

https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2020-4094

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Тикагрелор и его роль в улучшении прогноза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Новикова Т. Н.

Целью настоящего обзора явилось исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов тикагрелора в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов, страдающих стабильной ишемической болезнью сердца и имеющих высокий и средний риск неблагоприятных ишемических событий. В настоящее время смертность этой категории пациентов остается высокой. Улучшить прогноз позволяет длительная двойная антитромботическая терапия. Тикагрелор в низкой дозе (60 мг 2 раза/сут.) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в рандомизированных клинических исследованиях и исследовании реальной клинической практики продемонстрировал благоприятное влияние на прогноз при стабильной ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, высокий и средний риск ишемических событий, двойная антиагрегантная терапия, тикагрелор.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Новикова Т. Н. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0003-4655-0297.

Автор, ответственный за переписку: novikova-tn@mail.ru

АРА — антагонисты рецепторов 1 типа ангиотензина II, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

**Рукопись получена** 02.09.2020

**Рецензия получена** 04.09.2020

**Принята к публикации** 10.09.2020



**Для цитирования:** Новикова Т. Н. Тикагрелор и его роль в улучшении прогноза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4094. doi:10.15829/1560-4071-2020-4094

## Ticagrelor in patients with stable coronary artery disease: a role in improving prognosis

Novikova T. N.

The aim of this review was to study the evidence base for the efficacy and safety of the P2Y<sub>12</sub> receptor blocker ticagrelor in combination with acetylsalicylic acid in patients with stable coronary artery disease and high and moderate risk of adverse cardiovascular events. Currently, the mortality rate of this category of patients remains high. Long-term dual antithrombotic therapy allows to improve the prognosis. Ticagrelor at a low dose (60 mg 2 times a day) in combination with acetylsalicylic acid in randomized clinical trials and an actual clinical practice has shown a beneficial effect on prognosis in stable coronary artery disease.

**Key words:** stable coronary artery disease, high and moderate risk of cardiovascular events, dual antiplatelet therapy, ticagrelor.

**Relationships and Activities:** none.

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Novikova T. N. ORCID: 0000-0003-4655-0297.

Corresponding author:

novikova-tn@mail.ru

**Received:** 02.09.2020 **Revision Received:** 04.09.2020 **Accepted:** 10.09.2020

**For citation:** Novikova T. N. Ticagrelor in patients with stable coronary artery disease: a role in improving prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4094. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4094

В середине августа 2020г на сайтах Российского кардиологического общества и Министерства Здравоохранения Российской Федерации опубликованы новые национальные рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Рекомендации подчеркивают, что по данным Росстата начиная с 2010г у нас в стране наблюдается планомерное снижение смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В то же время ИБС по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре причин смерти вследствие ССЗ. Ежегодная доля смертности

от ИБС в России достигает 27% [1]. Среди пациентов с ИБС ежегодно умирают 1,2-2,4% [1, 2]. Естественно, эти проценты существенно различаются в популяциях пациентов низкого, среднего и высокого риска ишемических событий: чем выше риск, тем выше процент смертности. Ключевую позицию в улучшении прогноза у пациентов, страдающих стабильной ИБС, наряду с модификацией факторов риска, играет грамотно подобранная комплексная медикаментозная терапия. Кроме препаратов, действие которых направлено на устранение симптомов,

пациенты, страдающие ИБС, должны получать препараты, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений, речь идет об антитромботических препаратах, гиполипидемических препаратах, ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистах рецепторов 1 типа ангиотензина II (АРА) [1].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019г пересмотра по лечению стабильных форм ИБС введено понятие хронических коронарных синдромов (ХКС) и определены шесть клинических сценариев, наиболее часто встречающихся у пациентов со стабильной ИБС:

1) Пациенты с подозрением на ИБС (с симптомами стабильной стенокардии) и/или одышкой;

2) Пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью или левожелудочковой дисфункцией и подозрением на ИБС;

3) Бессимптомные и симптомные пациенты, у которых стабилизация симптомов произошла в сроки менее одного года после острого коронарного синдрома или пациенты с недавней реваскуляризацией;

4) Бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более одного года после первичной диагностики ИБС или реваскуляризации;

5) Пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на ее вазоспастический или микрососудистый характер;

6) Бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ИБС.

