

## Оценка эффективности и безопасности приёма аспирина в сочетании с варфарином после протезирования клапанов сердца: систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований

Голухова Е. З., Бердибеков Б. Ш., Рузина Е. В.

**Цель.** Настоящее исследование направлено на проведение систематического обзора и метаанализа эффективности и безопасности применения комбинированной пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (АВК) и антитромбоцитарной терапии аспирином в сравнении с монотерапией АВК у пациентов после операций протезирования клапанов сердца механическими протезами.

**Материал и методы.** Мы провели поиск в базах данных PubMed, Google Scholar для исследований, в которых сравнивался риск тромбозмембральных событий, больших кровотечений и летальности в группах монотерапии АВК и добавлении аспирина к АВК у больных после протезирования клапанов сердца механическими протезами.

**Результаты.** Для данного систематического обзора и метаанализа было отобрано 8 рандомизированных клинических исследований. Всего в анализ были включены 4082 пациента, средний возраст составил 50,8 лет, мужчин — 2484 (60,9%). Метаанализ показал, что добавление аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК статистически значимо снижало частоту развития тромбозмембральных осложнений (отношение шансов (ОШ): 0,47; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,33-0,67;  $p < 0,0001$ ) и летальности (ОШ: 0,58; 95% ДИ: 0,38-0,88;  $p = 0,01$ ). Риск развития больших кровотечений в группе добавления аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК имел тенденцию к увеличению, без достижения статистически значимых различий (ОШ: 1,41; 95% ДИ: 0,99-2,01;  $p = 0,06$ ).

**Заключение.** Добавление аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК снижает риск системной эмболии и смерти у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. В то же время риск больших кровотечений между группами не различался.

**Ключевые слова:** варфарин, антагонист витамина К, аспирин, механический протез клапана сердца, тромбозмембральная, кровотечение.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Бердибеков Б. Ш. — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0001-7717-4971, Рузина Е. В.\* — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0003-0887-7088.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kykyryzinka2@yandex.ru

АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, МНО — международное нормализованное отношение, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 10.03.2022

Рецензия получена 18.06.2022

Принята к публикации 29.06.2022



**Для цитирования:** Голухова Е. З., Бердибеков Б. Ш., Рузина Е. В. Оценка эффективности и безопасности приёма аспирина в сочетании с варфарином после протезирования клапанов сердца: систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):4933. doi:10.15829/1560-4071-2022-4933. EDN B JH W B D

## Efficacy and safety of combined aspirin and warfarin therapy after heart valve replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Golukhova E. Z., Berdibekov B. Sh., Ruzina E. V.

**Aim.** To conduct a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of combined oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists (VKA) and antiplatelet therapy with aspirin compared with VKA monotherapy in patients after mechanical valve replacement.

**Material and methods.** We searched the PubMed, Google Scholar databases for studies comparing the risk of thromboembolic events, major bleeding, and mortality in VKA monotherapy versus combined aspirin and VKA therapy in patients with mechanical valve replacement.

**Results.** Eight randomized clinical trials were selected for this systematic review and meta-analysis. In total, 4082 patients were included in the analysis (mean age, 50,8 years, men — 2484 (60,9%)). A meta-analysis showed that the addition of aspirin to VKA, compared with VKA monotherapy, significantly reduced the incidence of thromboembolic events (odds ratio (OR) 0,47; 95% confidence interval (CI): 0,33-0,67;  $p < 0,0001$ ) and mortality (OR 0,58; 95% CI: 0,38-0,88;  $p = 0,01$ ). The risk of major bleeding in the aspirin plus VKA group compared with VKA monotherapy tended to increase, without reaching a significant difference (OR 1,41; 95% CI: 0,99-2,01;  $p = 0,06$ ).

**Conclusion.** The addition of aspirin to VKA, compared with VKA monotherapy, reduces the risk of systemic embolism and death in patients after mechanical valve

replacement. At the same time, the risk of major bleeding did not differ between the groups.

**Keywords:** warfarin, vitamin K antagonist, aspirin, prosthetic mechanical valve, thromboembolism, bleeding.

**Relationships and Activities:** none.

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Berdibekov B. Sh. ORCID: 0000-0001-7717-4971, Ruzina E. V.\* ORCID: 0000-0003-0887-7088.

\*Corresponding author:  
kykyryzinka2@yandex.ru

Received: 10.03.2022 Revision Received: 18.06.2022 Accepted: 29.06.2022

**For citation:** Golukhova E. Z., Berdibekov B. Sh., Ruzina E. V. Efficacy and safety of combined aspirin and warfarin therapy after heart valve replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Russian*

*Journal of Cardiology.* 2022;27(S3):4933. doi:10.15829/1560-4071-2022-4933. EDN BJHWBD

### Ключевые моменты

- Добавление аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК статистически значимо снижает риск системной эмболии и смерти у пациентов с механическими протезами клапанов сердца.
- Статистически значимых различий в частоте развития больших кровотечений между группами при добавлении аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК получено не было.

### Key messages

- The addition of aspirin to VKA, compared with VKA monotherapy, significantly reduces the risk of systemic embolism and death in patients after mechanical valve replacement.
- There were no significant differences in major bleeding between VKA monotherapy versus combined aspirin and VKA therapy.

Клапанные пороки сердца представляет собой большую клиническую проблему из-за высокой заболеваемости ревматическими пороками сердца в развивающихся странах и дегенеративными пороками в западных странах [1]. Этой группе больных часто требуется имплантация протеза клапана — механического или биологического. Эти два типа клапанов различаются между собой сроком службы и тромбогенностью. Так, в отличие от механического протеза, биологический протез клапана сердца обладает, с одной стороны, меньшими тромбогенными свойствами, а с другой — меньшей долговечностью.

Пациенты, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца механическими протезами, находятся в группе риска развития тромбоэмболических осложнений, самыми грозными из которых являются тромбозы протезов клапана и инвалидизирующие инсульты, которые, в свою очередь, могут привести к гибели пациента [2, 3]. Риск тромбоэмболий возникает по следующим причинам: возникновение турбулентного потока крови и ее застоя, которые создаются самим имплантированным клапаном, а также повышенной тромбогенности материала механического протеза [4]. Отметим, что позиция, в которую имплантируется протез, также играет немаловажную роль в оценке тромбогенного риска: в отличие от протезирования аортального клапана, протезирование митрального клапана несет за собой больший риск тромбоэмболий, что, в свою очередь, ведет к поддержанию более высоких значений целевого международного нормализованного отношения (МНО), а значит и увеличению риска кровотечений [5]. Таким образом, использование антитромботических препаратов в послеоперационном периоде показано абсолютно всем в данной группе больных. Препараты, которые применяются для этой цели,

включают в себя непрямые антикоагулянты — антагонисты витамина К (АВК) (варфарин, аценокумарол, фенпрокумарол) и антиагреганты (аспирин, дипиридамол, клопидогрел) [6, 7]. Важно отметить, что воздействие каждого из этих препаратов на факторы свертывания и на степень агрегации тромбоцитов предрасполагает к развитию кровотечений.

В 2013г Кокрановским сообществом был опубликован крупный метаанализ, который включил 13 исследований с общим количеством больных 4122. В исследовании было продемонстрировано, что по сравнению с монотерапией АВК добавление антиагреганта (аспирина/дипиридамола) не только значимо снижало риск тромбоэмболических осложнений, но и значимо увеличивало риск кровотечений [8]. Однако представленный метаанализ все же имел ряд существенных ограничений: во-первых, большинство исследований были выполнены ранее 1990г и имплантированные протезы имели высокий профиль тромбогенности, во-вторых, в исследовании изучались относительно небольшие размеры выборки (большинство <200 человек), в-третьих, в исследовании было включено много пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, что может объяснить пользу дополнительного назначения антиагрегантных препаратов. Стоит отметить, что в метаанализе в 6 исследованиях из 13 в качестве антитромботического агента был использован дипиридамол, который на данный момент в клинической практике применяется редко.

