

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИАГРЕГАНТЫ ПРИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ПОЗИЦИИ КЛОПИДОГРЕЛА

И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА
России, Москва

Длительное применение антиагрегантов – один из наиболее действенных способов предупреждения неблагоприятных исходов при коронарной болезни сердца. Среди препаратов этой группы лучше всего изучены ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел. Ниже будут рассмотрены факты, относящиеся к использованию последнего в лечении больных с различными проявлениями коронарного атеросклероза.

Позиции клопидогрела в первичной профилактике осложнений атеросклероза

В первичной профилактике тромботических сосудистых осложнений у больных без клинических проявлений атеросклероза монотерапия клопидогрелом не изучалась. Согласно анализу подгрупп в крупном контролируемом исследовании CHARISMA использование сочетания клопидогрела и АСК у подобных больных нецелесообразно [1, 2].

Позиции клопидогрела у относительно стабильных больных с клинически выраженным атеросклерозом

Эффективность монотерапии клопидогрелом. Прямое сопоставление монотерапии клопидогрелом и монотерапии АСК было проведено в крупном рандомизированном контролируемом исследовании CAPRIE [3]. В нем участво-

вали 384 лечебных учреждениях из 16 стран. Было включено 19 185 больных старше 21 года без чрезмерно высокого риска кровотечений. Критериями включения являлись: достаточно обширный инфаркт миокарда [ИМ] (с формированием патологических зубцов Q на ЭКГ и/или повышением уровня КФК/МВ КФК/ЛДГ/АСТ более 2 раз от верхней границы нормы) давностью от нескольких дней до 35 сут; ишемический (включая лакунарный) инсульт давностью от 1 нед. до 6 мес., клинические проявления периферического атеросклероза нижних конечностей (перемежающаяся хромота предположительно атеросклеротического генеза в сочетании со сниженным лодыжечно-плечевым индексом или хирургические вмешательства/ангиопластика в анамнезе в связи с перемежающейся хромотой). Следовательно, в этом исследовании речь не идет о раннем (остром) лечении ИМ или ишемического инсульта, однако эти события все-таки должны были произойти сравнительно недавно. Кроме того, наличие одного из указанных критериев – основная причина, из-за которой больного включили в исследование CAPRIE. При этом он мог иметь и другие проявления атеросклероза (например, заметная часть больных, включенных из-за недавно перенесенного ишемического инсульта, имела ИМ в анамнезе и/или перемежающуюся хромоту; включенные из-за перемежающейся хромоты могли иметь ишемический инсульт и/или ИМ в анамнезе и т.д.). Поэтому разделение больных на под-

группы по основному критерию включения весьма условно, поскольку во многих случаях речь идет о разнообразных клинических проявлениях атеросклеротического заболевания у одного и того же больного, одно из которых при включении в исследование вышло на первый план. На протяжении 1–3 лет часть больных должны были получать АСК в дозе 325 мг 1 раз в сут., в то время как другие были рандомизированы по приему клопидогрела в дозе 75 мг 1 раз в сут.

При анализе «по намерению лечить» ежегодный относительный риск (ОР) серьезных осложнений атеросклероза (сумма случаев сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта) у получавших клопидогрел был достоверно ниже на 8,7%. В целом за 1 год удалось дополнительно предотвратить 5 неблагоприятных исходов на каждую 1 000 леченных больных. При этом 95% границы доверительного интервала (ДИ) не исключали и более выраженного преимущества клопидогрела (снижение ОР на 16,5%). С другой стороны, несмотря на очень большое число изученных больных результат находился на границе статистической значимости ($p = 0,043$), было небольшим, а 95% границы ДИ включали фактически отсутствие какого-либо преимущества (снижение ОР всего лишь на 0,3%). Это стало основанием для формирования господствующей точки зрения, что если клопидогрел и имеет некоторое преимущество перед АСК, оно не является столь выраженным и очевидным, чтобы оправдать широкую замену повсеместно доступной и дешевой АСК на более дорогой клопидогрел.

Клопидогрел превосходил АСК в способности предотвратить достаточно обширный ИМ (приведших к формированию патологических зубцов Q на ЭКГ и/или повышению уровня КФК/МВ КФК/ЛДГ/АСТ более 2 раз от верхней границы нормы): ОР этого осложнения за весь период наблюдения (1–3 года) был ниже на 19,2% ($p = 0,008$) [4].

При анализе результатов в зависимости от того, на основании какого из трех критериев

включения больные участвовали в исследовании CAPRIE, оказалось, что если основанием для включения являлся недавно перенесенный ИМ или инсульт, эффективность АСК и клопидогрела была практически одинакова. Однако если больные включались из-за наличия клинически выраженного периферического атеросклероза нижних конечностей, преимущество клопидогрела оказалось более существенным, чем в исследовании в целом – снижение ОР в пользу клопидогрела составило 23,8% в год ($p = 0,028$), что соответствовало предотвращению 11 неблагоприятных сосудистых исходов на каждую 1000 леченных больных в год. При этом различие эффекта в этих подгруппах оказалось статистически значимым ($p = 0,042$). Поэтому не исключено, что указанные находки представляют собой нечто большее, чем случайность.

Дальнейший ретроспективный анализ базы данных исследования CAPRIE указал на возможное наличие ряда других закономерностей.

- (1) Клопидогрел превосходил АСК по совокупному эффекту, включающему сосудистую смерть, инсульт, ИМ, повторную госпитализацию из-за ишемического события или кровотечения (снижение ОР на 7,9% за год; $p = 0,011$). Эта закономерность сохранялась при учете других факторов, способных повлиять на результаты проведенного сопоставления [5]. Различие достигалось в основном за счет преимущества клопидогрела по влиянию на частоту развития ИМ и повторных госпитализаций.
- (2) У больных, перенесших ранее операцию коронарного шунтирования, преимущество клопидогрела перед АСК оказалось существенно большим, чем в исследовании в целом [6]: снижение ОР суммы случаев сосудистой смерти, ИМ или инсульта составляло 36,3% в год ($p = 0,004$), что соответствовало предотвращению 33 таких событий на каждую 1 000 леченных больных в год. Снижение ОР риска суммы случаев сосудистой смерти, ИМ, инсульта или повторной госпитализации составляло 28,9% в год (p

= 0,001), что соответствовало предотвращению 64 таких событий на каждую 1 000 леченных больных в год. При этом наиболее существенным было преимущество клопидогрела по влиянию на сосудистую смертность, ОР которой снизился на 42,8% ($p = 0,03$). Преимущество клопидогрела нарастало со временем и сохранялось при учете различий по другим факторам, способным повлиять на прогноз.

