

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ХА ФАКТОРА С ПОМОЩЬЮ РИВАРОКСАБАНА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ, РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ И СМЕРТНОСТЬ ПРИ ИБС

Хирманов В. Н.

Представлен обзор новых научных данных, главным образом результатов крупных клинических испытаний, свидетельствующих о клинической эффективности и безопасности применения ривароксабана — антикоагулянта, селективного блокатора фактора Ха — в лечении больных острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца. Объясняются механизмы воздействия препарата на процессы атеротромбоза, особенности дозирования ривароксабана и его применения в комбинации с другими антитромботическими средствами в разных клинических ситуациях.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-65-70>

Ключевые слова: атеротромбоз, блокаторы фактора Ха, ривароксабан, острый коронарный синдром, стенокардия напряжения, фибрилляция предсердий.

ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия.

Хирманов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. клиническим отделом патологии сердца и сосудов.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vkhirmanov@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОП — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 12.03.2018

Рецензия получена 14.03.2018

Принята к публикации 21.03.2018

INHIBITION OF THE FACTOR Xa (WITH RIVAROXABAN) SLOW DOWN PROGRESSION, PREVENTS COMPLICATION AND DECREASE MORTALITY IN CORONARY HEART DISEASE

Khirmanov V. N.

A review presented, of the novel scientific data, mostly the results of large clinical trials, witnessing on clinical efficacy and safety of rivaroxaban — the anticoagulant, selective blocker of Xa factor — in treatment of acute and chronic coronary heart disease. The mechanisms explained, of the drug influence on atherothrombosis, especially the specifics of dosages and its combination with other antithrombotic drugs in various clinical situations.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-65-70>

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является весьма распространенным патологическим процессом, приводящим в современной российской популяции к возникновению наибольшей части тяжелых осложнений, инвалидности и смертей. Возможности медицины предотвращать подобные исходы, в происхождении которых во многих случаях критическую роль играют тромбозы, все еще далеки от совершенства. От 5 до 10% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ежегодно переносят тяжелые обострения или умирают [1], причем двойная анти-тромбоцитарная терапия, да и весь комплекс современных профилактических мер, не вполне защищают от тромботических осложнений [2].

Типичным морфологическим субстратом ИБС являются постепенно сформировавшиеся (хронические) атеросклеротические обструкции артериального русла сердца и внезапно возникшие (острые) тромботические окклюзии. Важно подчеркнуть, что образование тромбов, играет существенную роль в формировании не только “острых”, но и “хрониче-

Key words: atherothrombosis, Xa factor blockers, rivaroxaban, acute coronary syndrome, stable angina, atrial fibrillation.

A. M. Nikiforov Russian Center of Urgent and Radiation Medicine of the EMERCOM, Saint-Petersburg, Russia.

ских” повреждений артерий. Тромбоз такого рода (атеротромбоз) возникает на почве атероматоза и воспаления, а именно, деструкции (разрывов или эрозий) атером. Разрушаются преимущественно тонкостенные (нестабильные) бляшки, вновь образующиеся у больных атеросклерозом даже в условиях адекватного гиполипидемического лечения [3]. Это сопровождается локальным тромбообразованием, а затем фиброзным замещением. Многие такие эпизоды протекают клинически неприметно, но если тромб быстро разрастается и закупоривает артерию [4], то развивается инфаркт. Наряду с атеротромбозом в последние десятилетия возникла и нарастает проблема тромбоза стентов, все чаще используемых для реконструкции коронарных и иных артерий, пораженных атероматозом и атеротромбозом.

Ключевую роль в реализации атеротромбоза (как окклюзирующего, так и не вызывающего полную закупорку сосуда) играет тромбин, ключевой фактор коагуляции, превращающий растворимый фибриноген в фибрин, а также Ха-фактор, непосредственный

активатор тромбина. Обе названных субстанции вместе с их ключевой ролью в тромбообразовании могут вызывать множество эффектов. Будучи сериновыми протеазами, они воздействуют на PAR-рецепторы (protease activated receptors), представленные на поверхностях эндотелиоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гладкомышечных клеток, поддерживают процессы повреждения эндотелия, агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных волокон. То есть, избыточность тромбина (в значительной мере обусловленная чрезмерным действием Ха-фактора) способствует прогрессированию сосудистого воспаления, атероматоза, а не только образования тромбов. Это было продемонстрировано в ряде экспериментальных [5-8] и в некоторых клинических исследованиях [9-11].