Таким образом, оптимальная стратегия в отношении комбинированной антитромботической терапии для пациентов с механическими протезами клапанов сердца до сих пор остается открытым вопросом.

Целью нашего систематического обзора и метаанализа является оценка эффективности и безопасности применения комбинированной пероральной антикоагулянтной терапии (АВК) и антитромботической терапии аспирином в сравнении с монотера-

пией АВК у пациентов после операций протезирования сердечных клапанов механическими протезами.

### Материал и методы

**Поиск публикаций и отбор исследований.** Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [10, 11]. Эти рекомендации помогают описать исследование так, чтобы его могли оценить редакторы, рецензенты, читатели, а также другие исследователи, занимающиеся метаанализом. Поиск литературы проводился в базах данных MEDLINE/PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) и Google Scholar.

Для поиска данных в базе данных PubMed мы использовали следующие ключевые слова: "warfarin" OR "vitamin k antagonists" AND "mechanical heart-valve" AND "aspirin" AND "thromboembolism". Также проводился ручной поиск среди ссылок из отдельных обзорных статей, метаанализов и консенсусных заявлений. Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: mechanical valve replacement, valvular heart disease, anticoagulation, vitamin K antagonists, warfarin, antiplatelet, aspirin, prosthesis, thromboembolism, bleeding, stroke, efficiency, safety. Отбор подходящих исследований для включения в этот систематический обзор и метаанализ: двумя авторами независимо друг от друга были изучены абстракты и полнотекстовые статьи на соответствие критериям включения.

Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 05.02.2022.

**Критерии включения/исключения.** Критериями включения исследований в систематический обзор с последующим метаанализом были: включались только рандомизированные клинические исследования; исследования с доступом к полным текстам; все участники были взрослыми (18 лет и старше); исследования, в которых изучалась когорта больных после операций протезирования клапанов сердца механическими протезами, в которых имело место сравнение добавления аспирина к АВК (варфарином) с монотерапией АВК (варфарином). Кроме того, обязательным условием включения публикаций в метаанализ было представление данных о клинических исходах, таких как тромбэмболические события, большие кровотечения и летальность. Минимальный срок наблюдения в исследованиях составил 6 мес. Статьи на других языках кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в форме тезисов, исключались из метаанализа.

Кроме того, для описания базовых характеристик из каждого исследования были извлечены следующие данные: средний период наблюдения, средний

возраст пациентов и распределение по полу, целевое МНО или соотношение протромбинового времени, дозировка аспирина, тип и положение протезированного клапана.

**Оценка методологического качества.** Проводилась оценка систематической ошибки (Risk of bias) в соответствии с Кокрановскими критериями оценки методологического качества рандомизированных клинических исследований (RoB 2 tool) [12]. Все несоответствия устранялись путем обсуждения авторами работы.

**Статистический анализ.** Все виды статистического анализа проводили с помощью программы RevMan 5<sup>1</sup>. Графически основные результаты представлены в виде "форест" диаграммы или блобограммы (Forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности  $I^2$ . Интерпретация оценки статистической гетерогенности согласно индексу  $I^2$  проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому  $I^2=0-40\%$  соответствует незначительной гетерогенности;  $30-60\%$  — умеренной гетерогенности;  $50-90\%$  — значительной гетерогенности;  $75-100\%$  — высокой гетерогенности. Также оценка статистической гетерогенности оценивалась по p-value, определенному с помощью критерия  $\chi^2$ , где  $p<0,1$  — наличие статистически значимой гетерогенности, а  $p\geq 0,1$  — отсутствие значимой статистической гетерогенности. Выраженность эффекта в основном оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Эффект считался статистически значимым при  $p<0,05$ . Для расчета ОШ с целью оценки эффекта использовали модель фиксированных эффектов. Возможное наличие систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, анализировали с помощью визуальной оценки воронкообразной диаграммы (Funnel plot).

### Результаты

**Результаты поиска литературы.** В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed и Google Scholar всего найдено 2377 публикаций. Число публикаций после удаления дубликатов составило 2298. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 56 публикации. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствия поставленной цели, отсутствие заданных данных, а также исключались обзорные статьи, обсуждения, тезисы и доклады. После полнотекстового скрининга осталось 11 статей. Однако в двух исследованиях не было представлено данных

<sup>1</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration. 2020.

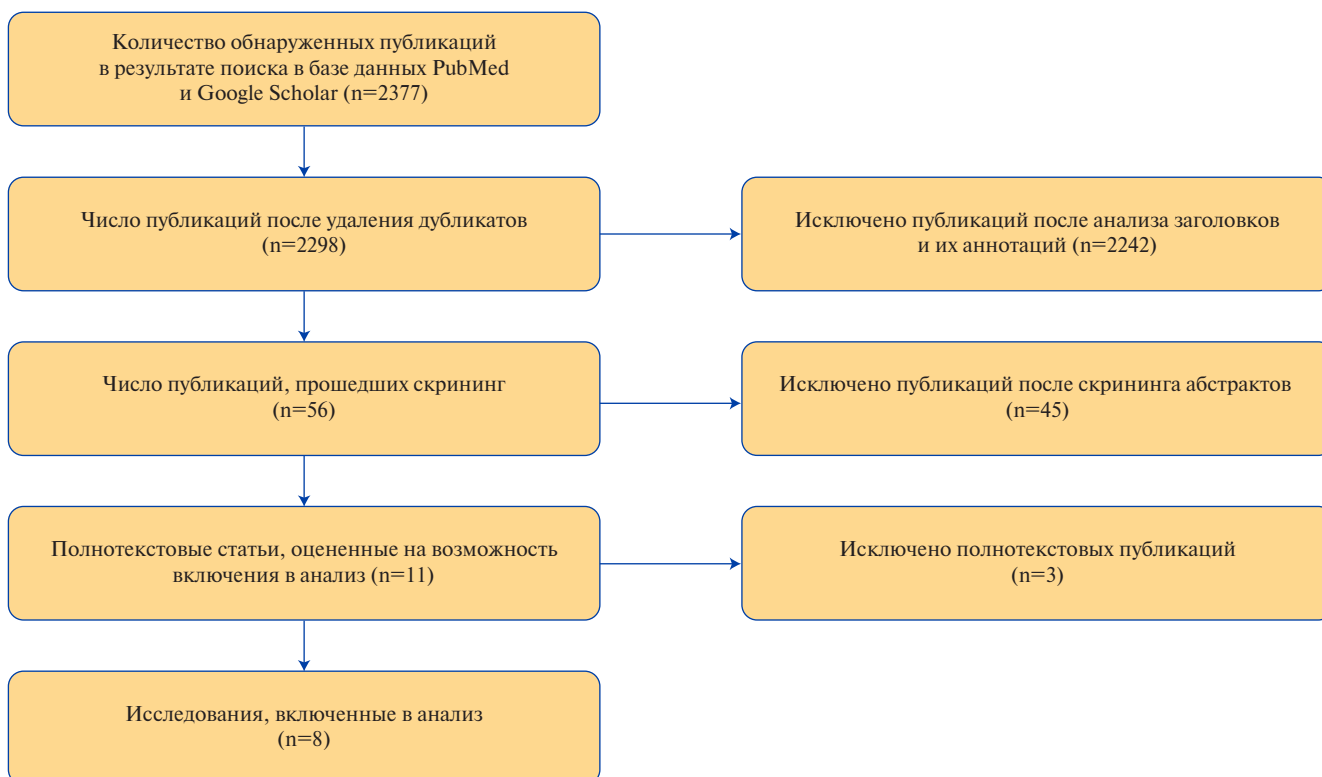


Рис. 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

Таблица 1

**Характеристика исследований, включенных в систематический обзор.  
Позиции и вид механического протеза**

Автор	Год	N	Протез МК (%)	Протез АК (%)	Протез МК+АК (%)	% механических протезов	Вид протеза
Altman [16]	1976	122	74	26	0	100	Starr-Edwards valves (93%) and disc valves (7%)
Dale [17]	1977	148	0	100	0	100	Starr-Edwards valves (100%)
Turpie [18]	1993	370	44	46	10	76	н/д
Meschengieser [19]	1997	503	29	66	4	100	Starr-Edwards valves (26%), disc valves (65%), St. Jude Medical (4,5%), unknown (4,5%)
Laffort [20]	2000	229	60	0	40	100	St. Jude Medical (100%)
LIWACAP [21]	2007	198	27	63	10	100	Sorin Bicarbon (40%), St. Jude Medical (28%), Carbomedics (20%), others (12%)
Dong [22]	2011	1496	83	43	16	100	St. Jude Medical (36%), GK (China) (34%), Medtronic (30%)
Wang [9]	2014	1016	70	20	10	100	St. Jude Medical (34%), GK (China) (36%), Medtronic (20%)

**Сокращения:** АК — аортальный клапан, МК — митральный клапан, н/д — нет данных, N — количество включенных в исследование пациентов.