- (3) У больных, которые в дополнение к основному критерию включения ранее уже перенесли ИМ или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед АСК оказалось больше, чем в исследовании в целом: снижение ОР сосудистой смерти, ИМ или инсульта за год составило 14,9%, $p = 0,045$), что соответствовало предотвращению 15 таких событий на каждую 1 000 леченных больных в год [7]. Аналогичный результат получен при учете суммы случаев смерти, ИМ, инсульта или повторной госпитализации в связи с ишемией.
- (4) У больных сахарным диабетом в анамнезе преимущество клопидогрела перед АСК также было более выраженным, чем в исследовании в целом: снижение ОР сосудистой смерти, ИМ, инсульта, повторной госпитализации из-за ишемии или кровотечения за год составило 14,5% ($p = 0,047$), что соответствовало предотвращению 23 таких событий на каждую 1 000 леченных больных в год [8]. Это преимущество было достигнуто в основном за счет большего риска неблагоприятных исходов у диабетиков и было особенно выраженным у наиболее тяжелых больных, когда необходимо использовать инсулин.

Таким образом, результаты исследования CAPRIE указывают, что в целом монотерапия клопидогрелом как минимум не уступает по эффективности монотерапии АСК в профилактике сосудистых осложнений у больных с клинически выраженными проявлениями атеросклероза. Кроме того, есть свидетельства

в пользу преимущества клопидогрела при клинических проявлениях стенозирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, коронарном шунтировании в анамнезе, наличии нескольких осложнений атеросклероза в анамнезе, сахарном диабете (в особенности инсулин-зависимом). Не исключено, что при наличии атеросклеротического заболевания клопидогрел может лучше АСК предотвращать ИМ, особенно у больных с исходно высоким риском именно этого неблагоприятного исхода. Однако поскольку указанные данные были получены при анализе подгрупп (в основном ретроспективном), с определенностью судить о наличии подобных закономерностей (и, соответственно, однозначно указать на преимущество клопидогрела) у данных категорий больных не представляется возможным.

Согласно результатам анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшем сведения о 40 812 больных, прошедших через стационар в 2000–2005 гг. с первыми возникшим ИМ, при учете сведений о препаратах, выписывавшихся врачами, и основных исходов заболевания в среднем в течение 276 дней монотерапия АСК и клопидогрелом не различались по влиянию на смертность [9].

Переносимость терапии клопидогрелом. В группе клопидогрела в исследовании CAPRIE достоверно реже возникали желудочно-кишечные кровотечения и диспепсия, чаще – сыпь и понос. По частоте тромбоцитопении, нейтропении различий между препаратами не было. Вместе с тем в исследовании CAPRIE использовалась слишком высокая по современным представлениям доза АСК (325 мг в сут.). В настоящее время для длительного применения рекомендуется использовать суточную дозу 75–100 мг (Европа) или 75–162 мг (США). Известно, что неблагоприятное влияние АСК на желудочно-кишечный тракт зависит от дозы и наименьшее при суточной дозе до 100 мг [10–12].

Поэтому не исключено, что при применении более низких («современных») доз

АСК преимущество клопидогрела по частоте желудочно-кишечных кровотечений и диспепсии окажется заметно меньшим или вовсе утратится. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований – в одном из них, выполненном методом «случай-контроль» на 8 309 больных, ОР желудочно-кишечного кровотечения на фоне клопидогрела и АСК в дозе 100 мг в сут. увеличивался в равной степени [13].

Неожиданной находкой при анализе результатов национального регистра в Дании стал более высокий ОР серьезных кровотечений при назначении монотерапии клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК после ИМ (ОР 1,33 при 95% границах ДИ 1,11–1,59), что противоречит как приведенным выше данным, так и результатам применения клопидогрела в том же регистре у больных с ФП (ОР кровотечений оказался здесь сопоставимым с монотерапией АСК) [9, 14]. Наиболее вероятным объяснением данного несоответствия представляется стремление врачей назначать клопидогрел больным с повышенным риском кровотечений при том, что влияние этого обстоятельства не удалось устранить (компенсировать) при последующем статистическом анализе.

С другой стороны, при повторной гастроскопии в двойном слепом исследовании в параллельных группах, выполненном на 36 здоровых добровольцах 20–40 лет с исходно нормальной слизистой оболочкой желудка и 12-перстной кишки, при приеме клопидогрела в дозе 75 мг в сут. течение 8 суток только у 2 из 18 (11,1%) больных повысился индекс эрозирования слизистой оболочки и среднее значение модифицированного индекса Lanza, характеризующего степень эрозивно-язвенного поражения слизистой, не увеличилось. На фоне использования АСК в дозе 325 мг в сут. увеличение индекса эрозирования отмечалось у 12 из 18 больных (66,7%) и среднее значение модифицированного индекса Lanza достоверно возросло с 0 до 7,5 ($p < 0,001$) [15]. При этом хотя гастралгия

и симптомы, похожие на гастрит, возникали в обеих группах, связи между ними и изменениями в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта не было. Однако это исследование было небольшим, краткосрочным и не включало больных с исходным поражением желудочно-кишечного тракта или факторами риска желудочно-кишечных осложнений.