Поскольку в происхождении и острых, и хронических форм ИБС участвует избыточная активность факторов коагуляции, то вполне логичной представляется задача фармакологической коррекции этого патологического механизма. Прототипами решения новой терапевтической задачи стал опыт применения парентерально вводимых антикоагулянтов (гепаринов) и перорально принимаемых антагонистов витамина К (АВК), как правило, это варфарин.

Для лечения в раннем периоде острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда издавна используются парентеральные антикоагулянты, что позволяет существенно снизить риск ранних тромбозов. Недостатками этой терапии являются невозможность длительного применения её для вторичной профилактики, вероятность рикошетных тромбозов при отмене, а также и повышенный риск кровотечений. АВК являются вполне эффективными антикоагулянтами, но тоже не лишены недостатков, которые хорошо известны практикующим врачам: неудобство дозирования, инертность, малая предсказуемость и зависимость эффектов АВК от внешних факторов. Кроме того, у них есть несколько фармакологических особенностей, специфичных по отношению к атеротромбозу: наряду с множеством прокоагулянтных факторов (II, VII, IX, X), АВК подавляют некоторые антикоагулянтные факторы — протеины С и S [12]. Кроме того, следует учитывать, что за счет ингибирования матриксных протеинов — Gla-протеина и остеокальцина [13], применение варфарина может вызывать ускоренный кальциноз артерий и даже нестабильность атером [14]. В итоге неудивительно, что добавление АВК к антиагреганту не улучшает выживаемость, а комбинация АВК с двумя антитромбоцитарными препаратами (тройная антитромботическая терапия с АВК) и вовсе может приводить к неблагоприятным результатам [15-19].

С появлением в последние годы нового типа лекарств, избирательно блокирующих действие определенных факторов коагуляции и пригодных для дли-

тельной профилактики (пероральные препараты с предсказуемым дозозависимым действием), наступила пора выяснить, окажутся ли они достаточно эффективными и безопасными в профилактическом лечении ИБС?

Особое место среди новых антикоагулянтов занимает препарат ривароксабан — селективный пероральный блокатор фактора Ха. Он первым появился в своей группе и последовательное изучение возможностей его клинического применения при разных клинических формах ИБС продвинулось дальше других среди новых пероральных антикоагулянтов и оказалось вполне успешным. Это выразилось в завершении в 2012-2017гг “триптиха” крупных исследований, посвященных важным аспектам проблемы эффективности и безопасности вторичной профилактики при ИБС:

- Предотвращению у больных, перенесших ОКС, рецидивов и осложнений (исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51, 2012).
- Предотвращению осложнений при хронических формах ИБС (исследование COMPASS, 2017).
- Достижению надежности (прежде всего, безопасности) антитромботической профилактики при сочетании ИБС (реваскуляризация с использованием стентов) и фибрилляции предсердий (PIONEER AF-PCI, 2016).

Острый коронарный синдром и исследование ATLAS ACS 2 — TIMI 51. Нередко оказываясь первым явным клиническим проявлением ИБС, ОКС и инфаркт миокарда определяют высокий риск дальнейших осложнений. Современная стратегия лечения ОКС состоит в восстановлении проходимости коронарной артерии в зоне ее тромботической закупорки за счет использования тромболитических лекарственных средств или катетерных вмешательств, включающих имплантацию стентов. Вслед за этим возникает и на протяжении многих месяцев остается актуальной не менее трудная задача предотвращения повторных тромботических окклюзий (в том числе, в зоне стентирования), к развитию которых среди прочих факторов предрасполагает гипертромбинемия, характерная для этого периода болезни.

Исследование ATLAS ACS 2 — TIMI 51 было выполнено с целью оценки клинической эффективности и безопасности добавления малых доз ривароксабана к терапии больных, недавно перенесших острый коронарный синдром.

Наблюдались более 15,5 тыс. пациентов с ОКС всех типов, которым проводилось стандартное лекарственное лечение [20]. Кроме того, преобладающей части пациентов — более 9,6 тыс., то есть 63% — была выполнена первичная катетерная реваскуляризация с имплантацией не менее одного стента [21]. Ривароксабан служил дополнением к антитромбоцитарной терапии, причем в подавляющем большинстве

случаев (93%) использовались сразу два антиагреганта (аспирин и клопидогрел или тиклопидин). Контролем по отношению к ривароксабану служило плацебо. Пациенты начинали получать лечение в пределах 7 первых дней после поступления в клинику по поводу ОКС, к этому моменту их состояние уже было стабильным. В среднем наблюдение продолжалось около 13 мес.

