

Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом. Результаты реальной клинической практики

Барбараш О.Л.^{1,2}, Кашталап В.В.^{1,2}

В обзорной статье представлено современное состояние вопроса использования двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на основании современных клинических рекомендаций и в реальной клинической практике. Обсуждаются основные отличия в частоте использования и длительности ДАТТ в различных странах; приводится анализ характеристик пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования и популяции пациентов реальной клинической практики, принимающих ДАТТ после перенесенного ОКС. Используются литературные источники из открытых баз данных PubMed, MEDLINE, eLibrary.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):127–135

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-127-135>

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, приверженность к терапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Кашталап В.В.* — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X.

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

ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 04.09.2018

Рецензия получена 25.09.2018

Принята к публикации 02.10.2018

Dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. Results of actual clinical practice

Barbarash O.L.^{1,2}, Kashtalap V.V.^{1,2}

The review article presents the state-of-the-art of use of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) based on modern clinical guidelines and in actual clinical practice. The main differences in the frequency of use and duration of DAPT in different countries are discussed. The study included analysis of the characteristics of patients in randomized clinical trials and patients in actual clinical practice who take DAPT after undergoing ACS. Literature sources from open databases PubMed, MEDLINE, eLibrary are used.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):127–135

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-127-135>

Key words: dual antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, compliance.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

Received: 04.09.2018 **Revision Received:** 25.09.2018 **Accepted:** 02.10.2018

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), основанная на применении малых доз аспирина и ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов является одним из главных компонентов вторичной профилактики у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [1, 2]. Вопросы, касающиеся использования ДАТТ у пациентов с перенесенным ОКС, и обсуждение проблем, какой препарат назначать, кому, когда и как долго, в настоящее время являются предметом оживленных дискуссий [3, 4]. С одной стороны, причиной этому являются реальная возможность снижения ишемического риска после ОКС [5], с другой — необходимость персонализированного подхода к выбору конкретного препарата (прежде всего, второго компонента ДАТТ)

и сроков его назначения с позиции баланса между эффективностью и безопасностью такой терапии [6].

Появление новых антиагрегантов, антикоагулянтов, многообразие клинических ситуаций, коморбидности пациента с перенесенным ОКС, создают определенные трудности для практического врача в выборе оптимальной комбинации препаратов в составе ДАТТ. Кроме того, доказательства эффективности и безопасности различных подходов к лечению пациентов, положенные в основу современных рекомендаций, сформированы в рамках проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ), являющихся “золотым стандартом” доказательной медицины [7]. Однако эти исследования характеризуются рядом неизбежных ограничений, к которым можно отнести селективность исследуе-

мых популяций и более тщательный, чем в практической деятельности врача, контроль за пациентами, наблюдаемыми в рамках таких протоколов [8]. Пост-регистрационные исследования в условиях реальной клинической практики, различные регистры, отражающие выбор врача и пациента в отношении схем лечения, позволяют получить ценные данные, дополняющие результаты РКИ [9].

С позиции этого важно понимать, как в реальной клинической практике выбираются те или иные схемы проведения ДАТТ у пациентов с ОКС, сопоставимы ли эффективность и безопасность различных схем лечения в клинической практике с результатами, продемонстрированными в рамках РКИ, и, наконец, насколько типичны для пациентов в реальной клинической практике характеристики, определенные в рамках РКИ в качестве критериев высокого риска?

Итак, в настоящее время позиции использования ДАТТ для снижения ишемического риска у пациентов, перенесших ОКС, закреплены в современных рекомендациях. Последние обновления озвучены в 2017г на Европейском конгрессе кардиологов в рекомендациях по ведению пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST, а также в рекомендациях по применению ДАТТ [10, 11]. Они сводятся к тому,

что у пациентов с ОКС ДАТТ должна быть назначена как можно раньше после верификации диагноза. Препаратами выбора в составе ДАТТ у пациентов с высоким и умеренным риском ишемических событий должны быть так называемые “новые” дезагреганты (тикагрелор или прасутгрел), при этом прасутгрел имеет больше ограничений при назначении [10].

Оптимальным сроком такой терапии при невысоком риске кровотечений должен быть один год как у пациентов с инвазивной, так и консервативной тактикой. Кроме того, через год после перенесенного эпизода ОКС при условии сохранения высокого ишемического и низкого геморрагического риска, ДАТТ может быть продлена сроком до 36 мес. Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза/сут. при длительном использовании может быть предпочтительнее, чем клопидогрел и прасутгрел (табл. 1).