Все эти сценарии классифицируются как ХКС, но связаны с различными рисками будущих сердечно-сосудистых событий. Риск может как возрастать, так и уменьшаться в зависимости от изменений в образе жизни, медикаментозной терапии, вторичной профилактики и результатов реваскуляризации. Таким образом, ХКС являются различными эволюционными формами ИБС, за исключением тех ситуаций, когда клиническую картину определяет острый тромбоз коронарных артерий, т.е. ситуаций острого коронарного синдрома [1].

Согласно Национальным рекомендациям 2020г, для профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75-100 мг/сут. В случае непереносимости АСК в качестве альтернативного антиагреганта рекомендуется клопидогрел [1, 3]. В комментариях к рекомендациям предусматриваются случаи непереносимости и АСК, и клопидогрела: у таких пациентов можно рассмотреть применение тикагрелора [1, 4, 5].

Для улучшения прогноза у пациентов, страдающих стабильной ИБС и имеющих высокий риск ишемических событий при отсутствии высокого риска кровотечений, рекомендовано рассмотреть длительную двойную антитромботическую терапию (класс показаний

IIa, уровень доказательности A) [1, 6]. К пациентам высокого риска относятся пациенты, имеющие многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании как минимум с одним из сопутствующих состояний: сахарный диабет (СД), требующий медикаментозной терапии, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, атеросклеротическое заболевание периферических артерий, хроническая болезнь почек (ХБП) 3-4 стадии (скорость клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [1, 6]. Пациенты, страдающие ХБП 5 стадии, также имеют высокий ишемический риск, но в связи с высоким риском кровотечений двойная антитромботическая терапия им не показана.

Кроме пациентов высокого риска ишемических событий, двойная антитромботическая терапия может быть назначена для улучшения прогноза и пациентам среднего ишемического риска при отсутствии у них высокого риска кровотечений (класс показаний IIb, уровень доказательности A) [1, 6]. Средний риск имеют пациенты при наличии одного из следующих состояний: многососудистое поражение коронарных артерий, СД, требующий медикаментозной терапии, ИМ в анамнезе, атеросклеротическое заболевание периферических артерий, ХБП 3-4 стадии (скорость клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [1, 6].

При назначении пациенту двойной антитромботической терапии ее продолжительность определяется соотношением пользы и риска, и это соотношение должно регулярно пересматриваться.

Рекомендации предлагают несколько вариантов усиления терапии АСК вторым антитромботическим препаратом.

Вариант первый: у пациентов, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в первый год двойной терапии АСК 75-100 мг и ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, рекомендуется рассмотреть продление двойной терапии АСК и уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза/сут.) вплоть до 36 мес. для улучшения прогноза и профилактики атеротромботических сердечно-сосудистых событий [1, 7, 8].

Вариант второй: у пациентов со стабильной ИБС, высоким и средним риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений может быть рассмотрена длительная терапия АСК 75-100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. для профилактики атеротромботических сердечно-сосудистых событий [1, 9].

Вариант третий: рекомендуется рассмотреть возможность продления двойной терапии АСК 75-100 мг и клопидогрелом 75 мг на длительный срок у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в течение первого года после ИМ на двойной антитромботической терапии [1, 10, 11].

Вариант четвертый: рекомендуется рассмотреть возможность продления двойной терапии АСК

75–100 мг и прасутгелом 10 мг/сут. (5 мг при массе тела <60 кг или возрасте старше 75 лет) на срок >1 года после ИМ во время которого выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при условии отсутствия кровотечений в течение первого года после ИМ на двойной терапии АСК и прасутгелом [1, 10, 11].

Итак, выбор усиления антитромботической терапии для улучшения прогноза у пациентов со стабильной ИБС достаточно широк и позволяет осуществлять персонифицированный подход к лечению.