Главным показателем эффективности была совокупная частота неблагоприятных исходов: смертей сердечно-сосудистого происхождения, инфарктов миокарда или инсультов (ишемического, геморрагического или неизвестного происхождения). Оценивалась также частота тромбоза стентов. О безопасности судили в основном на основании частоты массивных (по определению TIMI) кровотечений, кроме тех, что были связаны с аортокоронарным шунтированием.

При лечении ривароксабаном в обеих дозах по сравнению с плацебо значительно улучшался основной комбинированный показатель эффективности (отношение рисков (ОР) 0,84), снижалась общая смертность (ОР 0,81) и смертность от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,80), а также частота инфарктов миокарда (ОР 0,85).

У всей совокупности больных, получавших лечение ривароксабаном, значительно реже наблюдались тромбозы стентов (ОР 0,69), еще в большей степени этот важный эффект проявился у больных, получавших меньшую дозу лекарства (по 2,5 мг 2 раза/сут.). У стентированных пациентов тройное антитромботическое лечение обеспечило весьма существенное снижение смертности — почти наполовину (ОР 0,56) [21].

Применение ривароксабана сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений по сравнению с плацебо (ОР 3,96), а также интракраниальных кровотечений (ОР 3,28). Однако вероятность смертельных геморрагий или иных осложнений не увеличилась. Преимущества лечения ривароксабаном проявлялись во всех подгруппах больных за исключением пациентов, перенёвших инсульты или транзиторные ишемические атаки [20].

Использование меньшей дозы ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза/сут.) имело ряд преимуществ перед применением большей дозы (по 5 мг 2 раза/сут.). Последний режим лечения не сказывался на выживаемости больных и чаще осложнялся фатальными кровотечениями, чем при применении малой дозы. Меньшая доза лекарства лучше переносилась и больные реже отменяли ее прием [22].

На основании полученных доказательств эффективности и безопасности применения при ишемической болезни сердца ривароксабана в малой дозе (2,5 мг 2 раза/сут.) во многих странах, в том числе и в России, официально одобрено показание к его применению: профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда

у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом (или тиклопидином).

Хронические формы ИБС и исследование COMPASS. Стабильно протекающие (хронические) формы не создают высокого риска смерти и обычно лишь умеренно ухудшают качество жизни. Тяжелые клинические симптомы, инвалидность и смерть наступают в результате обострений болезни — клинически значимых осложнений, причем не только со стороны сердца, но и мозга, нижних конечностей и т.д. Несмотря на то, что многие пациенты лечатся согласно современным подходам и клиническим рекомендациям, риск сердечно-сосудистых осложнений сохраняется высоким. Так, через 3 года после ОКС риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта достигает 15% [23]. Причем опасность значительно возрастает при увеличении количества пораженных сосудистых бассейнов [24]. Существенная часть больных ИБС имеет многососудистое поражение, которое по данным обширного международного регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) составляет 16% [25]. У пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей доля таких поражений гораздо больше — 61,5% [26]. Высока сердечно-сосудистая смертность амбулаторных пациентов с ИБС: за пять лет она достигает 8%, несмотря на современную терапию [25].

Исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies Trial, 2017) было предпринято с целью оценить эффективность и безопасность (показать превосходство) ривароксабана в низких дозах (2,5 мг 2 раза/сут.) в сочетании с аспирином (100 мг 1 раз/сут.) или только ривароксабана (5 мг 2 раза/сут.) по сравнению с аспирином (100 мг 1 раз/сут.) в снижении риска возникновения инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти при стабильных формах ИБС и/или заболеваниях периферических артерий (ЗПА) [27].

В 2013–2016 гг во множестве центров Америки, Европы и Азии было рекрутировано 27395 пациентов (в возрасте в среднем 68,2 лет; 78,0% из них были мужчины; 90,6% страдали ИБС, 27,3% — болезнью периферических артерий). Подавляющее большинство больных наряду с исследуемыми препаратами получали современную профилактическую лекарственную терапию ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, статинами или гиполипидемическими препаратами.

Основным показателем эффективности лечения была совокупность исходов — смертей от ССЗ, инсультов или инфарктов миокарда. Основным параметром безопасности послужила совокупность фатальных кровотечений, клинически явных (сим-

птомных) кровоизлияний в жизненно важные органы, кровотечений в оперированных зонах, вызывавших необходимость повторного вмешательства, кровотечений, при которых потребовалась госпитализация или доставка в приемный покой (видоизмененный критерий ISTH). Кроме того, анализировался ряд вторичных и третичных конечных параметров эффективности, а также итоговый показатель клинического преимущества, которым была совокупность смертей от ССЗ, инсультов и инфарктов миокарда, фатальных кровотечений и симптомных кровоизлияний в жизненно важный орган [27].