Последние два года изобилуют результатами регистров, отражающих различные аспекты лечения пациентов с ОКС. Первое, на что обращают внимание авторы регистровых исследований, это изменение частоты использования как самой ДАТТ, так и ее основных компонентов. Так, по данным американских исследователей, использование клопидогрела у пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, уменьшилось со 100% в 2009г к 65% в 2013г. Появление тика-

Таблица 1

Подходы к назначению ДАТТ при ОКС [10]

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Пациентам с ОКС, при отсутствии противопоказаний, рекомендовано использование тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза — 90 мг 2 раза/сут.) в дополнение к аспирину, вне зависимости от исходной стратегии лечения, включая пациентов, получавших лечение клопидогрелом (прием которого следует прекратить в случае начала терапии тикагрелором)	I	B
У пациентов с ОКС и запланированным ЧКВ использование прасутгрела (нагрузочная доза 60 мг, суточная доза 10 мг) в дополнение к аспирину рекомендовано пациентам, ранее не получавшим терапию ингибиторами P2Y ₁₂ , с ОКСбнST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), исходно веденных консервативно, но в дальнейшем имеющих показания к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), или же пациентам с ИМнST, которым требуется немедленная коронарография, при условии отсутствия высокого риска угрожающего жизни кровотечения или иных противопоказаний	I	B
У пациентов с ОКС, перенесших имплантацию коронарного стента, рекомендовано проведение ДАТТ в течение 12 мес. ингибитором P2Y ₁₂ в дополнение к аспирину при условии отсутствия противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25)	I	A
У пациентов с ОКС, перенесших имплантацию коронарного стента и имеющих высокий риск кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25), следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибитором P2Y ₁₂ после 6 мес. лечения	IIa	B
У пациентов с ОКС и хорошей переносимостью ДАТТ без развития геморрагических осложнений можно рассмотреть возможность продолжения ДАТТ в течение более 12 мес.	IIb	A
У пациентов с ИМ, высоким риском ишемических событий и хорошей переносимостью ДАТТ без развития геморрагических осложнений тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза/сут. в дополнение к аспирину в течение более 12 мес. может быть предпочтительнее, чем клопидогрел или прасутгрел	IIb	B
У пациентов с предшествующим ИМ в анамнезе и высоким ишемическим риском, которые получают только медикаментозную терапию и переносят прием ДАТТ без развития геморрагических осложнений, может быть рассмотрена терапия тикагрелором 60 мг 2 раза/сут. в дополнение к аспирину в период более 12 мес. и до 36 мес.	IIb	B
У пациентов с предшествующим ИМ в анамнезе, не подвергшихся коронарному стентированию, которые переносят прием ДАТТ без развития геморрагических осложнений и не могут принимать тикагрелор, продолжение терапии клопидогрелом в дополнение к аспирину может быть рассмотрено в период более 12 мес.	IIb	C
Прасутгрел не рекомендован к применению у пациентов с ОКС и медикаментозной тактикой лечения	III	B

грелора “потеснило” появившийся ранее прасугрел, и к 2013г в американской инвазивной кардиологии доля больных ОКС с тикагрелором и прасугрелом оказалась одинаковой — по 20% [12].

В Европейских клиниках позиционирование новых антиагрегантов оказалось более агрессивным. По данным Берлинского регистра к 2013г соотношение клопидогрела и тикагрелора у пациентов с ОКСбпST и инвазивной тактикой ведения было практически одинаково (45,3% и 40,3% пациентов, соответственно), им значительно уступал по частоте использования прасугрел [13]. В этот же период в Шведском регистре частота применения тикагрелора у пациентов с ОКС приблизилась к 70% [14].

Частота использования новых антиагрегантов в Европе, в частности, в Швеции, менялась параллельно повышению агрессивности подходов к реперфузии. Так, в 2016г в Швеции частота реперфузии при ОКС с подъемом ST приблизилась к 80%, максимально за счет первичных ЧКВ. Параллельно этому, как у пациентов с ОКС с подъемом ST, так и без подъема ST увеличивалась доля применения тикагрелора. У пациентов с ОКС и подъемом ST процент его использования приблизился к 90%, а без подъема к 75% [14].

По данным Российского регистра РЕКОРД-3, объединившего в 2015г 47 центров, частота применения ДАТТ для всех включенных в исследование пациентов с ОКС составила 86%, при этом 71% пациентов получали клопидогрел и 14% тикагрелор. Следует отметить, что в регистрах РЕКОРД и РЕКОРД-2 назначения тикагрелора при ОКС практически не встречались [15]. Однако в российских стационарах частота применения ДАТТ значительно возросла, в том числе у пациентов с ОКСбпST, и при инвазивной стратегии приблизилась к 92%, при консервативной — к 76% [16].

