

РОЛЬ ДЕЗАГРЕГАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: УСТОЯВШИЙСЯ ВЗГЛЯД И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Якусевич В. В., Якусевич В. Вл., Позднякова Е. М.

Стабильная стенокардия напряжения является наиболее распространённой формой ишемической болезни сердца. В ее лечении существенную роль играют препараты, блокирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов — дезагреганты. Их роль в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных подтверждена многочисленными крупными клиническими исследованиями. Несмотря на большое количество современных дезагрегантов с различным механизмом действия, только два из них: ацетилсалициловая кислота и клопидогрель в настоящее время рекомендуются для постоянного приема пациентам со стабильно протекающей ИБС. Приоритетным является назначение ацетилсалициловой кислоты, а клопидогрель выступает в качестве альтернативы при ее непереносимости. В то же время меньшая частота нежелательных явлений, присущая клопидогрелю, делает использование этого препарата более привлекательным. Появление в последние годы большого количества генерических форм обоих препаратов актуализирует проведение сравнительных исследований этих форм с оригиналами.

Российский кардиологический журнал 2015, 7 (123): 120–126

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-120-126>

Ключевые слова: ИБС, стенокардия, аспирин, клопидогрель, дженерики.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

Якусевич В. В.* — д.м.н., профессор, зав. курсом последипломного образования кафедры клинической фармакологии, Якусевич В. Вл. — аспирант кафедры клинической фармакологии, Позднякова Е. М. — аспирант кафедры клинической фармакологии.

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

ESC — European society of cardiology (Европейское общество кардиологов), FDA — Food and Drug Administration (Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами, США), АСК — ацетилсалициловая кислота, АДФ — аденозиндифосфат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ОКС — острый коронарный синдром, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ПОА — пероральные антикоагулянты, ФГДС — фиброгастроудоденоскопия, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 02.07.2015

Рецензия получена 03.07.2015

Принята к публикации 10.07.2015

ROLE OF THE ANTIPLATELET DRUGS IN TREATMENT OF STABLE ANGINA: COMMON SENSE AND NON-RESOLVED ISSUES

Yakusevich V. V., Yakusevich V. V., Pozdnyakova E. M.

Stable angina pectoris is the most prevalent type of ischemic heart disease. In its treatment, the main role play drugs that block adhesion and aggregation of platelets — antiaggregants. Their role in prevention of cardiovascular complications in this kind of patients was confirmed by multiple large clinical trials. However, there is a plenty of antiaggregants with various mechanisms of effect, only two of them: acetylsalicylic acid and clopidogrel currently are recommended for continuous use for patients with stable IHD. Acetylsalicylic acid is in priority, and clopidogrel as an alternative in its intolerance. At the same time, lower prevalence of side effects, common for clopidogrel, makes the use of the drug more attractive. Many generics

of the both drugs, invented recently, actualizes the comparative studies of these forms with the originals.

Russ J Cardiol 2015, 7 (123): 120–126

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-120-126>

Key words: IHD, angina, aspirin, clopidogrel, generics.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

Через три года исполнится ровно 250 лет с той даты, когда William Heberden впервые озвучил термин “грудная жаба” (*angina pectoris*). В своем докладе, сделанном в Лондоне 21 июля 1768г, он обозначил им состояние, которое характеризуется сильными болями в грудной клетке, возникающими при ходьбе, особенно после еды, и исчезающими в покое. Двадцать собственных наблюдений, обобщенных Геберденом как некий до этого не описанный клинический синдром, за два с половиной столетия трансформировались в одну из наиболее частых форм ишемической болезни сердца — стенокардию. Диагностике и лечению различных её вариантов посвящены многочисленные научные публикации, учебники и монографии [1–6]. В разное время для терапии стенокардии предлагалось использование седативных лекарственных средств, ганглиоблокаторов, сосудорасширяющих

(нитратов, теофиллина, папаверина и др.) [7]. Интересно, что из вышеперечисленных препаратов только применяемые с 1876г нитраты сохранили своё значение и входят в современные клинические рекомендации. Последние базируются на результатах крупных клинических исследований.