При сравнении безопасности возобновления использования антиагрегантов после желудочно-кишечного кровотечения, возникшего на фоне АСК, оказалось, что монотерапия клопидогрелом уступает сочетанию низкой дозы АСК и ингибитором протонного насоса. Так, при использовании сочетания низкой дозы АСК и эзомепразола в дозе 20 мг в сут. – на протяжении 52 нед., частота повторных язвенных осложнений в группе монотерапии клопидогрелом составила 13,6%, в то время как при сочетании АСК с эзомепразолом таких осложнений не было ($p = 0,0019$) [16]. Клинических исследований по сопоставлению сочетания клопидогрела с ингибитором протонного насоса и низкой дозы АСК с ингибитором протонного насоса не найдено.

В целом представляется, что известные факты не позволяют с уверенностью сопоставить монотерапию АСК и монотерапию клопидогрелом по частоте побочных проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта при современных подходах к назначению антиагрегантов с использованием низкой дозы АСК и широким применением ингибиторов протонного насоса. Тем не менее надежды на некоторое преимущество клопидогрела сохраняются.

Сочетание клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой. Согласно результатам исследования CHARISMA не исключено, что у больных с перенесенным ИМ или ишемическим инсультом, а также клиническими проявлениями периферического атеросклероза сочетание АСК и клопидогрела способно уменьшить риск неблагоприятных исходов (сумма случаев смерти, ИМ и инсульта) без существенного увеличения

частоты крупных кровотечений [1, 17]. Однако поскольку эта закономерность была выявлена при ретроспективном анализе подгрупп в исследовании, в целом давшем отрицательный результат, полученные свидетельства нуждаются в подтверждении и не могут служить основанием для определенного суждения о предпочтительности подобного подхода.

Сочетание клопидогрела и АСК – наиболее действенный способ предупреждения тромбоза стентов. Другие блокаторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату (тикагрелор, прасугрел) при коронарном стентировании у больных со стабильной коронарной болезнью сердца не изучены. При этом длительность использования клопидогрела остается до конца не выясненной. Так, в рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации миокарда для больных со стабильной стенокардией указывается продолжительность 1 мес. после имплантации голометаллических стентов и 6–12 мес. после имплантации стентов, выделяющих лекарства [18]. В рекомендациях Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца отдается предпочтение более длительному использованию клопидогрела – как минимум 1 мес. (и даже 2 нед.) при высоком риске кровотечений, но в идеале до 1 года для голометаллических стентов и как минимум 1 год для стентов, выделяющих лекарства [19]. Вместе с тем появляются данные, о возможности уменьшения сроков применения клопидогрела для стентов, выделяющих лекарства (прежде всего – зотаролимус), до 6, 3 и даже 1 мес. [20–27]. Судя по всему тромбогенность новых современных стентов, выделяющих лекарства (в частности, эверолимус и зотаролимус), существенно уменьшилась (и, по-видимому, как минимум сопоставима с голометаллическими стентами) [25, 26]. Очевидно, это может поставить под сомнение не только целесообразность использования антиагрегантов, более активных, чем клопидогрел, но и нужность достаточно длительной двойной антиагрегантной терапии

в принципе (по крайней мере, у стабильных больных). Тем не менее в настоящее время продолжают действовать представленные выше клинические рекомендации.

Позиции клопидогрела при остром коронарном синдроме

Сочетание клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой. Хорошо установлено, что эффективность лечения острого коронарного синдрома повышается при добавлении к АСК блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов к аденозиндифосфату. Среди препаратов этой группы, рекомендуемых для широкого практического использования, в РФ используются клопидогрел и тикагрелор (прасугрел зарегистрирован, но фактически недоступен). Современные рекомендации по их применению при остром коронарном синдроме представлены в *таблице 1*.

Наиболее хорошо изучено сочетание АСК и клопидогрела. Польза и риск добавления клопидогрела оценивались в многочисленных крупных контролируемых клинических исследованиях практически у всех категорий больных при различных подходах к лечению острого коронарного синдрома [28–32]. Их результаты детально рассмотрены [33]. Это разностороннее изучение было в основном закончено к 2005 г. В итоге сочетание АСК и клопидогрела стали рекомендовать к широкому использованию при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST с 2002 г., при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST – с 2008 г. С этого времени анализируются сведения о результатах использования подобного сочетания ЛС в повседневной врачебной практике. В частности, в крупном эпидемиологическом исследовании (база данных национального регистра в Дании, включающая сведения о 40812 больных) подтверждено преимущество данного подхода перед монотерапией АСК и монотерапией клопидогрелом по влиянию на смертность у больных, пере-

несших ИМ [9]. Кроме того, наблюдения из повседневной практики дополнили недостающую информацию о результатах применения клопидогрела при первичном чрескожном коронарном вмешательстве у больных с острым коронарным синдромом со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ. Так, в двух крупных регистрах (включавших 5955 и 13847 больных) раннее начало использования клопидогрела было сопряжено с более низкой смертностью в стационаре и на протяжении ближайшего года по сравнению с приемом первой дозы только в ангиографической лаборатории вне зависимости от наличия других факторов, влияющих на прогноз [34, 35].

Наконец, результаты эпидемиологических исследований и анализа баз данных страховых компаний указывают на целесообразность достаточно длительного применения клопидогрела после острого коронарного синдрома. Так, в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 3137 больных, было установлено, что прекращение приема клопидогрела (переход на монотерапию АСК) в среднем через 10 мес. при медикаментозном лечении острого коронарного синдрома и 9,3 мес. после чрескожного коронарного вмешательства сопровождается заметным увеличением суммы случаев смерти и ИМ в ближайшие 3 мес. [36]. Причем эта закономерность (клинические свидетельства реактивации заболевания вследствие «недолеченности») прослеживалась при отмене клопидогрела через 3, 6, 9 и более 9 мес., у больных с кровотечениями и без них после выписки, а также при учете различной приверженности к лечению. Похожий результат был получен при анализе базы данных 7543 больных, выписанных с ИМ в Англии и Уэльсе MINAP-GPRD, в котором продолжение выписки рецептов на клопидогрел в ближайшие 3 мес., с 3 по 11 мес. и с 11 до 12 мес. ассоциировалось с более низкой суммой случаев смерти и ИМ в первый год после развития заболевания [37]. Причем данная закономерность сохранялась при учете различий по другим факторам