Каков же “портрет” пациента с ОКС, которому в реальной клинической практике кардиологи назначают новые антитромбоцитарные препараты? Результаты анализа регистровых и обсервационных исследований едины во мнении — новые антиагреганты назначают относительно молодым мужчинам с минимальным бременем коморбидности. Так, данные американского регистра демонстрируют, что принадлежность к мужскому полу на треть повышает шансы назначения новых антиагрегантов, равно как и наличие ИМпST по сравнению с ОКСбпST. В то же время, возраст более 65 лет на 60% снижает вероятность использования тикагрелора или прасугрела по сравнению с молодыми пациентами. Наличие хронической болезни почек (ХБП), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и злокачественных новообразований как критериев высокого не только ишемического, но и геморрагического риска, также предопределяет назначение клопидогрела [12]. В России назначение тикагрелора, как и по данным проци-

тированного выше исследования, ассоциировано с наличием ИМпST и инвазивностью ведения [15, 17].

В уникальном по масштабу обсервационном регистровом исследовании шведской популяции пациентов с ОКС проанализировало использование тикагрелора и клопидогрела в условиях реальной клинической практики [14]. Регистр предполагал включение всех пациентов с ИМ, выписывающихся из клиник Швеции с ДАТТ в возрасте 18 лет и старше. Критериями исключения были лечение пероральными антикоагулянтами, реваскуляризация в виде коронарного шунтирования в период госпитализации (критерии, близкие к исследованию PLATO). В тот период времени около 12 тыс. пациентов были выписаны на ДАТТ, состоящей из аспирина и тикагрелора, остальные 33 тыс. пациентов получали клопидогрел в составе ДАТТ. Прежде всего, следует обратить внимание на различия характеристик пациентов, выписываемых на тикагрелоре и клопидогреле. Пациенты с тикагрелором были на 4 года моложе, чаще являлись представителями мужского пола, среди них было меньше больных с острой сердечной недостаточностью и ХБП, у них реже в анамнезе были перенесенные ИМ и реваскуляризирующие процедуры, а также атрибуты высокого риска кровотечений — ОНМК, злокачественные новообразования, перенесенные в стационаре кровотечения. При сравнении характеристик пациентов регистровых исследований с популяцией пациентов, участвующих в исследовании PLATO [18], оказалось, что в реальной клинической практике пациенты, выписывающиеся на ДАТТ, были на 8 лет старше, в 2 раза чаще имели сердечную недостаточность и перенесенные ранее ОНМК. Иными словами, в реальной практике ДАТТ принимают пациенты, имеющие более высокий как ишемический, так и геморрагический риск.

В целом, сравнение двухлетних постгоспитальных исходов инфаркта миокарда в рамках шведского регистра [14] показало, что ДАТТ, основанная на тикагрелоре, в два раза превосходит ДАТТ, основанную на применении клопидогрела, в плане снижения развития как комбинированной конечной точки, так и отдельных ее составляющих — смерти, нефатальных инфарктов миокарда и ОНМК, при одинаковом риске развития кровотечений. Превосходство тикагрелора над клопидогрелом сохранилось и после применения метода логистической регрессии с целью нивелирования влияния предсуществующих различий клинических характеристик пациентов на исходы заболевания. Оказалось, что при таких условиях сохраняются преимущества применения тикагрелора в составе ДАТТ — риск развития комбинированной конечной точки в течение двух лет снижается на 22%, повторного инфаркта миокарда и ОНМК — на 19%, смерти — на 17%, при этом увеличивается риск кровотечений на 20%. Представ-

ленные результаты шведского регистра практически повторили результаты регистрационного клинического исследования тикагрелора, PLATO. Однако авторы регистра обратили внимание на то, что в реальной практике портрет пациента с ДАТТ имеет большую вариабельность в отношении коморбидности, более высокий риск ишемических и геморрагических событий.

Долгие годы существовала убежденность в целесообразности использования ДАТТ в течение одного года у пациентов после ОКС. Это закономерно отражалось в данных регистровых исследований. Однако степень приверженности врачей и пациентов к действующим рекомендациям менялась с течением времени и различалась между странами [19]. Так, о высокой приверженности к ДАТТ после ИМ сообщили канадские авторы [20]. Были подвергнуты анализу результаты наблюдения за более чем 2100 пациентами с ИМ и ЧКВ, выписанных из 26 стационаров Канады в 2011–2013 гг. Практически 90% пациентов сохранили приверженность к приему ДАТТ в течение года после ИМ. Использование различных препаратов — клопидогрела, тикагрелора или прасугрела — не влияло на длительность терапии. Более того, около 50% пациентов продолжили терапию свыше 1,5 лет наблюдения после ОКС. В качестве факторов, способствующих укорочению срока ДАТТ (менее одного года) выступали место жительства пациента (в отдалении от центральных городов), пожилой возраст, низкая масса тела, наличие острой сердечной недостаточности высоких классов при поступлении, наличие фибрилляции предсердий в качестве коморбидности, прием тикагрелора, использование металлических стентов, вмешательства на передней нисходящей артерии (возможно, за счет более частой фибрилляции предсердий при переднем ИМ). Прекращение такой терапии в 81,3% было выполнено по решению врача. Побочные эффекты как причина досрочного прекращения ДАТТ имелись только у 6%; самостоятельное решение о прекращении терапии зарегистрировано всего в 2,7% случаев; такой же процент прекращения терапии связан с необходимостью приема пероральных антикоагулянтов.