Согласно современной точке зрения, лечение стабильной стенокардии преследует две основных цели. Во-первых, это предотвращение кардиоваскулярных катастроф и, как следствие, позитивное влияние на прогноз для жизни, а во-вторых, устранение эпизодов ишемии миокарда с улучшением качества жизни. Эта точка зрения в очередной раз подтверждена последними рекомендациями ESC [8].

Раздел этих рекомендаций, посвященный консервативной терапии, направленной на предотвращение осложнений ИБС, определяет необходимость

назначения дезагрегантов практически всем больным. Использование препаратов этой группы было мотивировано развитием учения об атеротромбозе, как непрерывном стадийном процессе, и пониманием роли адгезии и агрегации тромбоцитов в качестве пускового звена острого артериального (коронарного, церебрального, периферического) тромбоза (рис. 1) [9-11].

В настоящее время при кажущемся большом количестве дезагрегантных препаратов, вошедших в клиническую практику (ацетилсалициловая кислота, блокаторы рецепторов P2Y₁₂, PAR, Пб-IIIa), для лечения стабильно протекающей стенокардии рекомендованы только два: АСК и клопидогрель. При этом преимущество отдаётся АСК (аспирину), а клопидогрель выступает в качестве альтернативы при невозможности назначения ацетилсалициловой кислоты из-за ее непереносимости либо толерантности к этому препарату [8, 12, 13].

Мета-анализ использования АСК для предотвращения повторных серьезных сосудистых событий, проведенный S. Peto (1980), продемонстрировал его высокую эффективность при приеме препарата в дозах от 300 до 1000 мг в сутки (рис. 2) [14]. Настоящим открытием стала демонстрация практически равного влияния АСК на летальность пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению с системным тромболизисом в клиническом исследовании ISIS-2 [15].

Большое количество исследований, посвященных эффективности аспирина при стабильной стенокардии, достоверно подтвердили целесообразность использования этого препарата в профилактике сердечно-сосудистых катастроф у этой категории больных [16-18]. При этом продолжительность применения АСК пациентами высокого сердечно-сосудистого риска декларируется как неопределенно длительная, поскольку отказ от лечения вызывает увеличение случаев острого инфаркта миокарда и повышает риск смерти больных. Так в анализе Rodríguez L. et al., который включал данные более чем трехлетнего наблюдения за 39 513 пациентами, получавшими низкие дозы АСК (75-300 мг/сут.) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, было установлено, что отказ от лечения повышал риск нефатального инфаркта миокарда на 63%, а комбинированной конечной точки “инфаркт миокарда + смерть” — на 43% [19]. Точка зрения о необходимости постоянного приема аспирина сегодня является общепринятой и поддерживается всеми национальными и международными рекомендациями [8, 20-21].

Вместе с тем, широкое применение аспирина обозначило и проблему безопасности этого лекарственного средства. Его длительное применение у части пациентов сопровождается рядом нежелательных явлений, среди которых наиболее часто

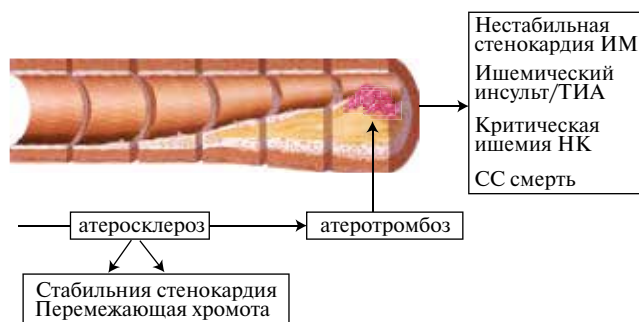


Рис. 1. Атеросклероз и атеротромбоз: где начало того конца, которым оканчивается начало?

Примечание: адаптировано из Stary HC et al. *Circulation*. 1995; 92: 1355-74, и Fuster V, et al. *Vasc Med*. 1998; 3: 231-9.