риска, влияющим на прогноз (включая зарегистрированные кровотечения). Несколько выбиваются из данного ряда результаты регистра SWEDENHEART, в котором у 56440 больных ИМ (в 40% случаев с подъемами сегмента ST), течение которого в первые 3 мес. на фоне сочетания АСК и клопидогрела было неосложненным, анализировалась сумма случаев смерти, ИМ и инсульта в зависимости от выдававшихся им на руки препаратов [38]. Продление выдачи сочетания АСК и клопидогрела более 3 мес. по сравнению с переходом на монотерапию АСК через 3 мес. сопровождалось снижением ОР неблагоприятных исходов на 16% ($p = 0,004$), продление более 6 мес. – снижением ОР на 25% ($p = 0,01$) вне зависимости от наличия других факторов риска. При дальнейшем анализе оказалось, что продление двойной антиагрегантной терапии более 6 мес. приносило пользу только больным, подвергнутым реваскуляризации миокарда, что, как представляется, противоречит приведенным выше данным. Эти несоответствия могут быть следствием известных ограничений, связанных с анализом данных регистров и информацией страховых компаний. С другой стороны, не исключено, что длительность двойной антитромбоцитарной терапии нуждается в индивидуализации. Однако критериев, позволяющих определить оптимальную длительность усиленного антитромботического лечения после разных вариантов острого коронарного синдрома при разных подходах к его лечению, пока не разработано. В этих условиях разумно ориентироваться на сроки, приведенные в текущих версиях официальных рекомендаций (табл. 1).

Длительное использование сочетания АСК и клопидогрела способствует повышению частоты геморрагических осложнений, однако в типичном случае польза подобного подхода заметно перевешивает, в особенности у больных с повышенным риском неблагоприятного исхода [39]. В частности, по данным разных исследований, ожидаемая избыточная частота крупных кровотечений при добавлении клопидогрела

Таблица 1.

Рекомендации по применению антиагрегантов при остром коронарном синдроме

Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ	
Европейское кардиологическое общество (2011–2012)	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца (2012)
Ацетилсалициловая кислота ^[1A]	
150–300 мг, затем 75–100 мг 1 раз в сутки	162–325 мг, затем 81 мг 1 раз в сутки ^[1a B]
+ блокатор P2Y ₁₂ рецепторов к АДФ ^[1A] до 1 года ^[1A в Европе, 1B в США]	
1 место: тикагрелор ^[1B] (больные умеренного и высокого риска, можно перейти с клопидогрела). 2 место: клопидогрел ^{[1A]*}	Клопидогрел ^{[1B]*} или тикагрелор (можно перейти с клопидогрела) ^[1B]
± внутривенно блокатор гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов (для гепарина и фондапаринукса; bail-out для любого антикоагулянта)	
– во время ЧКВ при высоком риске осложнений ^[1B] – до КАГ у больных высокого риска при возобновлении ишемии ^[1b C] или не получивших ингибитор P2Y ₁₂ ^[1C] – не рекомендуется при консервативной стратегии ^[11aA]	– во время ЧКВ при умеренном и высоком риске осложнений ^[1A] – до КАГ при возобновлении ишемии ^[1b C] – до КАГ (диабет, повышенный тропонин, выраженное снижение ST) ^[1b B] – возможен при консервативной стратегии ^[1b B]

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КАГ – коронарная ангиография;

* 300 мг → 75 × 1 ^[1A]; перед стентированием 600 мг ^[1B] → (возможно 150 × 6 дней) ^[1a B в Европе, 1b B в США] → 75 × 1 ^[1A].

Острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: первичное ЧКВ	
Европейское кардиологическое общество (2012)	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца (2012)
Ацетилсалициловая кислота ^[1A]	
150–300 мг ^[1B] , затем 75–100 мг 1 раз в сутки	162–325 мг ^[1B] , затем 81 мг 1 раз в сутки ^[1a B]
+ блокатор P2Y ₁₂ рецепторов к АДФ ^[1A] до 1 года ^[1A в Европе, 1B в США]	
1 место: тикагрелор (можно перейти с клопидогрела) ^[1B] 2 место: клопидогрел* ^[1C]	клопидогрел* ^[1B] или тикагрелор (можно перейти с клопидогрела) ^[1B]
± внутривенно блокатор гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов	
(1) во время ЧКВ с признаками выраженного в/коронарного тромбоза, slow/no-reflow или тромботических осложнений ^[11a C] (2) рутинно в добавление к НФГ ^[11b B] , в т.ч. заранее (при транспортировке) у больных высокого риска ^[11b B]	у отдельных больных в добавление к НФГ ^[11a A/B] , в т.ч. заранее (при транспортировке) ^[11b B]

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, НФГ – нефракционированный гепарин;

* 600 мг ^[1C в Европе, 1B в США], затем 75 мг 1 раз в сутки.

Острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: тромболитическая терапия	
Европейское кардиологическое общество (2012)	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца (2012)
Предпочтительно фибрин-специфичный фибринолитик ^[1B в Европе, без класса в США]	
+ ацетилсалициловая кислота ^[1A]	
150–300 мг, затем 75–100 мг 1 раз в сутки	162–325 мг, затем 81 мг 1 раз в сутки ^[1a B]
+ клопидогрел ^[1A]	
300 мг (75 если >75 лет), затем 75 мг 1 раз в сутки	

Острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: отсутствие реперфузионного лечения	
Европейское кардиологическое общество (2012)	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца (2012)
Ацетилсалициловая кислота ^[IA]	Нет рекомендаций
150–300 мг, затем 75–100 мг 1 раз в сутки	
+ клопидогрел ^[IA]	
75 мг 1 раз в сутки	