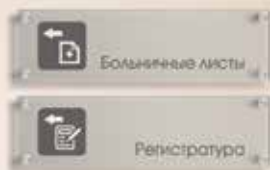
В Бельгийском регистре также оценивали количественные показатели приверженности к ДАТТ после ОКС [21]. Авторы публикации подчеркнули, что за последние годы приверженность к ДАТТ увеличилась. Так, с 2004–2006 гг. до 2007–2009 гг. приверженность увеличилась с 63,8% до 78,1% [22]. Применение инвазивного лечения при ОКС увеличивало приверженность к ДАТТ в постгоспитальном периоде [21]. По-видимому, консервативное лечение ОКС ассоциируется как у врачей, так и у пациентов с недооценкой риска повторных ишемических событий. В отличие от ранее цитируемых исследований, в бельгийском регистре не найдено различий в приверженности

к обязательной длительности ДАТТ (12 мес.) в зависимости от типа стационара (университетский или ординарный). Инициатором отмены ДАТТ в Бельгии чаще всего является врач 47%, сам пациент — только в 10% [21]. Причины для отмены чаще всего вполне объективные — необходимость проведения хирургических процедур (25%) и высокий риск геморрагических событий (19%). Ранее сообщалось, что наиболее частой причиной отмены является стоимость лечения [23]. В 2012–2013 гг. на финансовую причину отмены ДАТТ указали лишь 4% пациентов. Приверженность к ДАТТ уменьшалась по мере увеличения длительности постинфарктного периода. В первые 3 мес. после ОКС ДАТТ принимают более 90% пациентов, а к концу года — 73%. Самые опасные в плане прекращения ДАТТ последние 3 мес. года лечения [21].

Данные о приверженности к различным препаратам, входящим в ДАТТ, отличаются в разных странах. Так, по данным американских исследователей приверженность к прасугрелу больше, чем к тикагрелору [24]. По данным бельгийских исследователей, приверженность к клопидогрелу меньше, чем к тикагрелору и прасугрелу [21]. На приверженность к ДАТТ влияет, помимо возраста и факта инвазивности лечения при ОКС, также наличие сопутствующей патологии. В США прием ДАТТ преждевременно прекращают чаще люди моложе 55 лет, а также пациенты, подвергшиеся ЧКВ без стентирования, с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом [25] или депрессией [26].

Интересен и российский опыт регистрового анализа количественных и качественных показателей приверженности к ДАТТ. Недавно были опубликованы данные долгосрочного наблюдения за подходами к антитромботической терапии у российских пациентов с ОКС — исследование EPICOR-RUS [27]. Это исследование явилось фрагментом большого регистра EPICOR [28], проводимого в Европе и Латинской Америке, объединившего более 10,5 тыс. пациентов 555 клиник мира в период 2010–2011 гг. В России в данном проекте приняли участие 600 пациентов с ОКС из 34 клинических центров, расположенных от Краснодара до Мурманска и Красноярска (71,1% из них мужчины, средний возраст 60 лет). В анализ были включены 599 пациентов, из них 375 (62,6%) человек были госпитализированы с ИМпST, 147 (24,5%) — с ИМбпST и 77 (12,9%) — с нестабильной стенокардией.

В целом, если сравнивать с международными данными, то, согласно данным этого регистра, процент пациентов, получающих ДАТТ при выписке из стационара, оказался высок — 81,3%, однако к окончанию первого года после ОКС всего 62% пациентов сохраняют приверженность к ДАТТ. Тем не менее, важно, что и через два года после перенесенного ОКС половина пациентов продолжила прием ДАТТ.



ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
**ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ**
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
**ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ**



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на 21% по сравнению с клопидогрелом к 12 месяцу¹ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**НОВЫЕ
ДАННЫЕ!**

По результатам исследования TREAT Брилинта® обладает схожей безопасностью с клопидогрелом в отношении развития больших кровотечений* у пациентов с ИМнСТ после тромболизиса²

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения БРИЛИНТА® 90 мг (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ)). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоназолом, кларитромицином, нефазодомом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обморочком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамилом и хинидином), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушшибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, 1/10), нечасто (≥1/1000, 1/100), редко (≥1/10000, 1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко — гиперурикемия. Нервная система: нечасто — внутречерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные). Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. Пищеварительная система: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. Кожа и подкожные ткани: часто — подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыводящая система: нечасто — кровотечения из мочевыводящих путей. Репродуктивная система: нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. * Большие кровотечения по классификации TIMI
1. Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; 2. Berwanger O, et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612. Accessed Mar 18th, 2018.