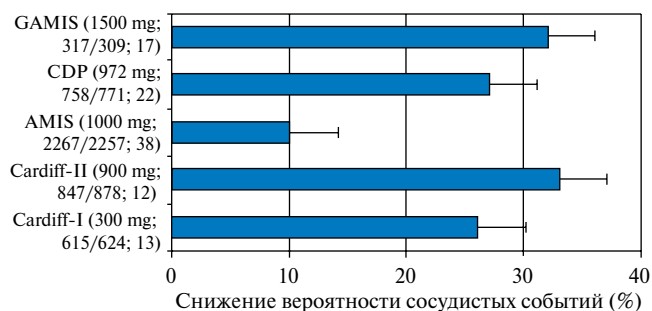


Рис. 2. Исследования АСК в профилактике повторных инфарктов миокарда.

Примечание: Peto S., 1980.

отмечаются диспептические и связанные с кровотечением. Хотя и реже, но встречаются также аллергические реакции, “аспириновая” бронхиальная астма, одышка, цитопения, нарушение функции печени и почек. В мета-анализе Herlitz J. et al. (32 исследования, 145000 пациентов) отсутствие приверженности к лечению выявлялось от 10 до 50% больных, а наиболее частыми причинами отказа от дальнейшего приема АСК были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (29%) и кровотечения (5,9-6,5%) [22]. Понятно, что путям снижения негативных проявлений действия аспирина уделяется не меньшее внимание, чем оценке его эффективности. В частности, прежде всего перед назначением АСК необходимо учитывать исходный риск кровотечения у пациента и статус его ЖКТ. Кроме того, разработан ряд превентивных мер по предотвращению нежелательных явлений препарата. Он включает назначение минимально эффективных доз АСК, сопутствующий прием гастропротекторов и использование модифицированных форм аспирина — кишечнорастворимой и в сочетании с антацидами [23]. Безусловный приоритет здесь должен быть отдан первой из рекомендаций, то есть минимизации дозы. Сравнение эффективности различных доз АСК в крупном мета-анализе, обобщившем 65 исследований (59 395 включенных пациентов с высоким кардиоваскулярным риском), продемонстрировало, что прием

Таблица 1

Мета-анализ антитромботической эффективности аспирина в зависимости от дозы

Доза аспирина (мг/сут)	Количество исследований	Частота ССО в группе аспирина (%)	Частота ССО в группе плацебо (%)	Снижение относительного риска ССО (%)
500-1500	34	14,5	17,2	19
160-325	19	11,5	14,8	26
75-150	12	10,9	15,2	32
<75	3	17,3	19,4	13
Не стандартизирована	65	12,9	16,0	23

Примечание: данные из работы Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 342: 71-86.

Сокращение: ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

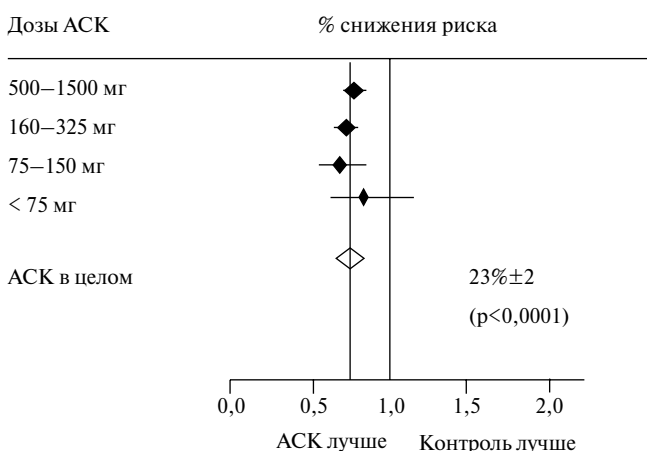


Рис. 3. Antithrombotic Trialists' Collaboration: преимущество низких доз АСК.

75-150 мг препарата в сутки не уступает и даже, хотя и незначительно, превосходит более высокие дозировки (рис. 3, табл. 1) [24].

В свою очередь, следует помнить, что ulcerogenicное действие АСК и повышение риска кровотечения связаны, прежде всего, с фармакодинамикой этого лекарственного средства и в меньшей степени — с прямым раздражающим воздействием на ЖКТ. В частности, ранее установленный, по данным ФГДС, факт снижения частоты поражения слизистой желудка при приеме кишечнорастворимой формы АСК, с появлением капсульной эндоскопии стал менее значимым, поскольку был выявлен повышенный риск эрозий и язв тонкого кишечника при сравнении этой формы аспирина с буферной, а также отмечены более частые признаки скрытых кишечных кровотечений [25, 26]. По данным Яковенко Э.П. и соавт., кишечнорастворимая форма АСК чаще вызывала диспептические расстройства и эндоскопически зафиксированные поражения слизистой желудка и 12-перстной кишки по сравнению с приемом буферной формы препарата [27].