о количестве исходов в группах [13, 14], а одно исследование [15] не соответствовало критериям рандомизированного исследования, т.к. являлось когортным, в связи с чем данные исследования также были исключены из нашего анализа. Таким образом, окончательно в наш обзор было отобрано 8 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

**Общая характеристика исследований.** Для данного систематического обзора и метаанализа было отобрано 8 рандомизированных клинических исследований [9, 16-22]. Статьи, включенные в систематический обзор и метаанализ, были опубликованы с 1976 по 2014гг. Общее количество пациентов составило 4082 человека. Средний возраст больных составил 50,8 лет, мужчин — 2484 (60,9%). Средняя продол-

Таблица 2

## Основные характеристики пациентов, включенных в исследования

Автор	Год	N	Возраст (лет)	Мужчины (%)	Вид АВК	АВК (целевое МНО)	АВК+аспирин (целевое МНО)	Средний срок наблюдения (лет)
Altman [16]	1976	122	н/д	75	Аценокумарол	ПВ в 1,8-2,3 от нормы	ПВ в 1,8-2,3 от нормы	2
Dale [17]	1977	148	51	75	н/д	10% от нормального Тромбо-теста	10% от нормального Тромбо-теста	2
Turpie [18]	1993	370	58	51	Варфарин	3,0-4,5 (3,0)	3,0-4,5 (3,1)	2,5
Meschengieser [19]	1997	503	53	58	Варфарин	3,5-4,5 (3,98)	2,5-3,5 (3,11)	2 (медиана)
Laffort [20]	2000	229	63	50	Варфарин	2,5-3,5 (3,03)	2,5-3,5 (3,04)	1
LIWACAP [21]	2007	198	60	47	Варфарин	3,0-4,5 (3,7)	2,0-3,0 (2,5)	0,5
Dong [22]	2011	1496	34	92	Варфарин	1,8-2,5	1,8-2,5	2
Wang [9]	2014	1016	37	39	Варфарин	1,8-2,5	1,8-2,5	2

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, н/д — нет данных, ПВ — протромбиновое время.

Таблица 3

## Сравнение комбинации АВК с аспирином и монотерапии АВК

Исходы	Число исследований (n)	Общее количество пациентов (n)	Общее количество событий	Статистический метод	Размер эффекта
Тромбоэмболические события	8	4082	154 (3,8%)	ОШ, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ	0,47 [0,33-0,67]
Летальные случаи	8	4082	97 (2,4%)	ОШ, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ	0,58 [0,38-0,88]
Кровотечения	8	4082	136 (3,3%)	ОШ, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ	1,41 [0,99-2,01]

**Сокращения:** ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

жительность периода наблюдения составила 1,75 года (табл. 1, 2).

Во всех включенных исследованиях антиагрегантом являлся аспирин в дозировках 500 мг/сут. [16], 1000 мг/сут. [17], 200 мг/сут. [20], 100 мг/сут. [18, 19, 21], 75-100 мг/сут. [9, 22].

Ряд исследований предшествовали появлению и широкому применению показателя МНО, а целевой уровень антикоагуляции оценивали по повышению протромбинового времени в 1,8-2,3 раза выше нормы [16] или повышению на 10% от нормального тромбо-теста [17]. Отметим, что в двух исследованиях целевое МНО составило от 1,8 до 2,5 [9, 22], высокий уровень целевого МНО от 3,0-3,5 до 4,5 в трех исследованиях [18, 19, 21], в одном исследовании целевые значения МНО составили от 2,5 до 3,5 [20].

**Конечные точки и неблагоприятные исходы.** Одним из критериев включения в систематический обзор являлось наличие в исследованиях сведений о конечных точках — тромбоэмболических событиях, кровотечениях и летальности. Из трех основных исходов критерии тромбоэмболических событий или артериальной тромбоэмболии для каждого исследования были четко определены. В большинстве исследова-

ний определения тромбоэмболических осложнений были схожими и включали в себя следующие состояния: ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, другую системную тромбоэмболию, подтвержденную данными ультразвуковых исследований и/или хирургическим путем. В одном исследовании [20] необструктивные тромбозы механических протезов и транзиторная ишемическая атака рассматривались как незначительные эмболические события. Однако для нашего метаанализа данные исходы были классифицированы как серьезные тромбоэмболические события.

Данные, полученные о серьезных геморрагических осложнениях во включенных исследованиях, были менее однозначны. В исследовании Meschengieser 1997 [19] значимое геморрагическое событие определялось как кровотечение, требующее проведения переливания крови, госпитализации или которое является причиной смерти. В исследовании Turpie 1993 [18] большое кровотечение определялось как явное кровотечение, связанное с падением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л, необходимостью переливания более двух единиц крови или любым внутривенным, внутриглазным, внутрисуставным или



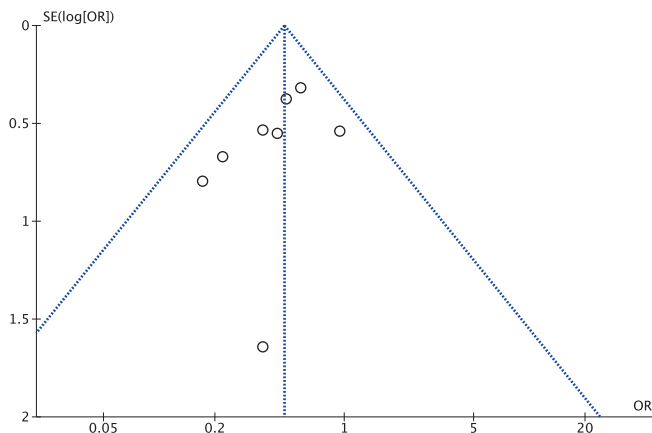


Рис. 2. Воронкообразная диаграмма (funnel plot): аспирин + АВК против монотерапии АВК. Тромбоэмболический риск.

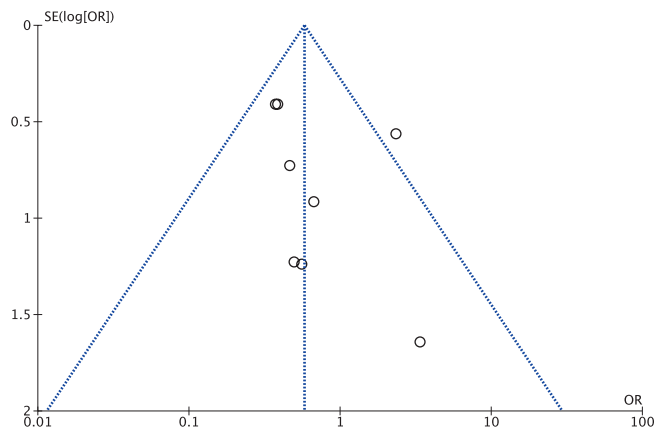


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма (funnel plot): аспирин + АВК против монотерапии АВК. Летальные исходы.