Материал предназначен для работников здравоохранения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию:
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
BRI RU-4011 27/04/2018

AstraZeneca

Характеризуя российскую популяцию пациентов, необходимо отметить, что у них отсутствовали различия по частоте применения ДАТТ в зависимости от типа ОКС. Вероятно, это связано с высокой квалификацией врачей больничных учреждений, принимавших участие в регистре. Среди больных, перенесших ИМпСТ, ДАТТ в течение 12 мес. продолжалась у 72,4% пациентов с инвазивной и лишь у 39,8% с консервативной стратегией ведения ОКС. Аналогично, у пациентов с ИМбпСТ ДАТТ в течение 12 мес. продолжалась в 77,3% случаев после инвазивной стратегии лечения и только в 26,4% случаев при консервативной терапии. Эти факты говорят о необходимости более строгого соблюдения рекомендаций в отношении проведения ДАТТ на амбулаторном этапе в российских условиях. Следует отметить, что приверженность к ДАТТ у пациентов с ИМпСТ и ИМбСТ в группе консервативного лечения была хуже, чем у пациентов после ЧКВ как через шесть, так и через 12 мес. Как бы то ни было, даже в период 2011-2012гг более 10% пациентов продолжали ДАТТ в течение второго года после ИМ.

Важно понимать, какую причину обозначили врачи в качестве главенствующей для отмены ДАТТ? Более 60% врачей в качестве причины отмены ДАТТ отметили факт достижения рекомендованных 12 мес. терапии после перенесенного ОКС. Минимален процент причин отмены ДАТТ, связанных с развитием осложнений и нежелательных явлений. Наконец, 22% пациента отметили финансовую причину в качестве главной для отмены препарата.

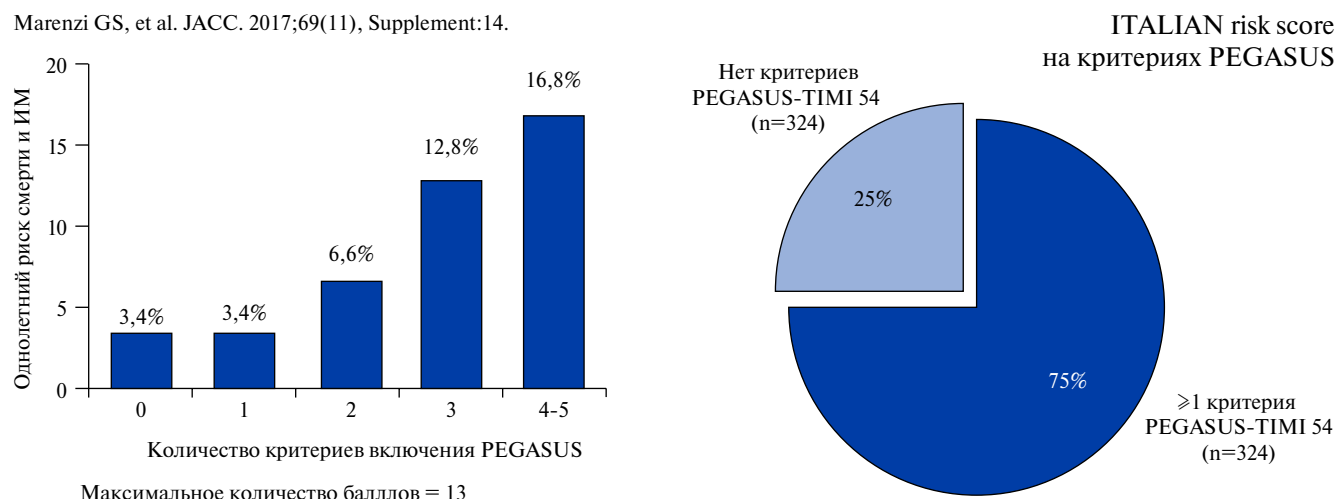
Таким образом, результаты российских и зарубежных регистровых исследований показывают, что существующие рекомендации являются главным аргументом для отмены ДАТТ после одного года лечения. Однако в настоящее время появились серьёзные аргументы для использования более длительной ДАТТ у определённой категории пациентов, благополучно переживших первый год после ИМ. Эти данные были представлены в исследовании PEGASUS-TIMI-54 [29].