Наблюдение за больными в рамках данного исследования продолжилось в среднем 23 мес. (максимум 47 мес.) Неблагоприятные события, включенные в основной исследуемый показатель (смерти от ССЗ, инсульты и инфаркты миокарда) наблюдались достоверно реже в группе пациентов, принимавших ривароксабан и аспирин, чем в группе лечившихся только аспирином; ОР составило 0,76 (95% доверительный интервал 0,66–0,86). Различия между группами больных, принимавших только ривароксабан и только аспирин, было недостоверным [28, 29].

Вторичный показатель эффективности (совокупность ишемических инсультов, инфарктов миокарда, острой ишемии нижней конечности или смерти от ИБС) был значительно ниже у больных, лечившихся ривароксабаном в сочетании с аспирином, нежели только аспирином (ОР 0,72). Другие вторичные показатели эффективности тоже были значительно лучше в группе больных, лечившихся ривароксабаном в сочетании с аспирином, нежели только аспирином. В частности, реже возникали смерти (ОР 0,82; $p=0,01$), причем важно подчеркнуть, что прежде в крупных исследованиях не удавалось достичь улучшения показателя выживаемости больных ИБС за счет добавления к аспирину иных антитромботических средств [30–32]. Кроме того, реже наблюдалась совокупность смертей от ССЗ: ишемических инсультов, инфарктов миокарда, острых ишемий нижней конечности (ОР 0,74, $p<0,001$). Эффективность добавления к аспирину ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. была детально проанализирована у 7470 пациентов с заболеванием периферических артерий в сочетании с поражением других сосудистых бассейнов или без такового. Было подтверждено, что такое лечение действительно приводит к снижению риска возникновения инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у данных пациентов (ОР 0,72; 95% доверительный интервал 0,57–0,90, $p=0,0047$) и вероятности серьезных осложнений со стороны конечностей, таких как острая ишемия конечностей или хроническая ишемия конечностей включая крупные ампутации (ОР 0,54; 95% доверительный интервал 0,35–0,82, $p=0,0037$) [29].

В то же время, крупные кровотечения наблюдались достоверно чаще у больных, лечившихся ривароксабаном в сочетании с аспирином, нежели только аспирином (ОР 1,7), главным образом за счет кровотечений, потребовавших доставку пациентов в приемный покой или госпитализацию, а также в форме кровотечений в желудочно-кишечном тракте. Не отмечено различий между группами в частоте фатальных, внутричерепных кровотечений или симптомных кровотечений в жизненно важный орган. Совокупность серьезных побочных эффектов наблюдалась с почти одинаковой частотой в трех сравниваемых группах.

Итоговый показатель клинического преимущества оказался значительно благоприятнее в группе больных, лечившихся ривароксабаном в сочетании с аспирином, нежели только аспирином (ОР 0,80). Этот показатель был лишь несущественно лучше при лечении только ривароксабаном, чем только аспирином. Анализ в подгруппах, выделенных в пределах основных групп в зависимости от типа ведущего заболевания (патология коронарных или периферических артерий), а также от клинико-демографических параметров, подтвердил закономерность большей клинической выгоды группы комбинированной терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой.

Сочетание фибрилляции предсердий с ИБС (в случаях катетерных реваскуляризаций с применением стентов) — исследование PIONEER AF-PCI. Два названных заболевания, имея ряд общих факторов риска, в том числе возрастной фактор, часто сосуществуют. Почти у трети больных ФП имеется ИБС и примерно в каждом пятом случае требуется реваскуляризация [33, 34]. Поэтому значительное (и все возрастающее) число таких больных, подвергаясь стентированию в плановом или экстренном порядке, нуждается в антитромботической профилактике. Поскольку возникают риски тромбозов двух типов (с одной стороны, в предсердиях, а, с другой стороны, в артериальных стентах), то считается необходимой применение и антикоагулянта, и антиагрегантов.

Однако данные регистра REACH показывают, что у больных фибрилляцией предсердий и стабильно протекающей ИБС добавление антиагрегантного препарата к исходно принимаемому АВК фактически не способствует снижению совокупности сердечно-сосудистых осложнений, но увеличивает вероятность кровотечений [35]. Кроме того, открытое рандомизированное исследование WOEST (What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) показало, что тройная терапия, включающая АВК и два антиагреганта у больных, подвергнутых коронаропластике со стентированием, дает во многих отношениях худшие результаты (выживаемость больных, вероятность сердечно-сосудистых тромботических осложнений и,

особенно, кровотечений), чем сочетание АВК с единственным антиагрегантом [16].

