

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ. ФАКТЫ И ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ

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

В обзорной статье представлены современные данные, касающиеся одного из ключевых вопросов современной кардиологии — продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Проведен анализ актуальных клинических рекомендаций, касающихся этого вопроса, освещены результаты недавних клинических исследований и проведенных мета-анализов. На основании результатов международных исследований постулируется необходимость тщательной оценки пользы и риска как пролонгирования, так и укорочения ДАТТ и представляются возможные показания для таких изменений сроков 12-месячной ДАТТ.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 75–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-75-83>

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия, продолжительность, ишемические события, кровотечения, аспирин, тиаенопиридины.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л.* — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кашталап В. В. — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olb61@mail.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ССС — сердечно-сосудистые события, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, BMS — стенты без лекарственного покрытия, DES — стенты с лекарственным покрытием.

Рукопись получена 18.11.2015

Рецензия получена 20.11.2015

Принята к публикации 27.11.2015

TIMELINE FOR THE DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY. FACTS AND SUGGESTIONS

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

The review article provides with recent data on the crucial cardiology problems — duration of double antiplatelet therapy (DAPT) in patients with different types of ischemic heart disease. The analysis is provided of actual clinical guidelines on this issue, the results of recent clinical trials are highlighted, as of meta-analyses. Based on the results of international trials, the necessity postulated of thorough assessment of risk and safety for either prolongation or shortening of DAPT, and some possible indications provided for these changes in 12-month DAPT.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 75–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-75-83>

Key words: double antiplatelet therapy, duration, ischemic events, bleedings, aspirin, tienopyridines.

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

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

В последние два десятилетия оптимальное использование антиагрегантов, в том числе с вопросами — кому, когда и как долго — является предметом оживленных дискуссий, поводом для проведения многочисленных исследований и последующих мета-анализов.

Показания для двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) определены у лиц высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относят пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) независимо от факта проведения и способа реваскуляризации, а также перенесших плановую чрескожную реваскуляризацию с имплантацией стента. У пациентов низкого риска, в том числе и при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний, такая комбинация не является оправданной в связи с тем, что потенциальные преимущества перекрываются риском геморрагических осложнений. Весьма наглядно этот факт был проде-

монстрирован при проведении *post-hoc* анализа исследования CHARISMA. Было доказано, что у пациентов с перенесенными ранее ИМ длительная ДАТТ (аспирин + клопидогрел) значительно (на 23%) снижает вероятность ишемических осложнений [1], что отсутствовало у пациентов только с наличием факторов сердечно-сосудистого риска.

Современные клинические рекомендации определяют целесообразные сроки проведения такой терапии (обобщенные данные представлены в таблице 1 [2, 3]).

Для стабильных пациентов, подвергшихся плановому стентированию коронарных артерий, такими сроками является 1 месяц после имплантации стента без лекарственного покрытия (BMS) и от 6 до 12 месяцев после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) [4]. Различия сроков ДАТТ у пациентов с BMS и DES обусловлено тем, что применение DES, значительно снизив проблему рестенозов, свой-

ственную BMS, актуализировало проблему развития тромбозов стентов, в том числе поздних — в течение 1 года и более после их имплантации [5]. И, хотя тромбозы стентов редки, они достаточно часто ассоциированы с развитием ИМ, в том числе смертельного [6]. Для пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) таким сроком является 1 год независимо от вида ОКС, факта проведения реваскуляризации, ее способа, а также вида использованного стента. Вариации сроков ДАТТ предполагаются только при выявлении у пациента высокого риска развития кровотечения, когда возможно их сокращение до 1 месяца при использовании BMS и до 6 месяцев — при использовании DES [4, 7].

Следует отметить основной пункт различий в рекомендациях американских и европейских экспертов — если европейским рекомендациям присущ некий демократизм в возможном сокращении этих сроков, то американские эксперты категоричны в необходимости такой терапии — минимум 12 месяцев у пациентов с ОКС независимо от использования стратегии, вида реваскуляризации и стента [3], такие же сроки определены и для стабильных пациентов после имплантации DES [8].