ретроперитонеальным кровотечением. В исследовании LIWACAP 2007 [21] понятие большое кровотечение включало в себя: внутричерепное кровотечение, подтвержденное результатом компьютерной томографии; забрюшинное кровотечение, также подтвержденное данными компьютерной томографии; внутриглазное кровотечение, повлекшее за собой слепоту; внутрисуставное кровотечение; кровотечение, при котором концентрация гемоглобина снижалась >20 г/л или требовалось переливание >2 единиц крови или потребовало хирургического вмешательства. В двух исследованиях [16, 17] не было разделения кровотечений на большие и малые, в связи с этим в нашем метаанализе значимыми геморрагическими событиями были приняты любые случаи внутримозгового и желудочно-кишечного кровотечения, а также эпизоды кровохарканья. В исследовании Laffort 2000 [20] кровотечения также были классифицированы на большие и малые: большое кровотечение определялось как кровотечение, связанное с внезапным падением уровня гемоглобина >20 г/л и требующее переливания >2 единиц крови, кровотечение, требующее хирургического вмешательства и любое внутричерепное кровоизлияние. В двух исследованиях [9, 22] не было дано определения понятий большого и малого кровотечения, но предоставлены данные о локализации кровоизлияний, в связи с чем для нашего метаанализа значимое кровотечение было определено как кровоизлияние в мозг.

Данные о летальности были доступны для всех исследований и включали в себя общую летальность. Только в одном исследовании (LIWACAP 2007) [21] понятие "летальность" подразумевало внезапную сердечную смерть (смерть, наступившая в течение часа после появления симптомов и не спровоцированная несосудистой причиной), о других случаях смерти в исследовании не сообщалось.

**Риск систематической ошибки во включенных исследованиях.** Воронкообразные графики для тром-

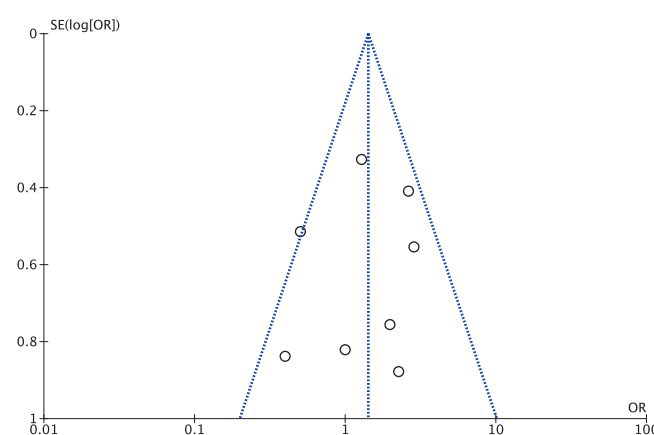


Рис. 4. Воронкообразная диаграмма (funnel plot): аспирин + АВК против монотерапии АВК. Кровотечения.

боэмболических событий, смертности и массивных кровотечений не продемонстрировали признаков систематической ошибки публикации (рис. 2, 3 и 4).

**Тромбоэмболические события.** Общее количество развития тромбоэмболических событий в группе приёма АВК с аспирином составило 49 (2,4% от 2037 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 105 (5,1% от 2045 пациентов). Добавление аспирина к АВК приводило к статистически значимому снижению тромбоэмболических осложнений. По сравнению с приемом только АВК, комбинация АВК и аспирина значимо снижала риск тромбоэмболических осложнений в 2,1 раза (ОШ: 0,47; 95% ДИ: 0,33-0,67;  $p < 0,0001$ ). Тест на неоднородность был не значимым ( $p = 0,63$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (рис. 5).

**Летальность.** Общее количество развития летальных случаев в группе приёма АВК с аспирином составило 36 (1,8% от 2037 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 105 (3,0% от 2045 пациентов). Объединенный анализ летальных событий показал, что общая смертность была статистически значимо

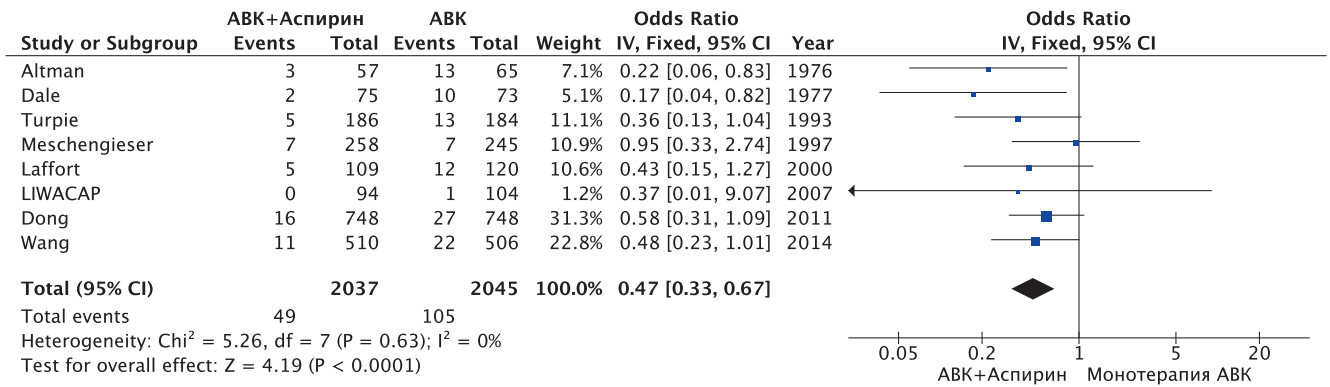


Рис. 5. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для тромбоемболических рисков в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК.

**Примечание:** центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

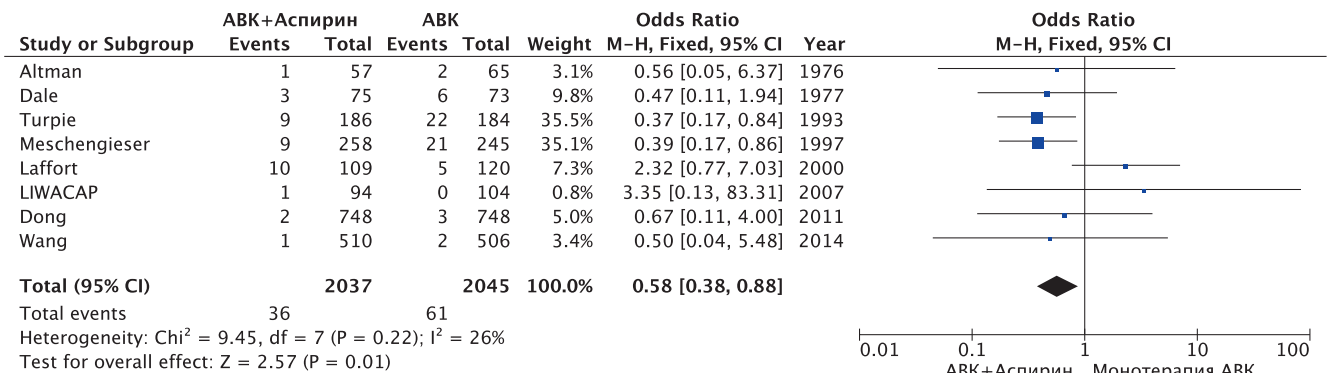


Рис. 6. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для летальных исходов в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК.

**Примечание:** центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

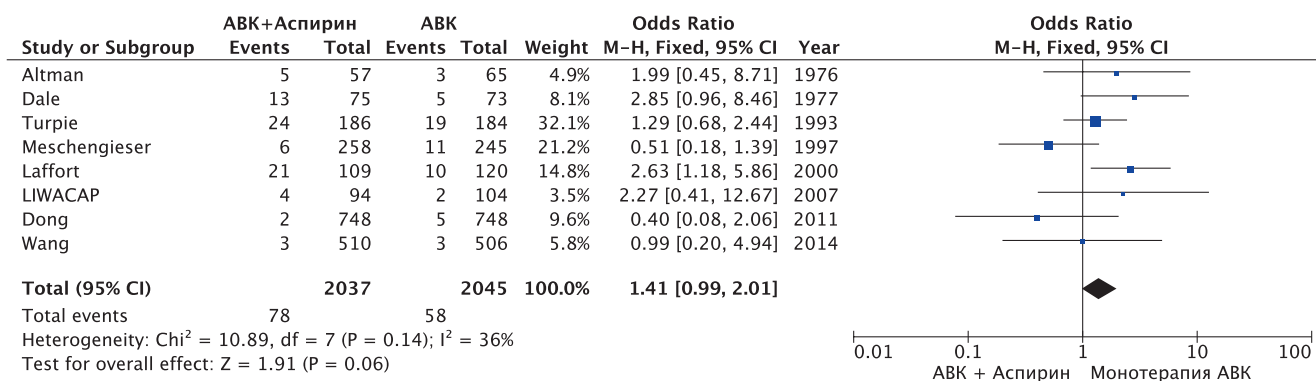
ниже в группе аспирина + АВК в сравнении с монотерапией АВК в 1,7 раз (ОШ: 0,58; 95% ДИ: 0,38-0,88; p=0,01). Тест на неоднородность был не значимым (p=0,22, I<sup>2</sup>=26%) (рис. 6).