Длительное применение антиагрегантов после острого коронарного синдрома	
Европейское кардиологическое общество	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца
Ацетилсалициловая кислота неопределенно долго ^[IA]	
ОКС без стойких подъемов ST на ЭКГ	
+ блокатор P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов как только станет возможно и на протяжении 12 мес., если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения ^[IA] Длительное или постоянное прекращение использования ингибиторов P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов в первые 12 мес. после острого коронарного эпизода не одобряется, если к этому нет клинических показаний ^[IC]	+ блокатор P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов вплоть до 12 мес. (после установки стента, выделяющего лекарства – как минимум 12 мес.) ^[IB] Если риск заболеваемости из-за кровотечения перевесит ожидаемую пользу от ингибитора P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов, следует рассмотреть более раннее прекращение их использования ^[IC]
ОКС без стойких подъемов ST на ЭКГ	
+ блокатор P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов после стентирования: вплоть до 1 года ^[IC] со строгим минимумом: 1 мес. для голометаллического стента ^[IC] 6 мес. для стента, выделяющего лекарства ^[IbB]	+ блокатор P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов после стентирования: 1 год ^[IB] ; для стента, выделяющего лекарства, >1 года ^[IbC]
+ клопидогрел без стентирования: вплоть до 1 года ^[IaC] (при тромболлизе изучено только 1-месячное применение; при отсутствии реперфузионного лечения рекомендуется как минимум 1 мес.)	+ клопидогрел после тромболизиса: как минимум 14 дней ^[IA] и вплоть до 1 года ^[IC]

к ацетилсалициловой кислоте в ближайший год не превышает 10 на каждую 1 000 леченных больных [29, 40, 41]. При этом по данным исследования CURE, выполненного на больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST, увеличения частоты внутричерепных, угрожающих жизни или требующих неотложной операции кровотечений не ожидается [29]. В повседневной врачебной практике при использовании сочетания АСК и клопидогрела в течение 1 года после установки стента, выделяющего лекарства, частота «тревожных» (alarming) кровотечений (внутричерепных, угрожающих жизни или требующих переливания крови) составляла менее 1%, а частота «внутренних» кровотечений – около 4% [42, 43]. Основным геморрагическим осложнением на фоне сочетания этих ЛС (около 30% больных) являлись т. н. «надоедливые»

(nuisance) кровотечения (легкое возникновение синяков, кровотечения из мелких царапин, незначительные капиллярные кровотечения), клиническое значение которых (помимо отказа от надлежащей антитромботической терапии у части больных и снижения качества жизни) еще предстоит установить [43, 44]. Известно, что частоту серьезных кровотечений на клопидогреле можно уменьшить при использовании невысоких доз АСК и приеме ингибиторов протонного насоса [29, 45].

Согласно результатам крупного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования PLATO у части больных с острым коронарным синдромом можно повысить эффективность лечения за счет замены клопидогрела на тикагрелор [46]. Тем не менее следует учитывать, что тикагрелор изучен

(и может использоваться) не у всех больных с острым коронарным синдромом и не при всех подходах к лечению ОКС (табл. 2). Кроме того, более высокая частота крупных кровоте-

чений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, а также ряд специфических побочных эффектов могут дополнительно ограничить широкое применение тикагрелора

Таблица 2.

Области применения клопидогрела и тикагрелора при коронарной болезни сердца

Исходы за 1 год:	Клопидогрел	Тикагрелор**
В добавление к ацетилсалициловой кислоте		
Острый коронарный синдром без подъемов ST: неинвазивный подход*	+	++ (больные умеренного и высокого риска)
Острый коронарный синдром без подъемов ST: инвазивный подход*	+	++ (больные умеренного и высокого риска)
Острый коронарный синдром с подъемами ST: первичное ЧКВ	+	++ (планируемое)
Острый коронарный синдром с подъемами ST: фибринолитики	+	не изучено
Острый коронарный синдром с подъемами ST: без реперфузионной терапии	+	не изучено
Плановое коронарное стентирование	+	не изучено
В качестве монотерапии		
Стабильная коронарная болезнь сердца (примерно через 1 год после острого коронарного синдрома)	+	не изучено
Невозможность применения многокомпонентной антитромботической терапии из-за высокого риска кровотечений	+	не изучено
Особые ситуации		
Сочетание с пероральными антикоагулянтами	+	не изучено

* как планируемый, так и реальный;

** следует начать в первые сутки от последнего возникновения симптомов острого коронарного синдрома; возможен переход с клопидогрела; наибольший эффект достигается при продолжительности применения 1 год.

Таблица 3.

Ожидаемая частота дополнительных побочных эффектов при замене клопидогрела на тикагрелор: по результатам исследования PLATO (n = 18624) [27]

Наблюдение 1 год	NNH
Отмена из-за побочных эффектов	71
• крупные кровотечения, не связанные с операцией коронарного шунтирования	143
• одышка	17
отмена из-за одышки	125
Бессимптомные паузы в частоте сокращений желудочков ≥ 3 секунд в первую неделю*	45
Обратимое повышение уровня мочевой кислоты	Выше верхней границы нормы у 22%; нежелательные явления на фоне гиперурикемии у 0,5%
Обратимое повышение креатинина**	Более 30% в 25,5% случаев Более 50% в 8,3% случаев

NNH – число больных, у которых надо использовать тикагрелор вместо клопидогрела, чтобы спровоцировать одно осложнение;

* не включались больные с СССУ, АВ-блокадой 2–3 ст. или синкопе в анамнезе, возможно связанным с брадикардией, если не установлен пейсмейкер;

** выраженное увеличение чаще у больных >75 лет, при исходно тяжелой почечной недостаточности, одновременном применении антагонистов рецептора ангиотензина.

