клиническую пользу фармакологического вмешательства в метаболические пути, опосредующие системный воспалительный ответ, эндотелиальную дисфункцию и электрическую нестабильность миокарда.

Биофлавоноид кверцетин обладает свойствами ингибитора синтеза лейкотриенов, антиоксиданта и модулятора внутриклеточных реакций синтеза универсального вазодилатирующего фактора оксида азота. Кверцетин дозозависимо стимулирует синтез оксида азота и подавляет синтез провоспалительных цитокинов, чем объясняется его кардиопротективный эффект при ОКС и проведении реперфузионной терапии.

В совместном исследовании Института кардиологии и Института физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины (Пархоменко А.Н., Досенко В.Е., Сопко А.А. и др., 2015) изучалось содержание некодирующих микроРНК в плазме крови, тромбоцитах и моноцитах у пациентов с ОИМ. Эта микроРНК участвует в воспалительном ответе, процессах фиброза и поддержания функции эндотелия. Показано 15-кратное увеличение концентрации микроРНК-155 на фоне применения кверцетина дополнительно к стандартной терапии ИМ с подъемом сегмента ST, что ассоциировалось с меньшей дилатацией левого желудочка и лучшей функцией почек. Еще в одном исследовании, выполненном на базе Института кардиологии, показано улучшение результатов теста с эндотелий-зависимой дилатацией плечевой артерии, повышение синтеза фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и снижение уровня миелопероксидазы (маркер выраженной эндотелиальной дисфункции) на 7-й день ИМ с элевацией сегмента ST в результате терапии кверцетином по сравнению с контрольной группой (Лутай Я.М., Пархоменко А.Н. и др., 2015).

Желудочковые тахикардии с риском трансформации в фибрилляцию желудочков, возникающие в первые часы и дни при ОКС и даже после успешных реперфузионных вмешательств, ассоциируются с высоким риском внезапной смерти и существенно ухудшают прогноз. Установлено, что стойкая мономорфная желудочковая тахикардия в пять раз реже возникает у пациентов, получающих инфузионную терапию кверцетином в ранние сроки развития ОИМ. Предотвращение формирования аритмогенного субстрата в результате метаболического лечения ассоциировалось с улучшением отдаленного прогноза на протяжении 5 лет наблюдения (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. и соавт., 2006). С учетом этих данных



**Рис. 2. КВГ пациента А. Субтотальная окклюзия инфаркт-зависимой коронарной артерии**

**Рис. 3. Восстановление кровотока по артерии после баллонной преддилатации и постановки простого металлического стента**

кверцетин применяется в составе комплексной терапии ОКС в клинике Института кардиологии.

### ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ДАЛЬНЕЙШАЯ ТЕРАПИЯ

В отделении интервенционной кардиологии Института кардиологии (руководитель – член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук Ю.Н. Соколов) пациенту А. была выполнена urgentная коронаровентрикулография (КВГ), которая подтвердила субтотальное поражение инфаркт-зависимой артерии (рис. 2). После проведенной преддилатации баллоном в место стенозирования имплантирован BMS (простой металлический стент). После имплантации стента магистральный кровоток TIMI 3, периферический кровоток VG 3 (рис. 3).

После процедуры продолжена двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ): АСК в дозе 100 мг/сут + тикагрелор по 90 мг 2 р/сут. Для продолжения лечения назначены подкожные инъекции эноксапарина по 1 мг/кг 2 р/сут.

В качестве кардиопротекторной терапии назначены рамиприл в дозе 5 мг 2 р/сут, карведилол по 6,25 мг 2 р/сут, эплеренон в дозе 25 мг/сут, продолжены в/в инфузии кверцетина по 0,5 г 2 р/сут. Продлен прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут.

### КОММЕНТАРИЙ ОТНОСИТЕЛЬНО ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Основу защиты сердца от постинфарктного ремоделирования составляют традиционные нейрогуморальные антагонисты – β-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Их положительное влияние на прогноз пациентов, перенесших ОИМ, не вызывает сомнений в связи с убедительными результатами серии исследований, проведенных в 1990-х гг.