**Большие кровотечения.** Общее количество развития случаев больших кровотечений в группе приёма АВК с аспирином составило 78 (3,8% от 2037 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 58 (2,8% от 2045 пациентов). Метаанализ показал, что частота больших кровотечений увеличивалась при комбинированной терапии АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК, однако данные различия не достигли статистической значимости (ОШ: 1,41; 95% ДИ: 0,99-2,01; p=0,06). Тест на неоднородность был не значимым (p=0,14, I<sup>2</sup>=36%) (рис. 7).

В таблице 3 представлены обобщенные результаты развития основных клинических исходов у пациентов после протезирования клапанов сердца механическими протезами в группах сравнения терапии АВК + аспирин и монотерапии АВК.

**Анализ подгрупп в зависимости от интенсивности антикоагулянтной терапии.** Как известно, повышение МНО больше целевых значений на фоне приёма АВК увеличивает риск кровотечений. В наш метаанализ были включены два исследования [19, 21], в которых для группы приёма монотерапии АВК были определены более высокие целевые значения МНО (от 3,0-3,5 до 4,5), тогда как в группе приёма аспирина с АВК целевые значения МНО составили от 2,5 до 3,5. Общее количество развития случаев больших кровотечений в группе приёма АВК с аспирином составило 10 (2,8% от 352 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 13 (3,7% от 349 пациентов). Метаанализ показал, что в этих исследованиях риск больших кровотечений не различался между группами (ОШ: 0,76; 95% ДИ: 0,33-1,74; p=0,51) (рис. 8).

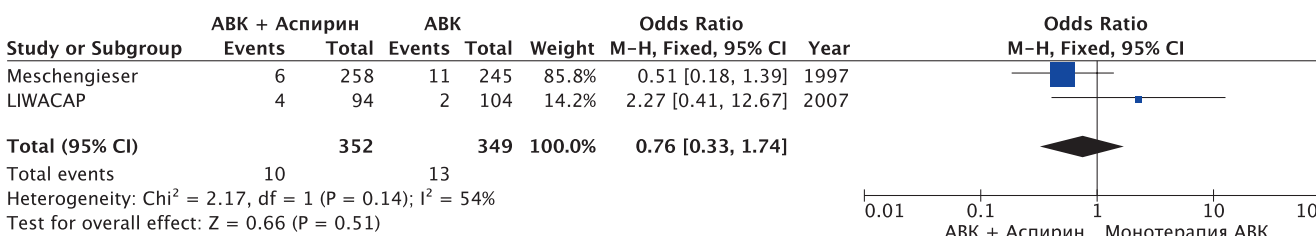
Также нами было рассмотрено влияние этих двух исследований [19, 21] на конечные точки смерти и тромбоемболических осложнений. Общее количество тромбоемболических событий в группе приёма



**Рис. 7.** "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для больших кровотечений в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК.

**Примечание:** центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

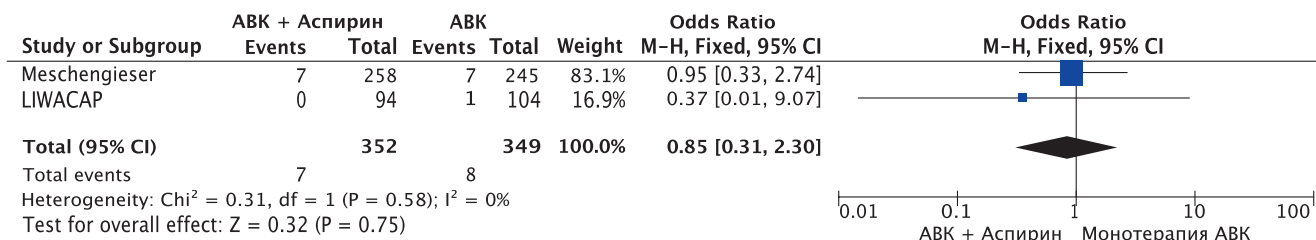
**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.



**Рис. 8.** "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для больших кровотечений в исследованиях с высокоинтенсивной терапией варфарином.

**Примечание:** центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.



**Рис. 9.** "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для тромбоемболических событий в исследованиях с высокоинтенсивной терапией варфарином.

**Примечание:** центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

АВК с аспирином составило 7 (2,0% от 352 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 8 (2,3% от 349 пациентов), летальных исходов 10 (2,8% от 352 пациентов) и 21 (6,0% от 349 пациентов), соответственно. Метаанализ показал, что риск тромбоемболических событий между группами статистически значимо не различался в группе приёма АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 0,85; 95% ДИ: 0,31-2,30; p=0,75), в то же время частота летальных исходов статистически значимо снижалась (ОШ: 0,45; 95% ДИ: 0,21-0,96; p=0,04) (рис. 9, 10).

В связи с чем для проверки возможного влияния на общие результаты метаанализа исследования с высокими значениями целевого МНО (Meschengieser 1997 [19] и LIWACAP 2007 [21]) были исключены из общего анализа.

Общее количество случаев больших кровотечений в группе приёма АВК с аспирином составило 68 (4,0% от 1685 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 45 (2,7% от 1696 пациентов). Метаанализ после исключения вышеуказанных исследований показал, что риск кровотечений статистически значимо



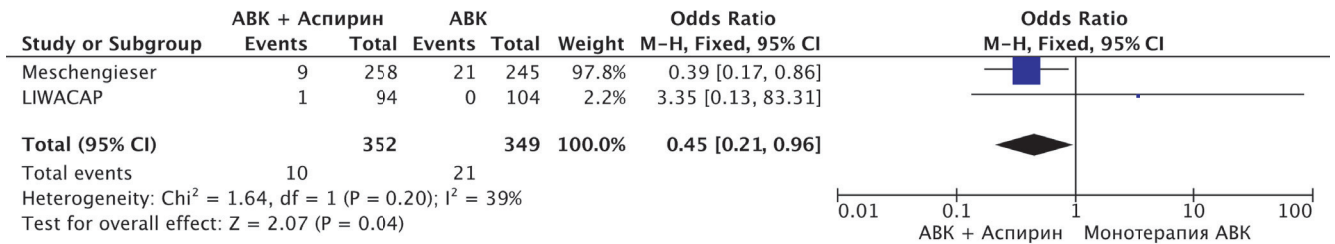


Рис. 10. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для летальных исходов в исследованиях с высокоинтенсивной терапией варфарином.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

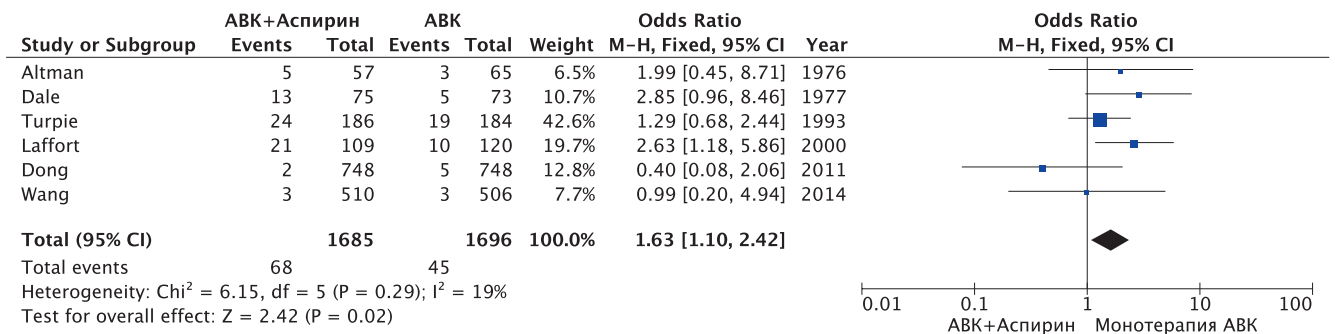


Рис. 11. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для больших кровотечений в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Исключены исследования Meschengieser 1997 и LIWACAP 2007.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