(табл. 3). Следует также учитывать, что начало применения тикагрелора на догоспитальном этапе не изучено, и до окончания контролируемого исследования ATLANTIC по изучению целесообразности подобного подхода при планируемом первичном чрескожном вмешательстве изученный порядок действий ограничивается практиковавшимся в исследовании PLATO, когда больной мог предварительно (в т. ч. догоспитально) получить 300–600 мг клопидогрела, а в стационаре осуществлялся переход на тикагрелор (в начальной дозе 180 мг). Тикагрелор использовался с первых суток стационарного лечения острого коронарного синдрома, и сведения о целесообразности начала его применения в более поздние сроки заболевания отсутствуют. Кроме того, положительный эффект, связанный с применением этого ЛС, нарастает со временем, поэтому для извлечения максимальной пользы от предпочтения тикагрелора клопидогрелу следует стремиться к приему препарата на протяжении ближайшего года.

Сочетание клопидогрела с пероральными антикоагулянтами. Существуют больные, у которых не удастся использовать сочетание АСК с блокатором рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов из-за непереносимости АСК. Кроме того, при ряде сопутствующих заболеваний и осложнений требуется длительное применение высоких (лечебных) антикоагулянтов, которые нельзя заменить на антиагреганты. К ним относится наличие свежего тромба в полости левого желудочка (рекомендуемая длительность использования антикоагулянтов – как минимум 3 мес.), фибрилляция/трепетание предсердий (пожизненный прием антикоагулянтов), наличие механических протезов клапанов сердца (пожизненный прием антикоагулянтов), недавно перенесенный тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии (применение антикоагулянтов от 3 мес. до неопределенно долгого) [47–49, 50–54]. Средством выбора во всех этих ситуациях является подход, основанный на антагонистах витамина К.

Кроме того, в случаях, когда отсутствует необходимость в использовании высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, на протяжении 1–2 лет после ОКС может использоваться сочетание АСК, клопидогрела и низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сут.) [48, 55].

Особенности антитромботического лечения острого коронарного синдрома при длительном использовании антикоагулянтов с учетом знаний, накопленных к 2013 г., подробно анализируются в предшествующих публикациях [56, 57]. Важно, что единственным изученным блокатором рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов в этих клинических ситуациях является клопидогрел. Его замена на более активные антитромбоцитарные препараты (в частности, прасутрел) в составе трехкомпонентной антитромботической терапии после коронарного стентирования не приносит дополнительной пользы, но сопровождается выраженным увеличением частоты кровотечений [58]. Данные в поддержку отказа от тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования у больных, нуждающихся в длительном применении антикоагулянтов (результаты исследования WOEST и анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшей сведения о 12 165 больных, госпитализированных с острым ИМ и/или подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству), свидетельствуют в пользу сохранения сочетания клопидогрела с антагонистом витамина К с отказом от АСК [59, 60].

Применение клопидогрела при коронарной болезни сердца с учетом функциональной активности тромбоцитов

Существуют многочисленные свидетельства связи повышенной функциональной активности тромбоцитов и частоты неблагоприятных исходов после коронарного стентирования (включая тромбоз стента) вне зависимости от наличия ряда других известных

факторов риска [61–63]. Однако проспективные исследования последних лет показывают, что данная ассоциация, очевидно, существует только при стентировании больных с острым коронарным синдромом и не распространяется на стабильных больных и консервативное (неинвазивное) лечение коронарной болезни сердца [64–68].

Есть точка зрения, что применение клопидогрела после коронарного стентирования оправдано только в случаях, когда на его фоне достигается определенная степень подавления функциональной активности тромбоцитов. При сохранении достаточно высокой остаточной активности тромбоцитов на фоне использования стандартных доз клопидогрела кажется разумным усилить лечение за счет увеличения дозы клопидогрела или перехода на ЛС, обладающие более выраженным антиагрегантным действием (prasugrel или ticagrelor). Однако при всей видимой логичности и привлекательности доказательств пользы подобного подхода до настоящего времени не получено, а все попытки индивидуализировать выбор антитромбоцитарного лечения с учетом функциональной активности тромбоцитов в рамках проспективных клинических исследований потерпели неудачу.

Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании GRAVITAS у больных со стабильной коронарной болезнью сердца или острым коронарным синдромом (40% случаев), получивших АСК и стандартную нагрузочную дозу клопидогрела, через 12–24 ч после имплантации стента, выделяющего лекарства, определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow P2Y₁₂ [69]. При выявлении повышенной остаточной реактивности тромбоцитов (≥ 230 единиц) часть из 2 214 больных получала дополнительную нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг и суточную дозу препарата увеличивали до 150 мг, в то время как другие продолжали принимать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг в сут. Через 6 мес. сумма случаев сердечно-сосудистой

смерти, несмертельного ИМ и тромбоза стентов между группами не различалась. Не было существенных отличий и по частоте умеренных и крупных кровотечений по критериям GUSTO. Вместе с тем выявлению возможной пользы от усиления антиагрегантного лечения при высокой остаточной функциональной активности тромбоцитов, помимо исходно низкого риска неблагоприятных исходов в этом исследовании, могли способствовать два обстоятельства. Во-первых, выбранный критерий повышенной активности тромбоцитов не позволял выделить больных с высоким риском тромботических осложнений; при ретроспективном анализе базы данных этого исследования оказалось, что лучше было бы использовать уровень ≥ 208 единиц [70]. Кроме того, на фоне удвоения поддерживающей дозы клопидогрела степень дополнительного угнетения функциональной активности тромбоцитов оказалась невысокой, и из-за большой вариабельности эффекта у многих больных не удалось добиться ожидаемого эффекта. С учетом других похожих наблюдений в настоящее время не рекомендуют использовать увеличение дозы клопидогрела для коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов [67].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании TRIGGER-PCI у больных с плановой установкой стента, выделяющего лекарства, получивших АСК и стандартную нагрузочную дозу клопидогрела, на следующее утро определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow P2Y₁₂ [71]. При выявлении повышенной остаточной реактивности тромбоцитов (> 208 единиц) у части из 433 больных переходили на использование prasugrela, в то время как другие продолжали принимать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг в сут. Хотя prasugrel обеспечивал существенное дополнительное угнетение функциональной активности тромбоцитов, через 6 мес. статистически значимых различий по частоте неблагоприятных исходов (включая кровотечения) не было. Вместе с тем

Плавикс® и АСК в одной таблетке

Коплавикс®

Клопидогрел 75 мг / АСК 100 мг

Объединение
ради ЖИЗНИ

АСК — ацетилсалициловая кислота



SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).