При выборе препарата мы апеллируем прежде всего к доказательной базе. Одну из лучших доказательных баз, свидетельствующую в пользу благоприятного влияния на прогноз у пациентов со стабильной ИБС высокого и среднего риска ишемических событий при добавлении второго антитромбоцитарного препарата к АСК, имеет тикагрелор. Прежде всего, это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование PEGASUS-TIMI 54 [7]. PEGASUS-TIMI 54 — самое крупномасштабное и самое продолжительное клиническое исследование сравнения эффективности и безопасности двойной антитромбоцитарной терапии и монотерапии АСК при стабильной ИБС, в нем участвовали 21162 пациента. Медиана времени наблюдения 33 мес., максимальный период наблюдения 37 мес. В исследовании CHARISMA, в котором изучалась эффективность и безопасность терапии АСК в сочетании с клопидогрелом в сравнении с монотерапией АСК у стабильных пациентов, страдающих ССЗ или имеющих множественные факторы сердечно-сосудистого риска, участвовали 15603 пациента, медиана времени наблюдения 28 мес. [10]. Надо сказать, что в этом исследовании не было получено статистически значимого различия по комбинированной конечной точке (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) между двумя изучаемыми группами пациентов. Статистически значимое различие по первичной конечной точке было достигнуто только в подгруппе пациентов с клинически значимыми атеротромботическими событиями, включая ИМ в анамнезе. В исследовании DAPT (продленная до 30 мес. терапия АСК в сочетании с клопидогрелом или прасутгелом vs монотерапии АСК у пациентов после стентирования коронарных артерий) участвовал 9961 пациент [11]. Двойная антитромбоцитарная терапия независимо от выбранного ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов через 1 год после установки стента с лекарственным покрытием, по сравнению с терапией только аспирином, статистически значимо снижала риск тромбоза стента и серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, но была связана с повышенным риском кровотечения.

В исследование PEGASUS-TIMI 54 включались пациенты 50 лет и старше высокого и среднего риска

ишемических событий с ИМ в анамнезе, перенесенным за 1–3 года до рандомизации в сочетании с такими факторами риска, как возраст ≥65 лет, СД 2 типа (у 32% пациентов), повторный ИМ давностью не <1 года (~16%), многососудистое поражение коронарных артерий (у 59,4% пациентов), ХБП 3 и более высокой стадии (клиренс креатинина <60 мл/мин) (~23%) [7, 12]. Апробировалась продленная до 36 мес. терапия двумя дозами тикагрелора 90 мг 2 раза/сут. и 60 мг 2 раза/сут. в сочетании с АСК vs монотерапии АСК. Исходно кроме АСК пациенты получали современную терапию, направленную на улучшение прогноза: статины — 92,6% пациентов в группе АСК + тикагрелор 90 мг 2 раза/сут., 92,2% пациентов в группе АСК + тикагрелор 60 мг 2 раза/сут., 93,2% пациентов в группе АСК + плацебо; иАПФ или АРА — 80,9% пациентов в группе АСК + тикагрелор 90 мг 2 раза/сут., 79,9% пациентов в группе АСК + тикагрелор 60 мг 2 раза/сут., 80,6% пациентов в группе АСК + плацебо. 83% пациентов до включения в исследование прошли ЧКВ. Несмотря на исходную адекватную терапию, обе дозы тикагрелора, добавленные к АСК у пациентов высокого и среднего ишемического риска, превзошли монотерапию АСК по эффективности. На двойной терапии получено статистически значимое снижение частоты событий комбинированной первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт). Частота событий в течение 3 лет составила 7,85% в группе тикагрелора 90 мг, 7,77% в группе тикагрелора 60 мг и 9,04% в группе плацебо. Отношение рисков (ОР) для 90 мг тикагрелора по сравнению с плацебо 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,75 до 0,96; p=0,008; ОР для 60 мг тикагрелора по сравнению с плацебо 0,84; 95% ДИ от 0,74 до 0,95; p=0,004. Отмечено статистически значимое снижение по сравнению с плацебо частоты ИМ как на дозе тикагрелора 90 мг, так и на дозе 60 мг, а также значительное снижение по сравнению с плацебо частоты ишемических инсультов на дозе тикагрелора 60 мг. При приеме тикагрелора наблюдалась тенденция к снижению уровня смертности от ССЗ, но этот эффект не был статистически значимым. Однако при проведении субанализа результатов в зависимости от времени, прошедшего от момента перенесенного ИМ до включения в исследование, получено статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти в группе тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо при давности ИМ <2 лет (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53–0,89) [8]. Полученный результат позволяет сделать вывод о целесообразности начала продленной терапии АСК в сочетании с тикагрелором 60 мг 2 раза/сут. сразу по завершении двойной терапии АСК и тикагрелором 90 мг 2 раза/сут. (терапия дозой тикагрелора 90 мг 2 раза/сут. в течение года после ИМ). Частота больших кровотечений была выше при использовании обеих дозировок тикагрелора в срав-