Тем не менее, возникает вопрос, насколько воспроизводимы результаты исследования PEGASUS-TIMI-54 в реальной клинической практике? Насколько часто через год после перенесенного ОКС можно видеть пациентов, сочетающих высокий риск ишемических и низкий риск геморрагических событий? Ответы на эти вопросы были получены в анализе результатов регистра французской популяции пациентов, переживших ИМ в 2005-2010гг [30]. Наблюдение за пациентами в регистре проводилось в течение трех лет, а основная цель исследования состояла в сопоставлении характеристик пациентов, успешно переживших первый год после ИМ без ишемических и геморрагических событий, с характеристиками пациентов, включенных в исследование

PEGASUS-TIMI 54. Первоначально анализу подверглись данные о 2226 пациентах с ИМ, переживших первый год после ОКС. Далее были исключены 29% пациентов с развившимися в течение этого времени ишемическими событиями, из оставшихся пациентов были выделены те, у кого присутствовал хотя бы один сердечно-сосудистый фактор высокого ишемического риска, затем из анализа были исключены пациенты с высоким геморрагическим риском. В итоге оказалось, что пациентов, имеющих близкие характеристики к портрету пациента в исследовании PEGASUS-TIMI 54 достаточно много — 38,8% от всех пациентов, выписанных из стационара, и 54,5% пациентов от тех, кто пережил без ишемических событий первый год после ИМ. Еще один вывод цитируемого исследования состоит в понимании того, что “портрет” пациента, имеющего высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий, в реальной клинической практике, даже при условии успешно прожитого им первого года после ИМ, отличается от популяции больных с ИМ, в целом, и от популяции пациентов, включенных в исследование PEGASUS-TIMI 54. Пациенты анализируемого регистра оказались на восемь лет старше, чаще были представлены пациентами женского пола, чем больные в общей популяции ИМ и пациенты из исследования PEGASUS-TIMI 54. Наблюдение за пациентами французского регистра в течение трех лет показало, что частота развития ишемических событий равномерно нарастает каждый год. При этом частота развития такой композитной конечной точки, как смерть, ИМ, ОНМК и повторные экстренные госпитализации у пациентов в реальной клинической практике практически в два раза выше, чем в группе плацебо исследования PEGASUS-TIMI 54. Выше оказалась и вероятность смертельного исхода от любой причины, а также вероятность развития ОНМК и тяжелого кровотечения. Во многом это было связано со строгими критериями включения/исключения, применявшимися в РКИ, предполагавшими включение пациентов с ограниченным коморбидным фоном. Результаты французского регистра подчеркивают важность учета всех факторов, способных повышать вероятность развития нежелательных явлений в формировании группы пациентов для агрессивной антитромбоцитарной терапии.

В настоящее время нет эффективного инструмента, позволяющего легко оценить риск ишемических событий за пределами первого года, пережитого после ИМ. Наиболее простой способ — использовать критерии включения в исследование PEGASUS-TIMI 54 для выделения таких пациентов (пожилой возраст, повторный ИМ, многососудистый коронарный атеросклероз, наличие хронической болезни почек, наличие сахарного диабета). С позиции этого интересны данные, представленные в 2017г итальянскими

Marenzi GS, et al. JACC. 2017;69(11), Supplement:14.



Клинико-анамнестические признаки	ОР	95% ДИ	p	Взвешенное количество баллов
Возраст >65 лет	2,27	1,44-3,56	<0,001	2
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,85	1,89-4,30	<0,001	3
Перенесенный ранее ИМ	3,01	2,01-4,50	<0,001	3
Многососудистый коронарный атеросклероз	2,87	1,84-4,49	<0,001	3
Сахарный диабет	1,62	1,05-2,50	0,03	2

Рис. 1. Модель рискометрии, основанная на критериях PEGASUS-TIMI 54 [31].

кардиологами на Европейском конгрессе кардиологов [31]. Marenzi G. S. с соавторами была разработана шкала оценки риска для прогнозирования повторных ИМ и смертельных исходов в течение года после перенесенного ИМ, используя критерии включения в исследование PEGASUS-TIMI 54 [32]. По каждому критерию включения в РКИ был рассчитан относительный риск (ОР) развития комбинированной конечной точки (смерть и повторные ИМ в течение года), который был преобразован в ближайшее целое значение; сумма этих значений давала количество баллов по шкале риска. Из 1324 пациентов с ИМ 997 (75%) имели ≥1 критериев включения PEGASUS-TIMI 54; однолетний риск смерти и ИМ возрастал с увеличением количества одновременно присутствовавших критериев. Многофакторный анализ позволил получить шкалу риска с максимальным количеством баллов 13 по этой шкале (рис. 1).