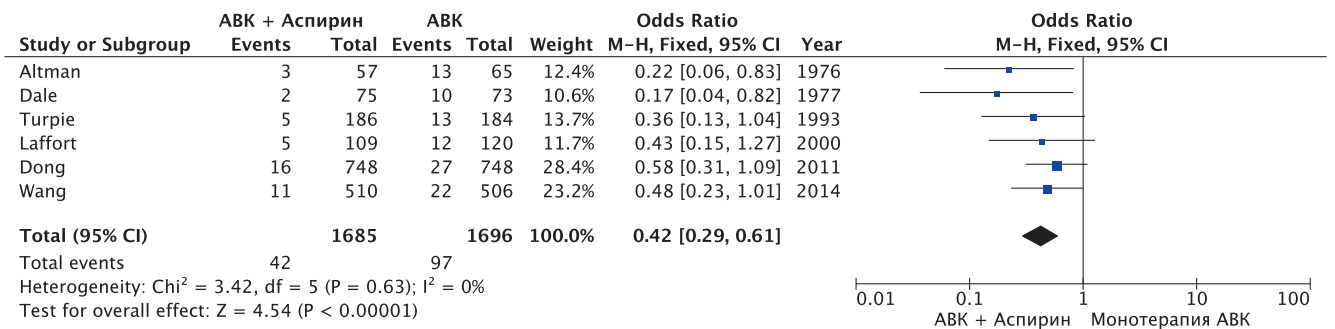


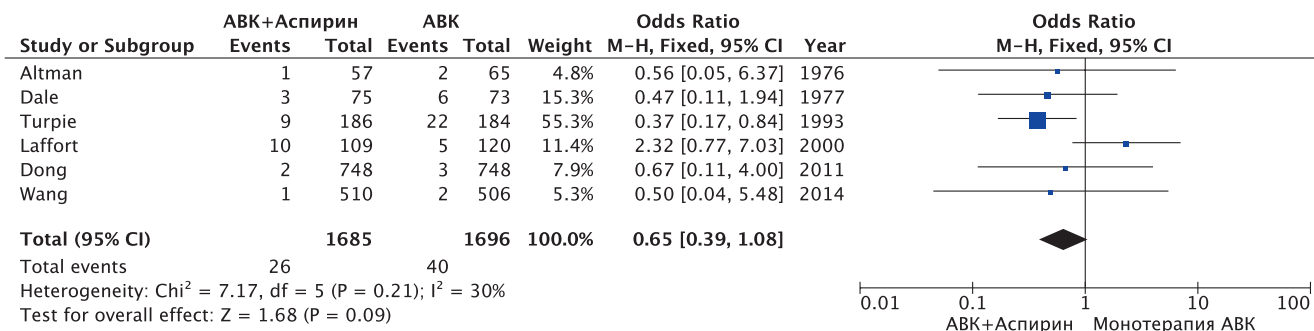
Рис. 12. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) тромбоемболических рисков в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Исключены исследования Meschengieser 1997 и LIWACAP 2007.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

увеличивался при добавлении аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 1,63; 95% ДИ: 1,1-2,42;  $p=0,02$ ) (рис. 11). Также было рассмотрено влияние исключения этих исследований на конечные точки смерти и тромбоемболических осложнений. Общее количество тромбоемболических событий в группе приёма АВК с аспирином составило 42 (2,5% от 1685 пациентов), тогда как в группе монотерапии АВК — 97 (5,7% от 1696 пациентов), леталь-

ных исходов 26 (1,5% от 1685 пациентов) и 40 (2,4% от 1696 пациентов), соответственно. Метаанализ показал, что риск тромбоемболических событий статистически значимо снижался в группе приёма АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 0,42; 95% ДИ: 0,29-0,61;  $p<0,00001$ ), в то же время частота летальных исходов между группами статистически значимо не различалась (ОШ: 0,65; 95% ДИ: 0,39-1,08;  $p=0,09$ ) (рис. 12, 13).

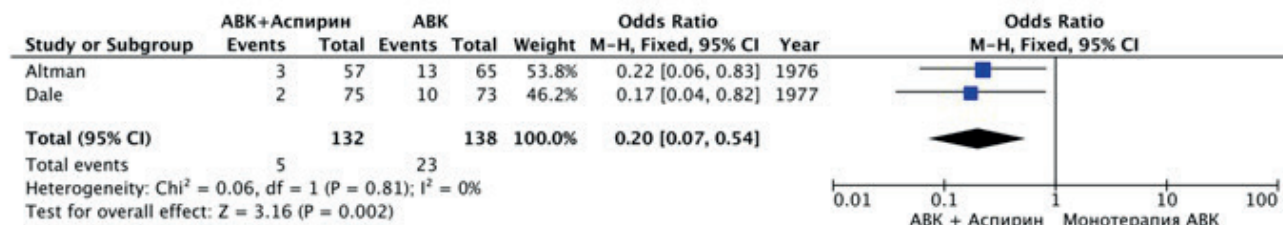


**Рис. 13.** "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) для летальных исходов в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Исключены исследования Meschengieser 1997 и LIWACAP 2007.

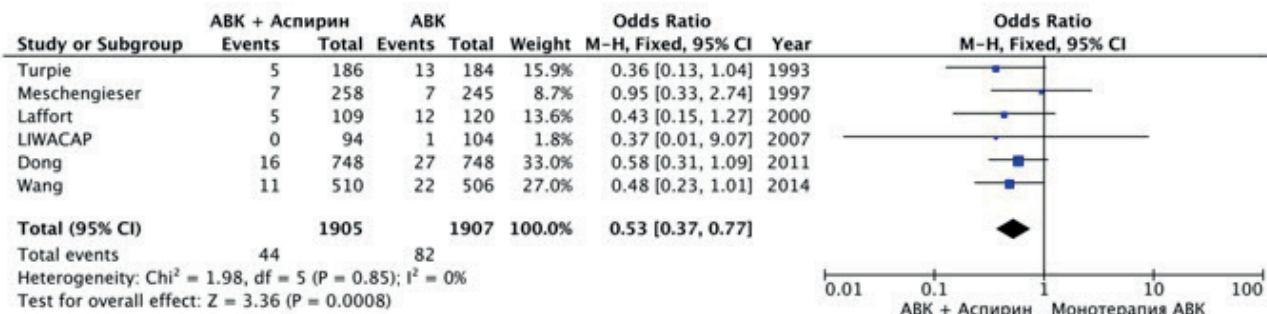
**Примечание:** центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

До 1990г.



После 1990г.



**Рис. 14.** "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) тромбоземболических рисков в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Анализ подгрупп, включающих исследования, выполненные до и после 1990г.