Вместе с тем только два иАПФ – рамиприл и периндоприл – имеют доказательства уменьшения сердечно-сосудистых событий у данной категории больных. В международном многоцентровом исследовании AIRE терапию рамиприлом в дозе 5 мг 2 р/сут назначали 1014 пациентам с 3–10-го дня после перенесенного ИМ с признаками сердечной недостаточности. За период наблюдения в среднем 15 мес рамиприл дополнительно к оптимальной терапии ИМ по сравнению с плацебо достоверно снижал на 27% общую смертность в этой группе больных [12]. После завершения исследования 603 участника включили в продленную фазу наблюдения длительностью 42–59 мес (AIREX), в ходе которой они продолжали принимать рамиприл в прежней дозе. И снова было получено достоверное снижение смертности от всех причин – на 36% к пятому году наблюдения [13]. Таким образом, раннее назначение рамиприла пациентам с ОИМ ассоциируется с лучшей выживаемостью в ближайшие годы.



Рис. 4. ЭКГ пациента в первые сутки после КВГ и стентирования: ФП

Есть основания считать, что этот эффект не является общим для всего класса иАПФ. Канадское ретроспективное исследование, в котором анализировали выживаемость больных старше 65 лет после ИМ (n=7512), получавших назначения разных иАПФ, показало отчетливые преимущества рамиприла перед большинством представителей класса в первые 12 мес [14].

Последняя ветвь эволюции фармакотерапии ИМ – применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, к которым, согласно современной классификации, относятся спиронолактон, эплеренон и канренон. Наиболее убедительной доказательной базой в лечении постинфарктных больных обладает эплеренон (исследование EPHEBUS [15]).

#### ФП – ПОВОД ПЕРЕСМОТРЕТЬ ТЕРАПИЮ

Через 18 ч после проведения КВГ и стентирования на фоне удовлетворительного самочувствия пациента, без болевого синдрома при адекватной гемодинамике на ЭКГ зафиксирован пароксизм ФП (рис. 4).

Появление этой аритмии, несмотря на то что ФП напрямую не угрожает жизни, заставляет пересмотреть тактику ведения пациента.

Перед врачом в этом случае стоят три вопроса:

- Как реагировать на нарушение ритма?
- Что делать с продолжающейся антикоагулянтной терапией?
- Что делать с продолжающейся антитромбоцитарной терапией?

Ответ на первый вопрос находим в европейских рекомендациях по лечению ОИМ с элевацией сегмента ST [4]. Если ФП возникает на фоне ОКС, ургентная электрическая кардиоверсия (восстановление синусового ритма) рекомендована в первую очередь пациентам с нестабильной гемодинамикой. Электрическая кардиоверсия или фармакологическая кардиоверсия амиодароном рекомендована, когда необходимо восстановить синусовый ритм неургентно (стратегия контроля ритма). Эта стратегия может применяться у пациентов с впервые возникшим эпизодом ФП продолжительностью <48 ч.

Принимая во внимание четко зафиксированное начало пароксизма аритмии, было принято решение провести фармакологическую кардиоверсию в/в введением амиодарона. В соответствии с Унифицированным клиническим протоколом по ведению пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST (Приказ МЗ Украины от 02.07.2014 № 455) амиодарон для восстановления синусового ритма у пациентов с недавно начавшейся ФП применяют путем в/в инфузии в нагрузочной дозе 5 мг/кг массы тела больного длительностью от 20 мин до 2 ч. Введение можно повторять 2-3 раза в течение 24 ч, корректируя скорость инфузии в соответствии с результатами и переносимостью.

На фоне вышеописанной антиаритмической терапии у пациента отмечается восстановление синусового ритма. Учитывая нестабильность ритма, продлена терапия амиодароном в пероральном режиме.

#### АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

ФП ассоциируется с повышенным риском кардиоэмболического инсульта, и этот риск сохраняется, даже если пароксизм аритмии

был прерван, и пациент выписывается из стационара с синусовым ритмом [1]. В связи с этим лица с ФП и наличием других факторов тромбоэмболизма должны получать пероральную антикоагулянтную терапию. Критерием ее назначения служит оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. По ней наш больной набирает 3 балла, что соответствует годовому риску тромбоэмболических событий 5,92% (табл. 2).

Согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с ФП, оценка по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 балла является однозначным показанием к назначению перорального антикоагулянта [16].

С другой стороны, после ЧКВ пациент должен продолжать прием двойной антиагрегантной терапии. Кроме того, он получает подкожные инъекции эноксапарина. В соответствии с европейскими рекомендациями по реваскуляризации миокарда, у лиц с показаниями к назначению таблетированных антикоагулянтов (в том числе при ФП с оценкой по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2, с венозной тромбоэмболией, тромбом в полостях сердца или искусственным клапаном) они рекомендованы дополнительно к антиагрегантному лечению [7]. Переход к пероральной антикоагулянтной терапии происходит при возможности отмены парентеральных антикоагулянтов. В случае назначения антагонистов витамина К (АВК) отмена парентеральных антикоагулянтов происходит при достижении международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-2,5, то есть инъекции антикоагулянта некоторое время необходимо продолжать, пока не будет подобрана адекватная доза АВК (например, варфарина). Новые (или прямые) оральные антикоагулянты (НОАК) можно назначать сразу после отмены парентеральных антикоагулянтов, вместо следующей инъекции.

Европейский консенсус ESC/EHRA/EAPCI рассматривает вопросы сочетания антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с неклапанной ФП, у которых развивается ОКС или выполняется ЧКВ на коронарных артериях [17]. В таких случаях эксперты предписывают тройное лечение (пероральный антикоагулянт + 75 мг/сут клопидогреля + 75-100 мг/сут АСК) и регламентируют сроки. У пациентов с ОКС и ФП с низким риском кровотечения (например, оценка по шкале HAS-BLED ≤2) тройная терапия должна продолжаться в течение 6 мес независимо от типа имплантированного стента, в дальнейшем рекомендуется переход на двойное лечение: пероральный антикоагулянт + АСК или клопидогрель на протяжении 12 мес. У пациентов

Табл. 2. Оценка риска развития инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность / дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / транзиторная ишемическая атака / тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов*	1
Возраст от 65 до 74 лет	1
Пол (женский)	1
Максимальный балл	9
Оценка пациента А.	3

Примечание: \* Предшествующий ИМ, заболевание периферических артерий, аортальная бляшка.

с показаннями к назначению таблетированных антикоагулянтов и высоким риском кровотечения ( $HAS-BLED \geq 3$ ) тройная терапия должна продолжаться 1 мес, в последующем рекомендован переход на пероральный антикоагулянт в комбинации с АСК или клопидогрелем.

Напомним, что после ЧКВ пациент А. получает двойную антиагрегантную терапию АСК и тикагрелором, которая однозначно показана для профилактики тромбоза стента и повторного ИМ. Пероральный антикоагулянт ему также показан для профилактики кардиоэмболического инсульта. Рекомендованные схемы тройного лечения в качестве антиагрегантов включают только АСК и клопидогрель. Использование тикагрелора и прасургеля как компонентов тройной терапии не рекомендуется.

Эффекты тройной антитромботической терапии изучали в исследовании PIONEER AF-PCI [18] с участием пациентов с ФП, которым выполняли ЧКВ. Больным назначали двойную терапию НОАК (ривароксабан 15 мг/сут) и одним из ингибиторов P2Y<sub>12</sub> (клопидогрель, тикагрелор, прасургель) или тройную с очень низкой дозой НОАК (ривароксабан по 2,5 мг/сут + АСК + P2Y<sub>12</sub>-ингибитор). Эти две схемы сравнивали с комбинацией варфарина (с поддержанием целевого МНО 2,0-3,0) и ДАТ на протяжении 1, 6 или 12 мес. У подавляющего большинства пациентов в этом исследовании применялся клопидогрель, а тикагрелор принимали лишь 4% больных. Ввиду этого тройная терапия с клопидогрелем считается наиболее изученной.