Подводя итог настоящему анализу, следует подчеркнуть, что приверженность к выполнению современных рекомендаций по применению ДАТТ у пациентов с ОКС из года в год увеличивается. Результаты регистровых исследований свидетельствуют о том, что увеличивается число пациентов с ОКС, принимающих в составе ДАТТ “новые” антиагреганты (тикагрелор, прасугрел). Однако до сих пор существуют ограничения для широкого использования ДАТТ, в связи с чем определенная категория пациентов

с ОКС все еще не получает “адекватной” ДАТТ. Продолжает сохраняться ассоциация степени “инвазивности” ведения ОКС и агрессивности ДАТТ, что лишает пациентов с ОКС и консервативной тактикой ведения значимого компонента улучшающей прогноз терапии. Новые антиагреганты, в частности, тикагрелор, чаще назначаются молодым пациентам мужского пола, имеющим низкий риск геморрагических событий.

Подобные наблюдения ряд исследователей назвали “парадоксом лечения-риска” [33], который заключается в том, что чем меньше базовый риск развития сердечно-сосудистых осложнений и менее выражен коморбидный фон у пациента с ОКС, тем больше у него вероятность получить более полноценное лечение, включая реваскуляризацию и ДАТТ в составе “новых” дезагрегантов [34]. В отношении применения ДАТТ при ОКС также был отмечен феномен “парадокса клопидогрела”, отражающий факт того, что тикагрелор предпочтительнее назначается молодым пациентам с ОКС, подвергшимся ЧКВ, с низким базовым сердечно-сосудистым риском и минимальной коморбидностью, а клопидогрел — пожилым более коморбидным больным с преимущественно консервативной тактикой ведения [35]. Можно говорить о недоиспользовании возможностей “новых” дезагрегантов в составе ДАТТ в реальной клинической практике при ведении

пациентов с ОКС и высоким риском ишемических событий.

Тем не менее, в целом можно с уверенностью говорить, что эффекты включения тикагрелора в состав ДАТТ (эффективность и безопасность) в реальной клинической практике в целом соответствуют результатам РКИ и, по опыту применения в регистровых исследованиях, полностью воспроизводятся, что необходимо транслировать и на пациентов с ОКС, относящихся к более тяжелому клиническому статусу. Следует подчеркнуть, что критерии высокого ишемического риска, используемые в рамках РКИ, в целом, соответствуют оценке риска в реальной клинической практике. Тем не менее, пациенты в регистровых исследованиях оказываются более “тяжелыми” как с позиции ишемического, так и геморрагического риска, что требует тщательной оценки рисков при принятии решения о необходи-

мости использования более агрессивных схем ДАТТ в рамках вторичной профилактики после ИМ. Регистровые исследования применения ДАТТ при ОКС являются перспективным инструментом для получения убедительных доказательств эффективности и безопасности пролонгирования ДАТТ на реальной популяции пациентов с ОКС, повышения приверженности врачей и пациентов к безусловному выполнению действующих клинических рекомендаций, разработки оригинальных моделей оценки ишемического и геморрагического риска, что будет способствовать персонифицированному назначению ДАТТ у пациентов с ОКС в реальной клинической практике.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015; 6(2):12-9. (In Russ.). Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосоматика*. 2015; 6(2):12-9.
- Green A, Pottegård A, Broe A, et al. Initiation and persistence with dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2016 May 12;6(5):e010880. doi:10.1136/bmjopen-2015-010880.
- Mulukutla SR, Marroquin OC, Vlachos HA, et al. Benefit of long-term dual anti-platelet therapy in patients treated with drug-eluting stents: from the NHLBI dynamic registry. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):486-92. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.030.
- Angeras O, Hasvold P, Thuresson M, et al. Treatment pattern of contemporary dual antiplatelet therapies after acute coronary syndrome: a Swedish nationwide population-based cohort study. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(2):99-107. doi:10.3109/14017431.2015.1119304.
- Patrono C, Morais J, Baigent C, et al. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 3;70(14):1760-76. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.037.
- Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-49. doi:10.1001/jama.2016.3775.
- Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, et al. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2014;37(8):505-13. doi:10.1002/clc.22289.
- Mathews R, Wang TY, Honeycutt E, et al. TRANSLATE-ACS Study Investigators. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):62-9. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.019.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39:213-54. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Kim K, Lee TA, Touchette DR, et al. Contemporary Trends in Oral Antiplatelet Agent Use in Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(1):57-63. doi:10.18553/jmcp.2017.23.157.
- Riedmaier P, Hochade M, Ince H, et al. Comparative efficacy and safety of ticagrelor vs. prasugrel in patients undergoing PCI for NSTEMI/ACS. Results of the prospective ALKK-Registry *Eur Heart J*. 2017;38(Supplement),1263.
- Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDHEART registry. *Eur Heart J*. 2016 Nov 21;37(44):3335-42. doi:10.1093/eurheartj/ehw284.
- Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes “RECORD-3”. Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56:4. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома “РЕКОРД-3”. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56:4. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
- Erlikh AD, Barbarash OL, Kashtalap VV, Gratsiansky NA. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 registry data). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;5(2):75-82. (In Russ.) Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим рекомендациям при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: связь с исходами, предикторы “плохого” лечения (результаты регистра РЕКОРД-3). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;5(2):75-82.
- Erlikh AD on behalf of the RECORD-3 registry workteam. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the National registry RECORD-3. *Russ J Cardiol*. 2018;23(3):23-30. (In Russ.) Эрлих А.Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский регистр РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-3.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study *Lancet*. 2013 Nov 23;382(9906):1714-22. doi:10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
- Bagai A, Wang TY, Goodman SG, et al. Longitudinal treatment patterns with ADP receptor inhibitors after myocardial infarction: Insights from the Canadian Observational AntiPlatelet sTudy. Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT) Investigators. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:459-464. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.240.
- Claeys MJ, Beauloye C, Pourbaix S, et al. Real world insights on the initiation and treatment duration of oral antiplatelets in acute coronary syndromes: a retrospective cohort study. *Rewinder Study Group. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017 Oct 1;3(4):189-97. doi:10.1093/ehjcvp/pwv043.
- Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, et al. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2014;37:505-13. doi:10.1002/clc.22289.
- Molife C, Frech-Tamas F, DeKoven M, et al. Comparison of healthcare resource utilization and costs in patients hospitalized for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and receiving prasugrel or ticagrelor. *J Med Econ*. 2015;18:898-908. doi:10.3111/13696998.2015.1060979.
- Simeone JC, Molife C, Marrett E, et al. Oneyear post-discharge resource utilization and treatment patterns of patients with acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and treated with ticagrelor or prasugrel. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:337-50. doi:10.1007/s40256-015-0147-y.