Альтернативой АСК, в первую очередь при невозможности назначить последний, является клопидогрель. Продемонстрировав в исследовании CAPRIE, как минимум, не худшую, а по некоторым позициям

и лучшую, чем аспирин, эффективность и безопасность в предотвращении ССО у пациентов высокого риска [28], этот блокатор АДФ-зависимых (P2Y₁₂) рецепторов тромбоцитов в скором времени стал полноценным компонентом эталона двойной антиагрегантной терапии больных с острым коронарным синдромом. И, хотя появление в последние годы других препаратов с аналогичной рецепторной мишенью (prasugrel, elinogrel, ticagrelor, canagrelor) лишило клопидогрель эксклюзивности в лечении больных ОКС, он по-прежнему является средством выбора при стабильном течении стенокардии. Эффект клопидогреля развивается через 2 часа при приеме нагрузочной дозы 300 мг и достигает максимума на 4-7 сутки (60% ингибирования агрегации тромбоцитов) при ежедневной поддерживающей дозе 75 мг. При стартовой терапии с дозы в 75 мг, более часто применяемый в лечении стабильных больных ИБС, начальный эффект дезагрегации наступает позднее, но достигает фармакодинамического плато в тот же период. Клопидогрель является пролекарством, что с одной стороны удлиняет временной интервал между его приемом и началом антиагрегантного эффекта, с другой же может выступать в роли определенного преимущества, поскольку такая лекарственная форма более инертна по отношению к содержимому ЖКТ, активности ряда ферментов, pH среды. Что касается фармакодинамики клопидогреля, то, помимо основного антитромботического его действия, установлен и ряд плеiotропных эффектов препарата. Он ингибирует продукцию тромбоцитарных цитокинов и молекул клеточной адгезии (CD40L, P-селектина), что обеспечивает противовоспалительные свойства препарата и находит отражение в снижении уровня С-реактивного протеина [29].

Следует отметить ряд общих свойств, присущих двум дезагрегантам, применяемым в терапии стабильной стенокардии. Как АСК, так и клопидогрель, необратимо блокируют соответствующие рецепторы тромбоцитов (тромбоксановые и АДФ-зависимые, соответственно). Тем самым их эффект сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитарной клетки (7-10 дней). Это при длительном лечении делает малозначимым пропуск очередного приема препара-

ПЛАГРИЛ®

Клопидогрела гидросульфат

Dr.Reddy's 

В потоке ЖИЗНИ



Высокое качество – доступное каждому!

Генерический клопидогрел, одобренный Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)*

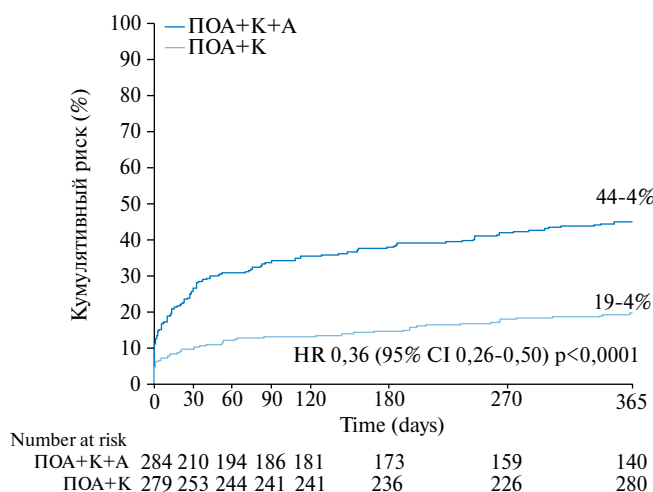


Рис. 4. WOEST. Риск геморрагических осложнений.