нении с плацебо и составила в течение 3 лет 2,60% в группе тикагрелора 90 мг, 2,30% в группе тикагрелора 60 мг и 1,06% в группе плацебо. В то же время частота фатальных кровотечений или внутричерепных кровотечений оставалась низкой и статистически значимо не отличалась между группами. Эффективность и безопасность тикагрелора были одинаковы во всех основных клинических подгруппах. В связи с более благоприятным соотношением пользы и риска по результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 для клинического применения в сочетании с АСК у пациентов со стабильной ИБС рекомендована доза тикагрелора 60 мг 2 раза/сут.

Результаты рандомизированного клинического исследования PEGASUS-TIMI 54 нашли подтверждение в реальной клинической практике в итальянском мультицентровом проспективном обсервационном когортном исследовании [8]. В исследование включались пациенты высокого и среднего риска ишемических событий с ИМ в анамнезе, перенесенным за 1-2 года до включения в исследование на терапии АСК с перерывом в приеме ингибиторов  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов не более одного года. Критерии включения были аналогичны критериям исследования PEGASUS-TIMI 54. Включались пациенты в возрасте старше 50 лет, имеющие хотя бы один дополнительный фактор риска: возраст  $\geq 65$  лет (48,6%), СД, требующий медикаментозной терапии (32,6%), ХБП (клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (15,5%), многососудистое заболевание коронарных артерий (72,4%), повторный ИМ (30,4%). Количество включенных пациентов — 181. Исходно пациенты получали терапию, сопоставимую с исходной терапией пациентов в исследовании PEGASUS-TIMI 54: статины — 97,8%, иАПФ или АРА — 79,0%. 85,1% пациентов до включения в исследование прошли ЧКВ. Медиана времени наблюдения — 18 мес. (от 12 до 20 мес.). Количество событий комбинированной первичной конечной точки эффективности и отдельных ее компонентов в исследовании было невелико. Комбинированная первичная конечная точка эффективности (сердечно сосудистая смерть, ИМ, ишемический инсульт/транзиторные ишемические атаки) к концу года наблюдения имела место у 4,97% пациентов, повторный новый ИМ — у 3,87%, инсульт/транзиторные ишемические атаки — у 1,1%. Примечательно, что первичная конечная точка безопасности, большие кровотечения по классификации TIMI, не имела места ни у одного из пациентов. Малые кровотечения зарегистрированы у 2,76% пациентов, констатируется такое же количество минимальных кровотечений. Таким образом, в исследовании реальной клинической практики с участием пациентов со стабильной ИБС и перенесенным ИМ в анамнезе низкие дозы тикагрелора при длительной двойной антитромбоцитарной терапии продемонстрировали

не только эффективность, но и безопасность — отсутствие серьезных кровотечений при последующем наблюдении.