25. Zhu B, Zhao Z, McCollam P, et al. Factors associated with clopidogrel use, adherence, and persistence in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:633-41. doi:10.1185/03007995.2010.551657.
26. Nordstrom BL, Simeone JC, Zhao Z, et al. Adherence and persistence with prasugrel following acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:263-71. doi:10.1007/s40256-013-0028-1.
27. Khomitskaya YV, Averkov OV, Ruda MY. Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in patients with acute coronary syndrome patients in Russia: an observational study (EPICOR-RUS study) *Emergency Cardiology*. 2017;2:23-36. (In Russ.) Хомицкая ЮВ, Аверков ОВ, Руда МЯ. Долгосрочное наблюдение за подходами к анти тромботической терапии у российских пациентов с острым коронарным синдромом: обсервационное исследование (EPICOR-RUS). *Неотложная кардиология*. 2017;2:23-36.
28. Annemans L, Danchin N, Van de Werf F, et al. Prehospital and in-hospital use of healthcare resources in patients surviving acute coronary syndromes: an analysis of the EPICOR registry. *Open Heart*. 2016;3(1):e000347. doi:10.1136/openhrt-2015-000347. eCollection 2016.
29. Bonaca MP, Bhatt D, Cohen M, et al. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
30. Blin P, Dureau-Pournin C, Lassalle R, et al. Outcomes in patients after myocardial infarction similar to those of the PEGASUS-TIMI 54 trial: A cohort study in the French national claims database. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Sep;83(9):2056-65. doi:10.1111/bcp.13291.
31. Marenzi GS, Cosentino N, Campodonico J, et al. A new score for risk stratification of patients with acute myocardial infarction based on the PEGASUS-TIMI 54 criteria. *JACC*. 2017;69 (11):suppl 14.
32. Bonaca MP, Bhatt D, Braunwald E, et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014;167:437-44.e5. doi:10.1016/j.ahj.2013.
33. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: The treatment-risk paradox. *JAMA*. 2004;291:1864-70. doi:10.1001/jama.291.15.1864.
34. Altarev SS, Barbarash OL, Pomeschkina SA, et al. Predictors of Non-Fulfillment of Reperfusion Therapy in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija*. 2012; 6:4-9. (In Russ.) Алтаев СС, Барбараш ОЛ, Помешкина СА, и др. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2012; 6:4-9.
35. Ferlini M, Musumeci G, Grieco N, et al. The paradox of clopidogrel use in patients with acute coronary syndromes and diabetes: insight from the Diabetes and Acute Coronary Syndrome Registry. *Coron Artery Dis*. 2018 Jun;29(4):309-15. doi:10.1097/MCA.0000000000000601.