**Примечание:** центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

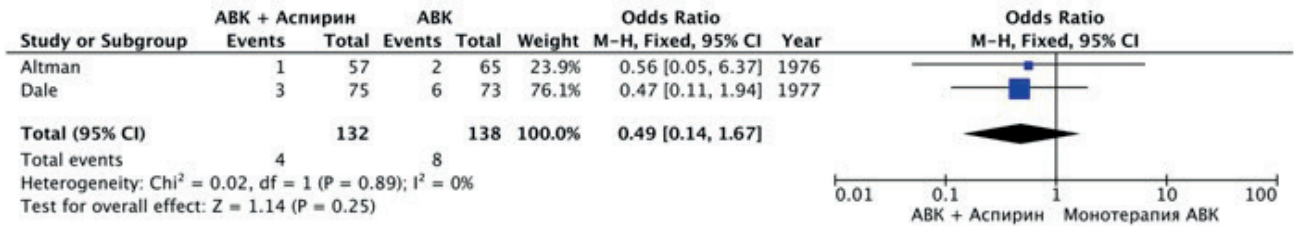
**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

**Анализ подгрупп в зависимости от метода контроля эффективности антикоагулянтной терапии**

Как уже отмечалось, до 1990г не было стандартизированной оценки эффективности терапии АВК после операций протезирования клапанов сердца механическими протезами. В нашем метаанализе выполнен анализ подгрупп, сформированных в соответствии с эпохой исследования — до и после 1990г (год начала широкого применения стандартизированного

МНО). Исследований, выполненных до 1990г, было всего два — Altman [16] и Dale [17], в них вошло 270 пациентов. Шесть исследований были опубликованы после 1990г (Turpie [18], Meschengieser [19], Laffort [20], LIWACAP [21], Dong [22], Wang [9]), общее количество включенных больных составило 3812 человек. Риск развития тромбоземболических событий статистически значимо снижился в обеих подгруппах (до и после 1990г) в группе приёма АВК + аспирин

До 1990г.



После 1990г.

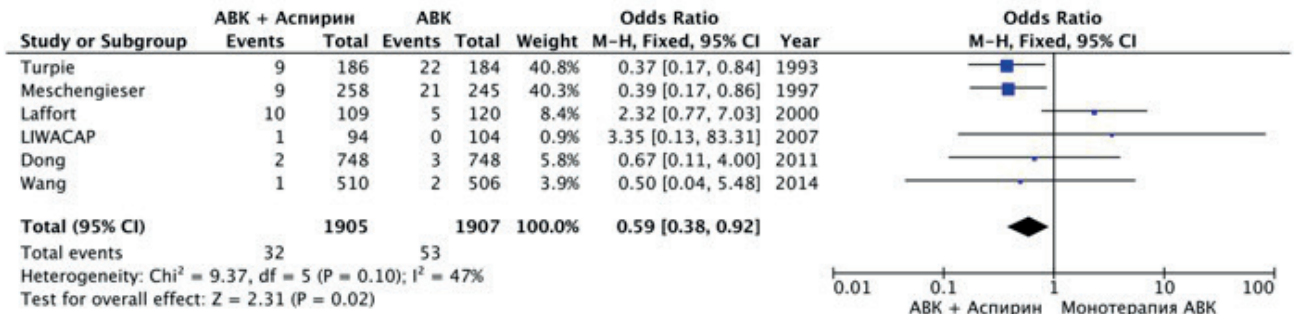
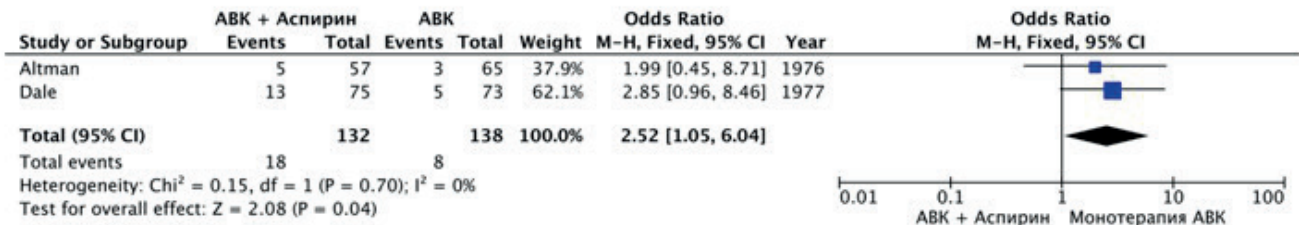


Рис. 15. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) летальных исходов в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Анализ подгрупп, включающих исследования, выполненные до и после 1990г.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

До 1990г.



После 1990г.

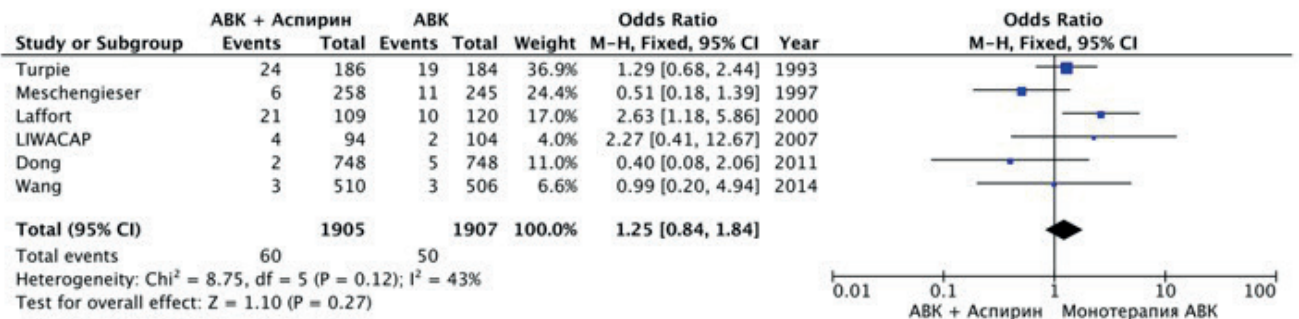


Рис. 16. "Форест" диаграмма ОШ (логарифмическая шкала) больших геморрагических событий в зависимости от добавления аспирина к АВК в сравнении с монотерапией АВК. Анализ подгрупп, включающих исследования, выполненные до и после 1990г.

Примечание: центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

по сравнению с монотерапией АВК (до 1990г: ОШ: 0,20; 95% ДИ: 0,07-0,54;  $p=0,002$ ; после 1990г: ОШ: 0,53; 95% ДИ: 0,37-0,77;  $p=0,0008$ ) (рис. 14). В нашем метаанализе количество летальных исходов в подгруппе до 1990г значимо не различалось в группе приёма АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 0,49; 95% ДИ: 0,14-1,67;  $p=0,25$ ), напротив в подгруппе после 1990г статистически значимо снижался риск летальных событий в группе приёма АВК + аспирин (ОШ: 0,59; 95% ДИ: 0,38-0,92;  $p=0,02$ ) (рис. 15). Метаанализ показал, что риск развития больших кровотечений в подгруппе до 1990г был статистически значимо выше в группе приёма АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК (ОШ: 2,52; 95% ДИ: 1,05-6,04;  $p=0,04$ ), тогда как в подгруппе после 1990г значимых различий получено не было (ОШ: 1,25; 95% ДИ: 0,84-1,84;  $p=0,27$ ) (рис. 16). Вероятно, полученные результаты относительно увеличения риска развития больших геморрагических событий в группе двойной терапии связаны не только с отсутствием стандартизированной оценки эффективности терапии АВК, но и с использованием больших дозировок аспирина в добавлении к АВК: в исследовании Altman [16] назначали по 500 мг/сут., в исследовании Dale [17] по 1000 мг/сут.