Главной проблемой применения комбинации из трех антитромботических средств — антикоагулянта и антиагрегантов, является высокий риск кровотечений [19]. Для его преодоления в существующих руководствах эмпирически (на основании мнения экспертов) рекомендуется трехкомпонентная схема лечения, продолжительность которой рекомендовалось ограничивать. Тем не менее, результаты специального исследования ISAR-TRIPLE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Testing of a Six-Week Versus a Six-Month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients With Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting) свидетельствуют о том, что основная доля кровотечений у пациентов, получающих тройную антитромботическую терапию, возникает рано — в течение первых 6 нед. [36]. Поэтому требовалась дальнейшая разработка оптимальных (относительно безопасных) сочетаний и доз препаратов.

Исследование PIONEER AF-PCI было запланировано с целью изучения в первую очередь безопасности нового подхода к антитромботической терапии у пациентов после ЧКВ. Главным показателем безопасности была выбрана частота клинически значимых кровотечений (совокупность больших кровотечений, малых кровотечений по критериям TIMI или кровотечений, требующих внимания со стороны медицинского персонала во время лечения). Второстепенными конечными параметрами были частота каждого из компонентов главного показателя безопасности, а также следующие параметры эффективности: встречаемость важнейших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (совокупность смертей по сердечно-сосудистым причинам, инфарктов миокарда и инсульта), каждый из компонентов этой совокупности и тромбоз стентов.

В исследование было включено 2124 пациента с фибрилляцией предсердий пароксизмального, перманентного или постоянного характера. Они разделены на 3 группы, в которых применялись следующие три схемы комбинированной антитромботической терапии:

— ривароксабан в пониженной дозе 15 мг/сут. в сочетании с одним ингибитором агрегации тромбоцитов из группы P2Y₁₂ (подобно тому, как было в исследовании WOEST),

— ривароксабан в очень малой дозе — 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией, как было в исследовании ATLAS ACS 2 — TIMI 51,

— стандартная терапия АВК в сочетании с двумя антитромбоцитарными средствами.

Главный показатель безопасности составил 16,8% в первой группе, в 18,0% во второй группе и в 26,7% в третьей группе (ОР в 1-ой по отношению к 3-ей группе составил 0,59 (P<0,001); а ОР во 2-ой по отношению к 3-ей группе составил 0,63 (P<0,001). Причем более низкая частота кровотечений в обеих группах больных, получавших ривароксабан, по сравнению с теми, что получали антагонисты витамина К, отмечена и в разнообразных подгруппах.

В обеих основных группах больных, получавших ривароксабан, частота кровотечений, потребовавших внимание со стороны медиков, была значительно меньше чем на фоне стандартной терапии (с использованием варфарина), независимо от продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии — ОР для группы 1 по отношению к группе 3 — 0,61 (P<0,001); а ОР для группы 2 по отношению к группе 3 — 0,67 (P=0,002). Крупные кровотечения встречались реже в группах 1 и 2, чем в группе 3.

Главный показатель эффективности (совокупность смертей от ССЗ, случаев инфарктов миокарда, инсультов) составил 6,5% пациентов из первой группы, 5,6% во 2 группе и 6,0% у пациентов 3 группы, различия недостоверны). Вклад каждого из трех компонентов этого показателя не различался между группами.

Заключение

Обобщая результаты исследований последнего времени, особенно, трех крупных клинических испытаний, можно сделать вывод о том, что включение в систему вторичной медикаментозной профилактики у больных ИБС наряду с блокаторами агрегации тромбоцитов антикоагулянта, селективно блокирующего фактор Ха (ривароксабан), позволяет значимо снизить общую и сердечно-сосудистую смертность, а также вероятность развития рецидивов острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда) и тромбозов стентов. Кроме того, снижается вероятность тяжелых атеротромботических и тромбоэмболических осложнений со стороны иных артериальных бассейнов — мозга и нижних конечностей.

Накопленные научные данные свидетельствуют о клинической эффективности селективного подавления Ха-фактора в предотвращении атеротромбоза. Они, в совокупности со сведениями об атерогенном действии тромбина, о плейотропном (в частности противовоспалительном) эффекте селективных блокаторов тромбина и Ха-фактора, позволяют предполагать, что эти препараты могут обладать антиатерогенным действием. Исследования в этом направлении только начинаются и обнадеживающие результаты пока получены лишь при применении ривароксабана.