Основой для определения срока — 1 год для пациентов с ОКС — явились результаты крупного исследования CURE. Гипотеза этого исследования строилась на представлении о том, что высокий риск смертельного исхода у пациентов с перенесенным ИМ

сохраняется на протяжении 1 года [9]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CURE (12562 пациента) было первым крупным исследованием, в котором продемонстрированы преимущества ДАТТ (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) продолжительностью до 1 года перед монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) при ОКС без подъема сегмента ST — дополнительная эффективность по снижению риска сердечно-сосудистой смерти (на 2%) без статистически значимого увеличения частоты жизнеугрожающих геморрагических осложнений [10]. Последующее исследование CREDO (2116 пациентов) подтвердило эффективность такой стратегии и для пациентов с ОКС, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [11].

Основой дизайнов проведенных в дальнейшем исследований, оценивающих эффективность и безопасность новых антиагрегантов — тикагрелора и прасугрела, явилось использование периода ДАТТ — 1 год. При этом средний срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев в исследовании PLATO и 15 месяцев — в исследовании TRITON-TIMI 38 [12, 13].

Эти рекомендации были перенесены и на пациентов с elective ЧКВ на основе мнения экспертов и наблюдательных исследований, свидетельствующих о необходимости такой терапии на период длительной эндотелизации стента [4].

Таблица 1

Рекомендации по длительности ДАТТ после стентирования (Аспирин + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) [2, 3]

Группы пациентов	Американские клинические руководства	Руководства Европейского кардиологического общества
Стентирование (BMS или DES) при ОКС	По меньшей мере, 12 месяцев (I B). Более продолжительная терапия может обсуждаться у пациентов с DES (II b C). Аспирин неопределенно долго (81-325 мг) (I A).	До 12 месяцев (IA). При ОКС и стентировании BMS у пациентов с высоким риском кровотечений можно уменьшить длительность ДАТТ до 1 месяца (I C). При ОКС и стентировании DES у пациентов с высоким риском кровотечений можно уменьшить длительность ДАТТ до 6 месяцев (II b B). Аспирин неопределенно долго (75-100 мг) (I A).
Стентирование BMS без ОКС	По меньшей мере 1 месяц (минимум до 2 недель при повышенном риске кровотечений, в идеальном варианте — до 12 месяцев) (I B). Клопидогрел 75 мг/сут. Аспирин неопределенно долго (81-325 мг) (I A).	По меньшей мере 1 месяц (I A). Аспирин пожизненно (75-100 мг) (I A).
Стентирование DES без ОКС	По меньшей мере 12 месяцев (I B) у пациентов без высокого риска кровотечений. Клопидогрел 75 мг/сут. Аспирин неопределенно долго (81-325 мг) (I A).	6 месяцев (I B) с DES “нового поколения”. Укорочение ДАТТ менее 6 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечений (II b A). Аспирин пожизненно (75-100 мг) (I A).
Вторичная профилактика	Может обсуждаться (II b B).	Показана у отдельных категорий пациентов с высоким риском ишемических событий.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, BMS — стенты без лекарственного покрытия, DES — стенты с лекарственным покрытием, мг — миллиграммы.

Многочисленные исследования, доказавшие эффективность ДАТТ в отношении снижения вероятности ишемических событий, констатировали важную проблему — повышение частоты развития кровотечений. И, хотя проведенные исследования не показали увеличения риска жизнеугрожающих кровотечений, риск больших кровотечений был явно повышен. При этом “новые” дезагреганты показывают большее увеличение риска кровотечений на фоне ДАТТ по сравнению с клопидогрелом. Так, в исследовании PLATO в группе тикагрелора было выявлено повышение риска больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием, по сравнению с группой клопидогрела (4,8% и 3,8%, соответственно, $p=0,0139$), однако без существенных различий частоты жизнеугрожающих кровотечений [14].

В связи с этим главной тенденцией последнего десятилетия явился поиск аргументов в отношении возможного сокращения сроков ДАТТ — с целью повышения ее безопасности. Однако для какой категории оказалась возможной стратегия сокращения сроков ДАТТ?