### Обсуждение

Согласно последним клиническим рекомендациям Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)) [23] по ведению пациентов с клапанными пороками сердца за 2020г, сообщается о снижении класса рекомендаций и уровня доказательности добавления аспирина к АВК для больных после протезирования клапанов сердца механическим протезом (класс 2b, уровень B-R). Напомним, в предшествующих рекомендациях ACC/AHA по ведению пациентов с клапанными пороками сердца за 2017г добавление аспирина в дозе 75-100 мг к терапии АВК было рекомендовано всем пациентам с имплантированными механическими протезами (1A) [24]. Следует обратить внимание, что данная рекомендация основывалась в основном на результатах двух небольших исследований (Turpie, Meschengieser), выполненных в 1993 и 1997г, соответственно [18, 19]. В исследовании Turpie 1993 было включено 370 пациентов, причем большинство пациентов имели ишемическую болезнь сердца, в связи с чем назначение аспирина в дополнение к варфарину закономерно приводило к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин в отличие от монотерапии варфарином, тогда как риск больших кровотечений в группах был сопоставим. Однако при изучении структуры развившихся кровотечений видно, что такое тяжелое осложнение, как внутричерепное кровоизлияние, возникло у 8 пациентов, получавших аспирин со-

вместно с АВК, и всего лишь у 3 пациентов, получавших только АВК. В исследование Meschengieser 1997 [19] было включено 503 пациента, проводилось сравнение монотерапии АВК с поддержанием высоких цифр МНО (3,5-4,5) и добавление аспирина к варфарину на фоне МНО от 2,5 до 3,5. Примечательно, что частота развития тромбоэмболических событий в группе монотерапии АВК в сравнении с группой добавления аспирина к АВК была одинаковой (2,8% и 2,7%, соответственно), аналогично и частота развития больших кровотечений в исследуемых группах не различалась (4,5% и 2,3%, соответственно). Как и в предыдущем исследовании при изучении структуры развившихся кровотечений, обнаружено, что в группе монотерапии варфарином на фоне высоких значений МНО произошло 3 внутричерепных кровоизлияния, тогда как в группе комбинированной терапии ни одного.

Снижение класса и уровня доказательности добавления аспирина к АВК для больных после протезирования клапанов сердца механическим протезом в рекомендациях ACC/AHA 2020г основано на результатах крупного систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2013г Кокрановским сообществом (Cochrane Database of Systematic Reviews). В анализ было включено 13 исследований с общим количеством больных 4122 в период с 1971 по 2011гг. По сравнению с монотерапией АВК добавление антиагреганта (аспирина/дипиридамола) было ассоциировано со статистически значимым снижением риска тромбоэмболических осложнений в 2,3 раза (ОШ: 0,43; 95% ДИ: 0,32-0,59;  $p<0,00001$ ) и общей смертности в 1,7 раза (ОШ: 0,57; 95% ДИ: 0,42-0,78;  $p=0,0004$ ). Однако в то же время статистически значимо увеличивался и риск больших кровотечений (ОШ: 1,58; 95% ДИ: 1,14-2,18;  $p=0,006$ ), что, по-видимому, и послужило причиной к снижению класса и уровня доказательности рекомендаций [8].

Отметим, что качество большинства включенных в этот систематический обзор исследований было низким, что, возможно, отражало эпоху, когда были выполнены некоторые из них (1970-е и 1980-е годы, т.е. до появления широкого применения стандартизированного МНО) [25].

В нашем анализе проводилось исследование аспирина в добавление к АВК, как наиболее распространенного антиагреганта, используемого в клинической практике. Полученные результаты в отношении статистически значимого снижения частоты развития тромбоэмболических событий убеждают нас в несомненной пользе добавления аспирина к АВК. Однако остается спорным вопрос профиля безопасности комбинации аспирина и АВК. Так, в нашей работе проведение объединенного анализа всех восьми исследований выявило отсутствие статистической значимости в частоте развития больших



кровотечений на фоне терапии АВК + аспирин по сравнению с монотерапией АВК, тогда как в метаанализе Кокрановского сообщества за 2013г показана статистически значимое увеличение частоты геморрагических событий в группе двойной терапии. Вероятно, полученные нами результаты связаны с добавлением в метаанализ исследования Wang 2014 [9], в которое было включено достаточно большое количество больных (N=1016). Кроме того, при добавлении аспирина к АВК использовались низкие его дозировки (75-100 мг/сут.), а целевое МНО было в пределах от 1,8 до 2,5. Также важно отметить, что при проведении операции протезирования клапанов использовались современные механические протезы с низким профилем тромбогенности, что позволяло поддерживать невысокие значения МНО, тем самым снизить риск кровотечений. Так, частота тромбоэмболических осложнений в исследовании Wang 2014 в группе комбинации ОАК и низких доз аспирина составила 2,2% по сравнению с 4,3% при применении только ОАК (ОШ: 0,48; 95% ДИ: 0,23-1,01). Частота развития больших геморрагических событий

была сопоставима и в обеих группах составила по 0,6% (ОШ: 0,99; 95% ДИ: 0,20-4,94).

### Заключение

Добавление аспирина к АВК по сравнению с монотерапией АВК статистически значимо снижает риск системной эмболии и смерти у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, при отсутствии статистически значимых различий в частоте развития больших кровотечений. Полученные нами результаты требуют дальнейшей проверки и проведения крупных исследований с использованием современных механических протезов клапанов сердца с низким профилем тромбогенности и возможного поддержания более низких целевых значений МНО при приёме АВК с аспирином для оценки эффективности и безопасности применения этой комбинации препаратов.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, et al. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet*. 2009;374:565-76. doi:10.1016/S0140-6736(09)60780-7.
- Chesebro JH, Adams PC, Fuster V, et al. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:41B-56B. doi:10.1016/S0735-1097(86)80006-7.
- Stein PD, Alpert JS, Copeland J, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 1992;102:445S-455S. doi:10.1378/CHEST.102.4.SUPPLEMENT.445S.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-41. doi:10.1161/01.CIR.89.2.635.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHS109.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995;333:11-7. doi:10.1056/NEJM199507063330103.
- Leiria TLL, Lopes RD, Williams JB, et al. Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:514-22. doi:10.1007/s11239-011-0574-9.
- Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD003464. doi:10.1002/14651858.CD003464.pub2.
- Wang J, Dong M, Song G. Combined Low-dose Aspirin and Warfarin Anticoagulant Therapy of Postoperative Atrial Fibrillation Following Mechanical Heart Valve Replacement. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34:902-6. doi:10.1007/s11596-014-1371-4.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Sereda AP, Andrianova MA. Study Design Guidelines. *Traumatol Orthop Russ*. 2019;25:165-84. doi:10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2019;336. doi:10.1136/bmj.4898.
- Elsisi GH, Eldessouki R, Kalo Z, et al. Cost-Effectiveness of the Combined Use of Warfarin and Low-Dose Aspirin versus Warfarin Alone in Egyptian Patients with Aortic Valve Replacements: A Markov Model. *Value in health regional issues*. 2014;4:24-30. doi:10.1016/J.VHRI.2014.06.004.
- EI-Hamamsy MH, Elsisi GH, Eldessouki R, et al. Economic Evaluation of the Combined Use of Warfarin and Low-dose Aspirin Versus Warfarin Alone in Mechanical Valve Prostheses. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(4):431-40. doi:10.1007/s40258-016-0238-1.
- Poli D, Antonucci E, Pengo V, et al. Association of Antiplatelet and Anticoagulant Treatment in Patients with Mechanical Prosthetic Heart Valves. Data from the Observational Multicentre PLECTRUM Study. *Fortune Journals*. 2021;05. doi:10.26502/fccm.92920186.
- Altman R, Bouillon F, Rouvier J, et al. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;72(1):127-9.
- Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. A controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J*. 1977;94:101-11. doi:10.1016/S0002-8703(77)80351-7.
- Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1993;324-9.
- Meschgieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, et al. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:910-6. doi:10.1016/S0022-5223(97)70264-2.
- Laffort P, Roudaut R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the st. jude medical prosthesis: A clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:739-46. doi:10.1016/S0735-1097(99)00598-7.
- Pengo V, Palareti G, Cucchini U, et al. Low-intensity oral anticoagulant plus low-dose aspirin during the first six months versus standard-intensity oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement: a pilot study of low-intensity warfarin and aspirin in cardiac prostheses (LIWACAP). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13:241-8. doi:10.1177/1076029607302544.
- Dong MF, Ma ZS, Ma SJ, et al. Anticoagulation therapy with combined low dose aspirin and warfarin following mechanical heart valve replacement. *Thromb Res*. 2011;128:e91-e94. doi:10.1016/J.THROMRES.2011.07.006.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:e25-e197. doi:10.1016/J.JACC.2020.11.018.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011.
- Taberner DA, Poller L, Thomson JM. Quality control of the prothrombin time and international normalized ratios. National and international schemes. *Ric Clin Lab*. 1990;20:59-69. doi:10.1007/BF02910149.