ИБС в любом ее проявлении является потенциально жизнеугрожающим заболеванием. Длительная двойная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК 75-100 мг и тикагрелор 60 мг 2 раза/сут., у пациентов высокого и среднего риска ишемических событий со стабильным течением ИБС является перспективной и привлекательной в плане уменьшения долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза.

2020г расширил возможности лекарственной терапии пациентов на льготной основе, речь идет прежде всего о пациентах, перенесших острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения. Благодаря дополнительному финансированию со стороны государства, согласно Постановлению Правительства РФ № 1569 от 30.11.2019, пациенты, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, а также которым были выполнены коронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерные процедуры по поводу нарушений ритма сердца, теперь имеют возможность бесплатного лекарственного обеспечения целевыми препаратами перечня согласно Приказу МЗ РФ № 1 н от 09.01.2020 [14, 15]. Важно отметить, что в этот перечень входит тикагрелор в дозировке 60 мг № 30 — единственный дезагрегант, ингибитор  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов с показанием профилактики повторных ишемических событий у пациентов высокого ишемического риска, перенесших ИМ 1 год тому назад и более. Тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. в дополнение к АСК 75-100 мг при приеме стабильными пациентами высокого и среднего риска ишемических осложнений в течение 3 лет доказал эффективность и безопасность, снижая риск повторных событий, в т.ч. риск сердечно-сосудистой смерти. Тикагрелор 60 мг можно назначать независимо от того, какой дезагрегантный препарат получал пациент в течение 12 мес. после перенесенного ИМ. Каждому практикующему врачу, имеющему в своей практике пациентов с профилем высокого ишемического риска, важно иметь четкое представление о числе таких пациентов, формировать отдельные реестры и передавать информацию главному специалисту региона для контроля над ситуацией и актуализации проблемы, а также использовать возможность лечения этих пациентов за счёт программы льготного лекарственного обеспечения, повышая тем самым доступность и приверженность к терапии, улучшая прогноз!

**Отношения и деятельность:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25:4076. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Cardiology: national guide: edited by E.V. Shlyakhto. 2nd edition, revised and expanded. Moscow: GOETAR-media, 2015. 800 p. (In Russ.) Кардиология: национальное руководство: под редакцией Е.В. Шляхто. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГОЭТАР-медиа, 2015. 800 с. ISBN 978-5-9704-2845-0.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
- Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. Euro Intervention. 2016;12(10):1239-45. doi:10.4244/EIJY15M11\_07.
- Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. Lancet. 2018;392(10151):940-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)31858-0.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Bonaka MP, Bhatt DJ, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with prior myocardial infarction. The New England Journal of Medicine. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
- Rognoni A, Cavallino C, Lupi A, et al. Ticagrelor: Long-Term Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. Reviews on Recent Clinical Trials. 2016;11(4):280-3. doi:10.2174/1574887111666160729102848.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med. 2006;354:1706-17. doi:10.1056/NEJMoa060989.
- Connolly S, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391(10117):205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent. N Engl J Med. 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
- Bonaka MP, Bhatt DJ, 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. American Heart Journal. 2014;167(4):4437-444.e5. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.020.
- Cesaro A, Tagliatala V, Gragnano F, et al. Low-dose Ticagrelor in Patients With High Ischemic Risk and Prior Myocardial Infarction: a Multicenter Prospective Real-World Observational Study. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2020;76(2):173-80. doi:10.1097/FJC.0000000000000856.
- Appendix No. 11 to the state program of the Russian Federation "development of healthcare" (as amended by the decree of the Government of the Russian Federation of November 30, 2019 No. 1569. (In Russ.) Приложение № 11 к государственной программе Российской Федерации "Развитие здравоохранения" (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 30 ноября 2019 г. №1569. <http://ivo.garant.ru/#/document/73169732/paragraph/348/highlight/>
- Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 1N dated January 9, 2020 "On approval of the list of medicines for medical use to provide for one year on an outpatient basis for persons who have suffered acute cerebral circulation disorders, myocardial infarction, as well as who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2020 г. № 1н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний". <http://ivo.garant.ru/#/document/73462529/paragraph/1/highlight/>