Литература

- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010; 304: 1350-07. DOI: 10.1001/jama.2010.1322.
- Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2016; 37: 3335-42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw284.
- Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1590-97. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.078.
- Rittersma SZ, van der Wal AC, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111: 1160-65. DOI: 10.1161/01.cir.0000157141.00778.ac.
- Grainger DJ, McWilliam NA, Baglin TP, et al. Suppressing thrombin generation is compatible with the development of atherosclerosis in mice. *Thromb Res*. 2001; 102: 71-80. DOI: 10.1016/S0049-3848(01)00211-0.
- Borissoff JI, Spronk HM, Heeneman S, et al. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? *Cardiovasc Res*. 2009; 82: 392-403. DOI: 10.1093/cvr/cvp066.
- Lee IO, Kratz MT, Schirmer SH, et al. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 343: 253-57.
- Kalz J, ten Cate H, Spronk HM. Thrombin generation and atherosclerosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37: 45-55. DOI: 10.1124/jpet.112.194837.
- Spronk HM, Borissoff JI, ten Cate H. New insights into modulation of thrombin formation. *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15: 363. DOI: 10.1124/jpet.112.194837.
- Ten Cate H, Hemker HC. Thrombin Generation and Atherothrombosis: What Does the Evidence Indicate? *J Am Heart Assoc*. 2016; 5. pii: e003553. DOI: 10.1161/JAHA.116.003553.
- Valente-Acosta B, Baños-González MA, Peña-Duque MA, et al. Association between Stable Coronary Artery Disease and In Vivo Thrombin Generation. *Cardiol Res Pract*. 2016; 2016: 5149825. DOI: 10.1155/2016/5149825/.
- Al Dieri R, Ten Cate-Hoek A, Bloemen S, et al. Procoagulant effect of vitamin K antagonists? *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 2511-12. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04527.x.
- Schurgers LJ, Spronk HM. Differential cellular effects of old and new oral anticoagulants: consequences to the genesis and progression of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 909-17. DOI: 10.1160/TH14-03-0268.
- Li X, Vink A, Niessen HW, Kers J, et al. Total burden of intraplaque hemorrhage in coronary arteries relates to the use of coumarin-type anticoagulants but not platelet aggregation inhibitors. *Virchows Arch*. 2014; 465: 723-29. DOI: 10.1007/s00428-014-1654-y.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 62S-69S. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02776-6.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 1107-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- Khirmanov VN. New Anticoagulants in the Treatment of Patients With Recent Acute Coronary Syndrome. Place of Rivaroxaban. *Kardiologiya*. 2015; 55 (6): 98-104. (In Russ) Хирманов В.Н. Новые антикоагулянты в лечении больных, недавно перенесших острый коронарный синдром. Место ривароксабана. *Кардиология*, 2015, 55 (6): 98-104. PMID: 26625526.
- Bavishi C, Koulova A, Bangalore S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of dual antiplatelet therapy with or without warfarin in patients with a clinical indication for DAPT and chronic anticoagulation: A meta-analysis of observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 88: E12-22. DOI: 10.1002/ccd.26234.
- Zhu W, Guo L, Liu F, et al. Efficacy and safety of triple versus dual antithrombotic therapy in atrial fibrillation and ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 81154-66. DOI: 10.18632/oncotarget.20870.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366 (1): 9-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.
- Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 286-90. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.041.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Am J Cardiol*. 2013; 112: 472-78. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.011.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary Syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 1006-15. DOI: 10.1001/jama.2014.11061.
- Steg PG, Bhatt DL, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297: 1197-206. Doi: 10.1001/jama.297.11.1197.
- Salim Yusef. Introduction to vascular protection with Factor Xa inhibition. Presented at ESC 2017.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295: 180-89. DOI: 10.1001/jama.295.2.180.
- Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017; 33: 1027-35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017. pii: S0140-6736(17)32409-1. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
- Kralew S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011; 6: e24964. DOI: 10.1371/journal.pone.0024964.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1982-88. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1404-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1791-800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Chaikriangkrai K, Valderrabano M, Bala SK, et al. Prevalence and Implications of Subclinical Coronary Artery Disease in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 1219-23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.041.
- Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *Clin Cardiol*. 2017; Jul 10. DOI: 10.1002/clc.22750. [Epub ahead of print].
- Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1619-29. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.050.