Отвечая на этот вопрос, необходимо вспомнить “классическое” с этих позиций исследование PRODIGY [15]. Главная гипотеза этого исследования состояла в оценке эффективности (снижения частоты сердечно-сосудистых событий, включая рестенозы стентов) и безопасности (уменьшение кровотечений) двух стратегий ДАТТ — в течение 6 и 24 месяцев. В исследование были включены 1970 пациентов, которым имплантированы стенты (BMS и DES). Результатом этого исследования была констатация факта отсутствия различий по частоте ишемических событий на фоне пролонгированной (24 месяца — 10,1%) и укороченной (6 месяцев — 10%) ДАТТ, при этом выявлено значимое увеличение частоты геморагических исходов в группе пролонгированной ДАТТ (7,4%), по сравнению с группой укороченного курса ДАТТ (3,5%, $p<0,001$).

Другое исследование, являющееся аргументом для сокращения — EXCELLENT [16], показало, что уменьшение сроков ДАТТ с 12 до 6 месяцев не приводит к значимому увеличению частоты ишемических событий (1,9% в группе 12 месяцев и 2,4% — в группе 6 месяцев ДАТТ). Следует отметить, однако, что в данном клиническом исследовании применялись только DES. При этом по частоте развития кровотечений различий между группами также не было выявлено.

Насколько аргументированы такие выводы в отношении всех категорий пациентов, нуждающихся в продленной ДАТТ? Ответ на этот вопрос — результаты мета-анализа Giustino G, et al. (2015). В этот анализ включены 10 рандомизированных исследований (32 135 пациентов с имплантированными DES), завершившихся в 2012-2014 гг, оценивающих эффективность и безопасность “укороченной”

и продленной ДАТТ [17]. Частота использования DES 2-го поколения составила от 30 (DES-LATE) до 100% (ITALIC, SECURITY, OPTIMIZE). Длительность короткого курса ДАТТ — от 3 до 12 месяцев, продленного — от 12 до 36 месяцев.

Действительно, риск развития ИМ и тромбоза стента при анализе исследований, сравнивающих очень короткую ДАТТ (3-6 месяцев) с 12 месяцами лечения, не показал различий по показателям эффективности. Однако при присоединении к этому анализу исследований, сравнивающих 12 месяцев (как вариант короткого периода ДАТТ) и продленное лечение (до 30 месяцев), отмечались явные преимущества продленного лечения. Так, ОР развития тромбоза стента (1,71, 95% ДИ 1,26-2,21; $p=0,001$), ИМ (1,39, 95% ДИ 1,20-1,62; $p<0,001$) был выше при использовании короткого периода ДАТТ. Закономерно укорочение ДАТТ ассоциировано и с уменьшением вероятности развития клинически значимых кровотечений (ОР=0,63, 95% ДИ 0,52-0,75; $p<0,0001$).

Принципиально различались результаты данного мета-анализа при проведении анализа подгрупп пациентов с имплантацией стентов 1-го и 2-го поколений. Длительная ДАТТ имела серьезные аргументы для профилактики тромбозов стентов и ИМ у пациентов с DES 1-го поколения (ОР=3,94, 95% ДИ 2,20-7,05; $p=0,008$), в то время как для DES 2-го поколения эти различия нивелировались (ОР=1,54, 95% ДИ 0,96-2,47; $p=0,21$).

Однако наиболее важная гетерогенность таких исследований проявилась в целевой популяции пациентов. Доля пациентов с перенесенным ранее ИМ составляла от 24% (ITALIC) до 75% (PRODIGY). Таким образом, объединенные в мета-анализ исследования были проведены как на стабильных пациентах, имеющих относительно низкий риск, польза от использования агрессивной антиагрегантной терапии у которых сомнительна, так и на пациентах очень высокого риска, в том числе после перенесенного ИМ, которые должны получить наибольшую выгоду от такой терапии. Вместе с тем, анализа эффективности и безопасности сокращения ДАТТ у пациентов с имплантацией стентов в зависимости от наличия и отсутствия ИМ в рамках этого мета-анализа проведено не было.