125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

RU.CLO.13.11.15

данное исследование характеризуется очень низкой частотой неблагоприятных исходов и по этой причине было прекращено досрочно из-за бесперспективности дальнейшего набора больных.

В рандомизированном открытом исследовании ARCTIC изучался наиболее дифференцированный подход к выбору антитромбоцитарного лечения [72]. В него включались больные со стабильной коронарной болезнью сердца или острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (27% случаев), получившие АСК и блокатор P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (клопидогрел или прасугрел) как минимум за 6 ч до установки стентов, выделяющих лекарства. До стентирования больных рандомизировали в группу обычного лечения (продолжения приема начатых препаратов) или определения активности тромбоцитов (методом VerifyNow для АСК и блокаторов P2Y₁₂ рецептора). В группе индивидуализированного лечения при повышенной функциональной активности тромбоцитов в тесте для АСК (≥ 550 единиц) перед процедурой дополнительно вводили АСК внутривенно; при повышенной функциональной активности тромбоцитов в тесте для P2Y₁₂ рецептора (≥ 235 единиц) перед процедурой давали дополнительную нагрузочную дозу препаратов, во время вмешательства вводили блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов, а у получавших клопидогрел затем использовали суточную дозу 150 мг. Определение функциональной активности тромбоцитов повторяли через 14–30 сут. после стентирования и в зависимости от результата увеличивали поддерживающую дозу клопидогрела (если это не было сделано ранее) или переходили на прасугрел при высокой остаточной реактивности или ее недостаточном снижении и уменьшали интенсивность лечения при низкой. В итоге через 1 год заметных различий по частоте неблагоприятных исходов (включая кровотечения) не было, в т. ч. и у больных, исходно имевших острый коронарный синдром. Очевидно, по-

мимо низкого риска неблагоприятных исходов на результаты этого исследования могли оказать влияние как выбор критериев повышенной функциональной активности тромбоцитов, так и подходы к ее коррекции (в частности, удвоение дозы клопидогрела вместо перехода на более активные препараты).

В целом полученные результаты, с одной стороны, могут заставить усомниться в правильности первоначальной гипотезы, указывающей на ведущую роль активности тромбоцитов в возникновении клинически важных неблагоприятных последствий коронарного атеросклероза. Так, их повышенная функциональная активность может оказаться только маркером повышенного риска коронарных осложнений, а не целью специальных вмешательств (фактором риска, не модифицируемым по крайней мере с помощью антиагрегантов) [63].

С другой стороны, очевидно, что проведенные исследования имели ряд серьезных ограничений. Так, в них включались разнородные больные низкого риска, многие из которых не имели острого коронарного синдрома. В итоге частота неблагоприятных исходов оказалась недостаточной для надежного сопоставления эффективности и безопасности практиковавшихся подходов. Кроме того, сроки и методы оценки функциональной активности тромбоцитов, а также само определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов могли быть не оптимальными. Наконец, могли оказаться не адекватными выбранные способы коррекции высокой остаточной активности тромбоцитов (в частности, есть указания на недостаточную эффективность удвоения поддерживающей дозы клопидогрела). Все это позволяет надеяться, что при соответствующем отборе больных и антитромбоцитарного лечения, замещающего клопидогрел, подход, учитывающий функциональную активность тромбоцитов, сможет оказаться полезным. Однако пока есть основания говорить только о его безопасности, в то время как все предложения использовать лабораторный контроль при ле-

чении антиагрегантами продолжает опираться только на результаты эпидемиологических исследований, здравый смысл и надежду на возможность снижения частоты тромботических осложнений после коронарного стентирования за счет достаточно выраженного подавления функции тромбоцитов. Кроме того, крайне низкая частота тромботических осложнений при использовании современных стентов, выделяющих лекарства, способна поставить под сомнение не только необходимость длительной двойной антитромбоцитарной терапии и целесообразность применения слишком активных препаратов, но и усилий по индивидуальному подбору антитромбоцитарного лечения.

В итоге на сегодняшний день, констатируя скудность клинических данных, эксперты рабочей группы Европейского кардиологического общества предлагают рассмотреть возможность определения повышенной функциональной активности при коронарном стентировании у отдельных больных с острым коронарным синдромом, получающих клопидогрел, в случаях, когда это может стать причиной выбора другого блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов (prasugrela или тикагре-лора) [67]. К подобным категориям больных относят лиц с неожиданным тромбозом стента на фоне приема стандартных доз клопидогрела, очень высокий риск тромбоза стента (тромбоз стента в анамнезе или сложная процедура у больных высокого риска), стентирование последнего проходимого коронарного сосуда или незащищенного ствола левой коронарной артерии. При этом подчеркивается, что при неосложненном коронарном стентировании у стабильных больных, а также при использовании тройной антитромботической терапии, включающей АСК, клопидогрел и антагонист витамина К, определение остаточной функциональной активности тромбоцитов и изменение стандартной дозы клопидогрела или его замена на другой блокатор рецептора P2Y₁₂ не рекомендуется.

Заключение

На сегодняшний день клопидогрел остается наиболее изученным блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов, имеющим наиболее широкий спектр клинического применения. Индивидуализация лечения с учетом остаточной реактивности тромбоцитов на фоне использования стандартных доз клопидогрела продолжает оставаться привлекательной возможностью, основанной на эпидемиологических данных, здравом смысле и представлениях о патогенезе тромботических осложнений в коронарных артериях. Однако клинические доказательства пользы подобного подхода в настоящее время фактически отсутствуют.