Кроме того, результаты исследования PIONEER AF-PCI, а еще раньше – исследования WOEST поставили под сомнение целесообразность тройного лечения с двумя антиагрегантами. В исследовании WOEST сравнивали результаты двойной (варфарин + клопидогрель) и тройной терапии (варфарин + клопидогрель + АСК) у пациентов, которым выполняли стентирование коронарных артерий (ФП была у 69% участников). Частота кровотечений на тройном лечении закономерно увеличилась по сравнению с двойным. При этом варфарин и клопидогрель без АСК столь же эффективно предотвращали тромбозы, как и тройная терапия [19].

Метаанализ 15 исследований, включавший данные 7182 больных, показал, что двойная терапия более безопасна, чем тройная, у пациентов с ФП после ЧКВ. Лечение пероральным антикоагулянтом и клопидогрелем ассоциировалось с уменьшением количества кровотечений и частоты смерти, ИМ, инсульта, реваскуляризации и тромбоза стента по сравнению с тройной терапией [20].

Клопидогрель – антиагрегант, обладающий широкой доказательной базой в лечении пациентов с ОКС. В соответствии с современными рекомендациями клопидогрель может быть назначен при ОКС с/без элевации сегмента ST в рамках любой стратегии лечения.

С учетом вышеописанных данных было принято решение перевести пациента с приема тикагрелора на клопидогрель и отменить АСК как второй компонент антиагрегантной терапии. В результате больной в стабильном состоянии оставлен на антитромботическом лечении клопидогрелем (75 мг/сут), дополнительно назначена пероральная антикоагулянтная терапия (рис. 5).



Рис. 5. ЭКГ пациента после проведенного в стационаре лечения

Продлено кардиопротекторное и прогноз-модифицирующее лечение рамиприлом, карведилолом, эплереноном, триметазидином MR, а также высокодозовая гиполипидемическая терапия (аторвастатин в дозе 80 мг пожизненно).

## ЛИТЕРАТУРА

- Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications // *Eur Heart J.* – 2009. – 30. – P. 1038-1045.
- Bloch Thomsen P.E., Jons C., Raatikainen M.J. et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study // *Circulation.* – 2010. – 122. – P. 1258-1264.
- Jabre P., Roger V.L., Murad M.H., Chamberlain A.M., Prokop L., Adnet F., Jouven X. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* – 2011. – 123. – P. 1587-1593.
- The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal.* – 2012. – 33. – P. 2569-2619.
- Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L.; PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study // *Lancet.* – 2010. – 375 (9711). – P. 283-293.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial // *JAMA.* – 2001. – 285. – P. 1711-1718.
- The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J.* – 2014. – 35 (37). – P. 2541-2619.
- Fonarow G.C., Wright R.S., Spencer F.A., Fredrick P.D., Dong W., Every N., French W.J. National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality // *Am J Cardiol.* – 2005. – 96 (5). – P. 611-616.
- Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – 49 (12). – P. 1272-1278.
- Pan Y., Tan Y., Li B., Li X. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of fourteen randomized controlled trials // *Lipids in Health and Disease.* – 2015. – 14. – P. 97; <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0095-1>.
- Leoncini M., Toso A., Maioli M. et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome) // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – 63 (1). – P. 71-79.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // *Lancet.* – 1993. – 342 (8875). – P. 821-828.
- Spargias K.S., Ball S.G. Clinical implications for the Acute Infarction Ramipril Efficacy extension (AIREX) Study // *Int J Clin Pract Suppl.* – 1998. – 94. – P. 32-36.
- Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E., Eisenberg M.J., Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann. Intern. Med.* 2004; 141 (2): 102-112.
- Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction // *N Engl J Med.* – 2003. – 348. – P. 1309-1321.
- The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Lip G.Y., 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). – P. 3155-3179.
- Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI // *N Engl J Med.* – 2016. – 375. – P. 2423-2434.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P., Adrienssens T., Vrolix M., Heestermans A.A., Vis M.M., Tijssen J.G., van't Hof A.W., ten Berg J.M. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // *Lancet.* – 2013. – 381 (9872). – P. 1107-1115.
- D'Ascenzo F., Taha S., Moretti C. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol.* – 2015. – 115 (9). – P. 1185-1193.