Итак, до сих пор вопрос целесообразности сокращения сроков ДАТТ, особенно у пациентов после перенесенного ОКС — это предмет дебатов. Большинство исследований, оценивающих эффективность и безопасность сокращения сроков ДАТТ, проведены на смешанной популяции пациентов с использованием разнообразия стентов, сроков продолжительности ДАТТ, вида антиагрегантных препаратов. Важно подчеркнуть и отсутствие в анализируемых исследованиях такой важной “конечной точки”, как тромбоз стента. По-видимому, приведенная выше

гетерогенность исследований — главная причина отсутствия различий в эффективности кратковременной и длительной ДАТТ терапии [18].

Таким образом, сокращение сроков ДАТТ с определенными оговорками возможно только для стабильных пациентов при использовании BMS и DES 2-го поколения. С определенными ограничениями стоит принять аргумент в пользу сокращения сроков ДАТТ у пациентов с ОКС — только при аргументированной высокой вероятности развития кровотечений.

В последние годы активно обсуждается, наоборот, целесообразность продления сроков ДАТТ на период более 1 года, что является наиболее актуальным для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе и после перенесенного ИМ. Аргументом в пользу такой точки зрения являются данные о том, что высокая вероятность развития повторного ИМ не заканчивается промежутком 1 года после перенесенного эпизода ОКС. Примерно 40% повторных ИМ возникают в период через 2-5 лет после первого [19].

Целесообразность подходов к агрессивному лечению такого рода пациентов наиболее демонстративно освещают результаты регистра APOLLO, объединившего популяцию более 150 тысяч пациентов, выписанных из стационаров 4 стран — США, Великобритании, Швеции и Франции после перенесенного ИМ [20]. Основная цель регистра — оценка сердечно-сосудистого риска пациентов в течение длительного (36 месяцев) наблюдения после ИМ. Доказано, что в течение первого года после перенесенного ИМ кумулятивная частота развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составляет 18,3%. Однако у выживших в течение 1 года пациентов риск развития сердечно-сосудистых событий в течение второго и третьего годов оставался также крайне высоким: для пациентов Швеции — 26,9% (95% ДИ 26,5-27,2), Великобритании — 24,1% (22,7-25,5), Франции — 17,9 (16,0-19,8)%, США — 36,2 (35,7-36,6)%. Данные этого регистра акцентировали внимание на возрастном аспекте оценки сердечно-сосудистого риска. Так, наивысшие показатели развития сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет после перенесенного ИМ были у пациентов пожилого возраста. Именно этим обстоятельством, по-видимому, можно объяснить и более высокую частоту развития ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов США (средний возраст — 79 лет, во Франции — 66 лет). Значимость для развития неблагоприятных исходов постинфарктного периода таких факторов риска, как возраст, перенесенные ИМ, инсульты, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, мужской пол, заболевания периферических артерий, предшествующие госпитализации по поводу кровотечений, наличие коморбидной патологии (сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких), одинаково важна для пациентов всех стран,

и влияние этих факторов не ослабевает с течением времени.

В недавно опубликованном анализе большого шведского регистра, представившего результаты наблюдения за 108315 пациентами с ИМ, показано, что пациент через год после ИМ сохраняет высокий риск повторного события, особенно при наличии дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска [19]. В качестве таких факторов выступают возраст, перенесенные ранее ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, непроведение реваскуляризации по поводу индексного события. По-видимому, пациенты с максимально высоким сердечно-сосудистым риском должны и максимально выигрывать от агрессивного подхода ко вторичной профилактике, польза которого доказана многочисленными рандомизированными исследованиями [21, 22], а усиление или продление ДАТТ может рассматриваться в качестве одного из вариантов такого агрессивного лечения. Долгие годы отсутствие доказательств необходимости приема ДАТТ более года приводило к тому, что у половины пациентов ДАТТ терапия заканчивалась после 1 года лечения. Однако закончившийся в последние годы ряд исследований ставит под вопрос целесообразность прекращения такой терапии у определенной категории пациентов.