Сокращения: ПОА — пероральные антикоагулянты, К — клопидогрель, А — аспирин.

Таблица 2

WOEST: Вторичные конечные точки

Конечная точка	Группа 1	Группа 2	p
Инфаркт миокарда	3,3%	4,7%	0,38
Повторная реваскуляризация	7,3%	6,8%	0,88
Инсульт	1,1%	2,9%	0,13
Тромбоз стента	1,5%	3,2%	0,17

Примечание: представлено Dr. W. Dewilde at the ESC Congress. Munich, Germany. August/ 28/ 2012.

тов, что, к сожалению, встречается на практике. Оба препарата обладают схожим спектром нежелательных явлений, однако диспептические расстройства и кровотечения при приеме клопидогреля встречаются несколько реже [30]. Наконец, и для АСК и для клопидогреля установлены случаи резистентности к препарату. Частота развития резистентности к аспирину по различным данным варьирует от 5 до 45% [16, 31-33]. Такие колебания распространенности аспирина резистентности могут зависеть как от различных механизмов ее развития, так и от используемых методов диагностики агрегационной активности тромбоцитов [34, 35]. Возможно, что часть фиксируемых случаев резистентности к АСК связана с недостаточным комплайнсом больных. В свое время этот факт был установлен Cole F.T. et al., которые продемонстрировали, что у 29% пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, отмечалась аспирина резистентность, однако 57% из них регулярно не принимали АСК [36]. Что касается установленной нечувствительности пациентов к клопидогрелю, достигающей 30%, то она определяется, прежде всего, генетически обусловленным дефектом в системе цитохромов CYP2C19 и CYP3A4/5 и, как следствие, нарушением конвертации пролекарственной формы препарата в активную [32-35].

Определенный интерес вызывает применение дезагрегантов у лиц с сочетанной патологией, в первую очередь с сахарным диабетом. Согласно последним рекомендациям ESC/EASD, применение дезагрегантов нецелесообразно для первичной профилактики ССО у больных сахарным диабетом, но рекомендуется всем пациентам с высоким сосудистым риском. К последним относятся, естественно, все пациенты с манифестированными формами ИБС. Кроме того, в реальной клинической практике периодически возникает вопрос выбора между дезагрегантами и антикоагулянтами у пациентов с сочетанием стабильной ИБС и фибрилляции предсердий. При вышеуказанном нарушении ритма в настоящее время приоритетным представляется терапия пероральными антикоагулянтами. В то же время, наш анализ лечения 196 пациентов с таким сочетанием в одной из поликлиник Ярославля выявил приверженность врачей к назначению, прежде всего, антиагрегантов, которые получали 119 (61,3%) больных. Наиболее часто проводилась монотерапия аспирином — 102 человека (52,3%), значительно реже — клопидогрелем и сочетание двух этих дезагрегантов — 1 (0,5%) и 16 (8,2%) случаев, соответственно. В свою очередь, пероральные антикоагулянты получали только 48 (24,62%) пациентов, в том числе 2 (1,03%) в сочетании с двумя дезагрегантами. У 28 (14,36%) больных в лекарственных назначениях антитромботическая терапия не фигурировала [37]. Такие данные свидетельствуют о нацеленности практических врачей прежде всего на профилактику осложнений коронарного тромбоза и недооценку возможных тромбоэмболических осложнений, присущих ФП.

Вопросу о сочетании дезагрегантов с антикоагулянтами при необходимости назначения препаратов каждой из этих групп пациентам с множественными проявлениями атеротромбоза в сочетании с искусственными клапанами сердца, венозными тромбозами, фибрилляцией предсердий также придается определенное значение. Понятно, что такая комбинация наряду с добавлением антитромботического действия грозит и повышенным риском геморрагических осложнений. Следовательно, поиск рациональной комбинации антикоагулянта и дезагреганта является достаточно актуальным. В этом отношении показательным является исследование WOEST, в котором стояла задача проверить гипотезу о том, что у больных, перенесших коронарное стентирование, при наличии показаний к продолжению лечения пероральными антикоагулянтами прием клопидогреля в сочетании с ПОА имеет преимущества по сравнению с сочетанным приемом клопидогреля, аспирина и ПОА по влиянию на риск развития кровотечений при отсутствии увеличения риска развития тромбозов. Результаты исследования продемонстрировали, что комбинация “ПОА + клопидогрель”, являясь более безопасной в отношении развития кровотечений в сравнении с ком-

бинацией “ПОА + аспирин + клопидогрель” (первичная конечная точка исследования, (рис. 4), в то же время не уступает последней в предотвращении серьезных кардиоваскулярных событий (табл. 2) [37].