Литература

1. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*, 2006;354:1706–1717.
2. Wang TH, Bhatt DL, Fox KAA, et al., on behalf of the CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J*, 2007; doi:10.1093/eurheartj/ehm274.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996;348:1329–1339.
4. Cannon CP, on behalf of the CAPRIE Investigators. Effectiveness of Clopidogrel Versus Aspirin in Preventing Acute Myocardial Infarction in Patients With Symptomatic Atherothrombosis (CAPRIE Trial). *Am J Cardiol*, 2002;90:760–762.
5. Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, et al., on behalf of the CAPRIE investigators. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. *Am Heart J*, 2000;140:67–73.
6. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation*, 2001;103:363–368.

7. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*, 2004;35:528–532.
8. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002;90:625–628.
9. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*, 2009;374:1967–1974.
10. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of Risk of Bleeding Complications After Different Doses of Aspirin in 192,036 Patients Enrolled in 31 Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol*, 2005;95:1218–1222.
11. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST*, 2008;133:199S–233S.
12. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2008;118:1894–1909.
13. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 2006;55:1731–1738.
14. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010;170:1433–1441.
15. Fork F-T, Lafolie P, Toth E, Lindgärde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol*, 2000;35:464–469.
16. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006;4:860–865.
17. Bhatt DL, Flatber MD, Hacke W, et al., for the CHARISMA Investigators. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. *JACC*, 2007;49:1982–1982.
18. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010;31:2501–2555.
19. Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *JACC*, 2011; doi:10.1016/j.jacc.2011.08.007.
20. Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2012;33:3078–3087.
21. Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H, for the RESET Investigators. New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *JACC*, 2012;60:1340–1348.
22. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short-Versus Long-term Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Randomized Multicentre Trial. *Circulation*, 2012; doi: CIRCULATIONAHA.111.071589.
23. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, et al., for the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY) Investigators. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment

after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart Journal*, 2013;34:909–919.

24. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al.; for the OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA*, 2013; doi:10.1001/jama.2013.282183.

25. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012;379:1393–1402.

26. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW, on behalf of the RESOLUTE All Comers investigators. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*, 2011;377:1241–1247.

27. No Stent Thrombosis Seen When Plavix and Aspirin Stopped Early New Analysis of Medtronic's 5,000 Patient RESOLUTE Drug-Eluting Stent Clinical Program Shows No Increased Risk with Premature Cessation of Dual Antiplatelet Therapy. http://www.ptca.org/news/2013/0314_MEDTRONIC_RESOLUTE.html.

28. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001;345:494–502.

29. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*, 2004;110:1202–1208.

30. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al., for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001;358:527–533.

31. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.

Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*, 2005;352:1179–1189.

32. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet*, 2005;366:1607–1621.

33. Явелов И.С. Двойная антитромбоцитарная терапия – проверенный временем эффективный способ лечения острого коронарного синдрома. *Consilium Medicum*, 2012;14 (5):46–54.

34. Dörler J, Edlinger M, Alber HF, et al.; Austrian Acute PCI Investigators. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2011;32:2954–2961.

35. Koul S, Smith JG, Scherstén F, et al. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2011;32:2989–2997.

36. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*, 2008;299:532–539.

37. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction – a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J*, 2011;32:2376–2386.

38. Varenhorst C, Jensen K, Jernberg T, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehd438.

39. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al.; for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation in Various Risk Groups. *Circulation*, 2002;106:1622–1626.

40. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*, 2006;354:1706–1717.
41. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; doi: 10.1056/NEJMoa0901301.
42. Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am Heart J*, 2010;159:871–875.
43. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol*, 2008;102:1614–1617.
44. Amin AP, Bachuwar A, Reid KJ, et al. Nuisance Bleeding With Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Acute Myocardial Infarction and its Impact on Health Status. *JACC*, 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.044.
45. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al., for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2010;10.1056/NEJMoa1007964.
46. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009;361:1045–1057.
47. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*, 2013; 61: doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
48. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
49. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
50. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (Suppl): e419S–e494S.
51. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
52. Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations). A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013; 127. Доступен на <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/04/01/CIR.0b013e318290826d.citation>.
53. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) *JACC*, 2008;52: e1–142.
54. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008;29:2276–2315.
55. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2011; doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
56. Явлов И.С. Антитромботические препараты в профилактике тромбоэмболических осложнений после острого коронарного синдрома. *Атеротромбоз*, 2013;1:82–104.

57. Явелов И.С. Применение пероральных антикоагулянтов во вторичной профилактике острого коронарного синдрома: что известно к середине 2013 года. *Трудный пациент*, 2013;11 (7):22–31.
58. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel and vitamin K antagonists in patients with drug eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *JACC*, 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036.
59. Dewilde WJM, Oirbans T, Verbeugt FWA, et al., for the 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; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
60. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC*, 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.05.029.
61. Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome – Fact and fiction. *Thromb Haemost*, 2011;106:191–202.
62. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*, 2010;303:754–762.
63. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al., for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *JACC*, 2013;62:2261–2273.
64. Kirtane AJ, Rinaldi M, Parise H, et al. Impact Of Point-Of-Care Platelet Function Testing Among Patients With And Without Acute Coronary Syndromes Undergoing Pci With Drug-Eluting Stents: An ADAPT-DES Substudy. *JACC*, 2012; 59: E291.
65. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al., for the ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013;382:614–623.
66. Reny J-L, Berdague P, Poncet A, et al., for the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events (ADRIE) Study Group. Antiplatelet Drug Response Status Does Not Predict Recurrent Ischemic Events in Stable Cardiovascular Patients. Results of the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events Study. *Circulation*, 2012;125:3201–3210.
67. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al., on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehs375.
68. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al., for the TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Platelet Function During Extended Prasugrel and Clopidogrel Therapy for Patients With ACS Treated Without Revascularization. The TRILOGY ACS Platelet Function Substudy. *JAMA*, 2012;308:1785–1794.
69. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al., for the GRAVITAS Investigators. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*, 2011;305:1097–1105.
70. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation*, 2011;124:1132–1137.
71. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *JACC*, 2012;59:2159–2164.
72. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, et al., for the ARCTIC Investigators. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med*, 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1209979.