Одно из первых исследований, показавших пользу продленной ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, явилось цитируемое ранее исследование CHARISMA [1]. Однако основополагающими для продвижения концепции о возможности и целесообразности продления ДАТТ явились результаты исследования Dual Antiplatelet Therapy Study (DAPT) [23]. В исследование был включен 9961 пациент с ДАТТ по поводу имплантации стента в коронарные артерии. В исследование вошли только те пациенты, у которых не было ишемических событий и значительных кровотечений на протяжении первых 12 месяцев открытой ДАТТ (АСК + тииенопирин) после ЧКВ. После 12-месяцев ДАТТ пациенты были рандомизированы в 2 группы: принимающие в течение последующих 18 месяцев ДАТТ и группу плацебо (АСК). Первичной конечной точкой эффективности явились тромбоз стента, смерть, ИМ и инсульт в течение 12-30 месяцев наблюдения. Первичной конечной точкой безопасности было развитие умеренных или больших кровотечений; 9961 больной продолжил наблюдение в течение 12-30 месяцев. Пациенты, включенные в это исследование, были достаточно гетерогенны: 30% — с ОКС, большая часть которых представлена ИМ с подъемом ST. В качестве ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов были использованы как клопидогрел (65%), так и прасугрел (35%), не было ограничений и по виду имплантированных стентов (применялись 4 вида стентов с лекарственным покрытием). Исследование выполнено в боль-

шей степени на пациентах из Северной Америки (89%). Анализ эффективности позволил прийти к выводу о том, что продление ДАТТ более 1 года эффективно в отношении снижения количества ишемических событий. Так, в группе продленной ДАТТ частота тромбозов стентов снизилась на 71% по сравнению с группой АСК и составила 0,4% (в группе АСК — 1,4%, $p < 0,001$), а все сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события — на 53% (в группе пролонгированной ДАТТ — 4,3%, а в группе АСК — 5,9%, $p < 0,001$). В группе пролонгированной двойной терапии отмечено достоверное снижение риска развития ИМ (4,1% в группе АСК и 2,1% — в группе пролонгированной ДАТТ, $p < 0,001$), причем 55% данного снижения было достигнуто за счет ИМ, не связанного с тромбозом стента. Кроме того, в подисследовании DAPT были оценены эффекты продленной ДАТТ у пациентов с наличием и отсутствием ИМ как повода к реваскуляризации [24]. Выяснилось, что продленная ДАТТ в период до 30 месяцев позволила снизить частоту развития тромбоза стента с 1,9% (группа только АСК) до 0,5% у пациентов с ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), что было подтверждено и в группе пациентов с плановой ЧКВ, где частота тромбозов стентов составила 0,4%, а в группе АСК — 1,1% ($p < 0,001$), соответственно. Длительная ДАТТ была также эффективна в двух анализируемых подгруппах пациентов и в отношении снижения риска комбинированной конечной точки эффективности (МАССЕ): у пациентов с ИМ — 6,8% в группе АСК и 3,9% — в группе пролонгированной ДАТТ ($p < 0,001$); у пациентов без ИМ частота развития МАССЕ составила 5,3% в группе АСК и 4,4% — в группе пролонгированной ДАТТ, соответственно, ($p = 0,08$). Таким образом, длительная ДАТТ снизила риск развития ишемических событий и тромбоза стента как у пациентов с ИМ, так и с плановыми ЧКВ. Величина такого эффекта была больше у пациентов с ИМ. Однако и пациенты с элективной ЧКВ, оказывается, могут выигрывать от длительной ДАТТ.

Исследование DAPT акцентировало внимание на важной проблеме — при длительном использовании ДАТТ степень снижения ишемических событий, не ассоциированных со стентом, — важный фактор соотношения риск/преимущество. Этот факт был подтвержден в ряде других исследований [1, 11, 25] и может быть использован в качестве аргумента для девиза “лечить пациента, а не стент”.

С другой стороны, в отношении первичной конечной точки безопасности в исследовании DAPT — умеренных и массивных кровотечениях — в группе пролонгированного приема тиаенопиридинов частота развития их была закономерно выше. Сильные и средние кровотечения развились соответственно в 2,5% в группе пролонгированной двойной терапии и в 1,6% случаев в группе АСК ($p = 0,001$).

Целесообразность использования длительной ДАТТ показана и с использованием другого нового антиагреганта — тикагрелора. PEGASUS-TIMI 54 (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) — первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее эффекты долгосрочной ДАТТ в популяции пациентов после перенесенного ранее ИМ, основанной на использовании низких доз ацетилсалициловой кислоты (до 100 мг в сутки) и тикагрелора в различных дозировках [26].