Востребованность ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля в кардиологии привело к появлению на фармацевтическом рынке большого количества воспроизведенных форм препаратов родоначальников — аспирина и плавикса. При этом количество дженериков АСК в России, включая комбинированные препараты, приближается к сотне, а клопидогреля исчисляется десятками (РЛС 2015). Вопрос, насколько качество воспроизведенных препаратов гарантирует тот же уровень фармакодинамических эффектов, что и оригинальные лекарственные средства, постоянно обсуждается в литературе [38–41]. В принципе в мире наблюдается устойчивый тренд повышения доли дженериков в клинической практике в большинстве стран [41]. Их клиническая эквивалентность должна подтверждаться идентичными (или схожими в большой степени) фармацевтическими и фармакокинетическими характеристиками, а также указанием на производство в соответствии с мировыми стандартами качественной производственной практики (GMP — Good Manufacturing Practice). И, хотя подтверждение клинической эквивалентности дженерика оригинальному препарату не требуется при регистрации копии, многие врачи считают необходимым проведение их сравнительных клинических испытаний с фиксацией основных суррогатных конечных точек. В частности, в опубликованном в 1998г FDA проекте правил оценки терапевтической эквивалентности дженериков, предлагается указывать на этикетке препарата наличие или отсутствие терапевтической эквивалентности, а также препарат, с которым производилось сравнение (как правило, это оригинальный препарат). Практически только таким дженерикам присваивается терапевтический код “А” (полное терапевтическое соответствие). Поэтому многие производители генерических лекарств считают нужным проводить небольшие клинические испытания соответствия своего продукта оригиналу, как в России, так и за рубежом. Результаты таких исследований дженериков аспирина представлены в ряде публикаций [42]. Один из популярных у врачей и пациентов дженерик клопидогреля Плагрил® был изучен в сравнительном исследовании с брендом (плавиксом) Н.А. Мазуром и соавт. [35]. В контролируемом слепом перекрестном клиническом испытании была продемонстрирована практически идентичная остаточная агрегационная активность тромбоцитов у больных, получавших последовательно оригинальный и воспроизведенный препараты. Мы сопоставили дезагрегационную активность плавикса и Плагрила® в слепом рандомизированном перекрестном исследовании у 50 больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов [43]. Степень снижения све-

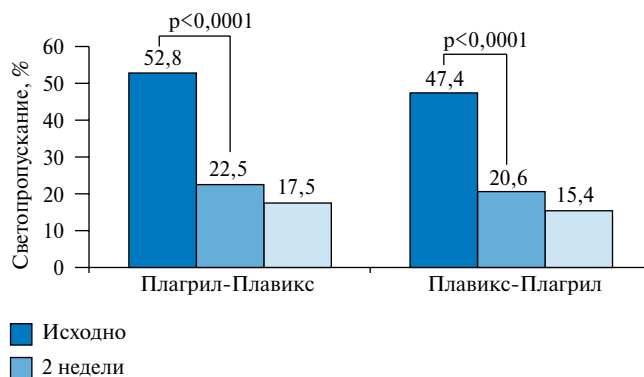


Рис. 5. Дезагрегационный эффект оригинального препарата и дженерика через 4 недели лечения.

Примечание: Якусевич В. В. и соавт. Клиницист 2011; 4: 64-70.

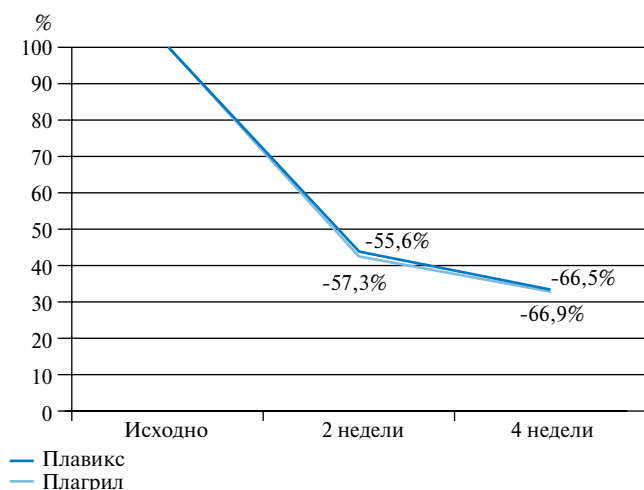


Рис. 6. Динамика снижения уровня агрегации при перекрестном назначении плавикса и Плагрила®.

Примечание: Якусевич В. В. и соавт. Клиницист 2011; 4: 64-70.

топропускания, отражающая уровень агрегационной активности тромбоцитов, после 14 дней стартовой терапии каждым из изучаемых препаратов была одинаковой и достоверно не менялась при смене на альтернативный курс лечения. После завершения 2 курсов терапии каждым из препаратов степень остаточной агрегации в группах была идентичной (рис. 5, 6).

Таким образом, дезагреганты были и остаются важнейшим средством выбора при всех формах атеротромбоза. Двум из них: ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелю отведена важнейшая роль в лечении стабильной стенокардии. Это положение вытекает из результатов, полученных в многочисленных клинических исследованиях, и включено во все отечественные и зарубежные клинические рекомендации. Возможность применения новых блокаторов АДФ-зависимых (P2Y₁₂) и тромбиновых (PAR) рецепторов при стабильной стенокардии подлежит уточнению и в настоящее время не оправдана.

Литература

- Gurevich MA. Chronic coronary artery disease. Guidelines for physicians. Moscow, 2003. p. 192. Russian (Гуревич М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца. Руководство для врачей. М., 2003. с. 192).
- Kryukov NN, Nikolaevsky EN, Polyakov VP. Coronary artery disease (present-day considerations of clinical implications, diagnostics, therapy, prevention, medical rehabilitation, working capacity examination). Monograph, Samara; 2010. Russian (Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы): Монография, Самара, 2010. с. 651).
- Karpova IS, Manak NA. Treatment of coronary artery disease present-day considerations. <http://medicinescience.ru> 24 July 2014. Russian (Карпова И.С., Манак Н.А. Современные аспекты лечения хронической ИБС <http://medicinescience.ru> 24.07.2014).
- Mackevich SA. Age-related stenocardia. <http://medicinescience.ru> 25 July 2014. Russian (Мацкевич С.А. Возвратная стенокардия <http://medicinescience.ru> 25.07.2014).
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003. 107. 817-23.
- Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 530-47.
- Myasnikov AL. Internal diseases. Moscow: Medicine; 1963. Russian (Мясников А.Л. Внутренние болезни. Медицина, М., 1967).
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* (2013) 34, 2949-3003.
- Panchenko ER. Atherothrombosis. Pathogenesis and realistic treatment. *Atherothrombosis* 2008; 1: 22-6. Russian (Панченко Е.Р. Атеротромбоз. Механизм развития и реально проводимая терапия. Атеротромбоз; 2008, 1: 22-6).
- Panchenko EP. Antithrombotic therapy in patients with stable atherothrombosis. Guidelines. The Russian Cardiology Research and Production Complex n.a. A.L. Myasnikov. Moscow, 2009. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009; 8(6) Suppl.6. Russian (Панченко Е.П. Рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009 8(6). Приложение 6).
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*; 2006; 295: 180-9.
- Ostroumova OD. Acetylsalicylic acid — the best choice in patients with cardiovascular diseases. *RMJ* 2003; 11,5: 253. Russian (Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота — препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. PMJ 2003; 11, 5: 253).
- Kukes VG, Ostroumova OD. Cardiomagnil. A fresh approach on acetylsalicylic acid. Treatment suggestion; 2004. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту: пособие для врачей. 2004).
- Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.* 1988; 296: 313-6.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2, *Lancet* 1988; 2: 349-60.
- Bubnova MG. Prevention of atherothrombosis and coronary artery disease with aspirin. *Russ J Cardiol* 2010; 4(84): 115-21. Russian (Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца. Российский кардиологический журнал, 2010, 4(84): 115-21).
- Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
- Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71-86.
- Rodríguez L, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ* 2011 19; 343:d4094.
- Management of Stable Coronary Artery Disease. Moscow: RCRPC Ministry of Health of the Russian Federation; 2013. Russian (Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца Клинические рекомендации. Москва. ФГБУ "РКНПК" МЗ РФ. 2013. 69 с. www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii).
- ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. 2012. *Ann Intern Med.* 2012;157(10):735-743. doi:10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00011.
- Herlitz J, Tóth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010; 10(2): 125-41.
- ACC/AHA/ASA 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: 1894-909.
- McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.* 2002; 324: 71-86.
- Endo H, Sakai E, Higurashi T. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44: 833-8.
- Hirata Y, Kataoka H, Shimura T, et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011; 46: 803-9.
- Yakovenko EP, Krasnolobova LP, et al. Effect of acetylsalicylic acid drugs on morphofunctional condition of gastric mucosa in elderly patients with cardiovascular diseases. *Heart: Journal for Practitioners* 2013; 3: 145-50. Russian (Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013. 3: 145-50).
- CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on morphofunctional rise in C-Reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 358-60.
- Francis K, et al. Clopidogrel versus Aspirin and Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *N. Engl.J.Med.* Jan. 20, 2005; 352: 238-44.
- McKee SA, Sane DC, Deliahyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 711-5.
- Ushkalova EA. Mechanisms, diagnostics and clinical significance of aspirin resistance. *Farmateka* 2006; 13: 35-41. Russian (Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека. 2006. 13, 35-41).
- Grinstein UI, Shabalin VV, Grinstein IU, et al. Aspirin resistance: popularity, known and anticipate reasons, diagnostics, clinical strategy. *Consilium Medicum Ukraine* 2008; 3. Russian (Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Гринштейн И.Ю. и др. Резистентность к аспирину: распространенность, известные и предполагаемые причины, принципы диагностики, клинические подходы. Consilium Medicum Украина. 2008; 3).
- Mazur NA, Lomonosova AA, Zolozova EA, et al. Possibility for correction of high rudimentary platelet reactivity in antiplatelet therapy. *Russ J Cardiol* 2012; 4: 74-8. Russian (Мазур Н.А., Ломоносова А.А., Золозова Е.А. и др. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. Российский кардиологический журнал 2012, 4(96) 74-8).
- Komarov AL, Panchenko EP. Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications. *Russ J Cardiol* 2015; 3(119): 25-34. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровоточения у больных ИБС, получающих антиагреганты. Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 25-34).
- Cole FT, Hundson N, Liew LC, et al Protection of Human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (2): 187-93.
- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt 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; 381: 1107-15.
- Belousov UB. Generic drugs — Myth and Truth. *Remedium* 2003; 7-8: 4-9. Russian (Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии. Ремедиум. 2003; 7-8: 4-9).
- Yakusevich VV. Qualitative drug: what should it look like? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2006; 4: 41-6. Russian (Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство. Каким оно должно быть. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2006, 4: 41-6).
- Marcevic SU, Kutishenko NP, Yakusevich VV. One more time about problem of medicines interchangeability. *Vesti cardiologii VNOK*. Moscow, 2010: 11-21. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины. Вести кардиологии ВНОК. Москва, 2010: 11-21).
- ACC/AHA 2011 Health Policy Statement on Therapeutic Interchange and Substitution A Report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee *JACC* 2011; 58: 12.
- Kesselheim A. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease. A systemic Review and meta-analysis *Jama*, 2008, 300; 2514-26.
- Yakusevich VV, Petrochenko AS, Simonov VA, et al. Antiplatelet activity of original clopidogrel and its generic: results of randomized comparative cross-over study. *The Clinician* 2001; 4:64-70. Russian (Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.А. и др. Влияние на дезагрегационную активность тромбоцитов оригинального и дженерического препаратов клопидогреля: результаты рандомизированного сравнительного исследования. Клиницист 2011; 4: 64-70).