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 было включено 21162 пациента с перенесенным ранее (от 1 до 3 лет) ИМ. Медиана времени от перенесенного ИМ до включения в исследование составила 1,7 лет, у половины (56,3%) пациентов ранее был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST. У 83% пациентов в анамнезе были ЧКВ, и 59,4% имели многососудистое поражение коронарного русла. У трети (28%) пациентов был диагностирован сахарный диабет. Большинство (99,9%) пациентов до включения в исследование принимали аспирин, 97,3% — в дозе от 75 до 100 мг в сутки, статины (92,2-93,2%), бета-адреноблокаторы (82,2-82,4%) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II (79,9-80,9%). Таким образом, категория пациентов, включенных в исследование, характеризовалась максимально высоким риском ишемических событий и высокой комплаентностью в отношении терапии в постинфарктном периоде. Наблюдение за пациентами длилось в среднем 33 месяца.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 показано, что по сравнению с плацебо (группой, использующей только аспирин) применение тикагрелора в дозе 60 мг или 90 мг 2 раза в сутки ассоциируется с абсолютным преимуществом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий: приводит к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт. Так, в течение 3 лет первичная конечная точка, оценивающая эффективность пролонгированной ДАТТ, развилась только у 7,85% в группе пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки, у 7,77% — в группе принимавших тикагрелор в дозе 60 мг в сутки и 9,04% — в группе плацебо (ОР тикагрелор 90 мг vs плацебо 0,85; 95% ДИ 0,75-0,96; $p = 0,008$; ОР тикагрелор 60 мг vs плацебо 0,84; 95% ДИ 0,77-0,96; $p = 0,004$). Кроме того, применение тикагрелора в дозе как 90, так и 60 мг в сутки было более эффективно в снижении смертности от ИБС, ИМ или инсульта. Применение дозы тикагрелора 60 мг в сутки на 25% снижало, по сравнению с плацебо, риск развития любого инсульта (ОР=0,75; 95% ДИ 0,57-0,98; $p = 0,03$).

Частота развития первичной конечной точки без-опасности, включающей большие кровотечения по классификации ТИМІ, оказалась выше у пациен-тов, принимавших тикагрелор, по сравнению с пла-цебо. Так, в течение 3-летнего периода она была зарегистрирована у 2,6% пациентов, принимавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, у 2,3% — 60 мг в сутки и только у 1,06% — в группе плацебо. Закономерно на фоне комбинированной терапии отмечено увели-чение частоты больших кровотечений согласно опре-делению ТИМІ, по сравнению с плацебо, однако частота внутривенных кровоизлияний или леталь-ных кровотечений была небольшая (менее 1% за 3 года) и не различалась во всех терапевтических груп-пах. Тикагрелор в дозировке 90 мг 2 раза в сутки значи-тельно учащал кровотечения, в том числе крупные по классификации ТИМІ, требующие гемотрансфу-зий и прекращения лечения дезагрегантами. С пози-ции соотношения эффективности и безопасности доза тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки оказалась опти-мальной.

Важным аргументом в пользу продленной ДАТТ у пациентов после ИМ явились данные Udell JA, et al. (2015), представивших мета-анализ рандомизирован-ных исследований, включивший 33435 пациентов, средний срок наблюдения составил 31 месяц [27]. Критерий включения исследований в анализ — паци-енты с перенесенным более чем 1 год назад ОКС (93% с ИМ) и наличием дополнительных факторов серд-ечно-сосудистого риска — пожилого возраста, сахарного диабета, мультифокального атеросклероза. При этом критериями исключения из исследований явились факторы, повышающие риск развития кро-вотечений: исключали пациентов с приемом антико-агулянтов, пациентов со стабильной ИБС и недавним элективным ЧКВ. У малого количества пациентов в анамнезе были инсульт или ТИА, 84% пациентов ранее перенесли ЧКВ. Таким образом, результаты мета-анализа в первую очередь распространяются на пациентов с анамнезом ИМ, успешно перенесших лечение в течение 12 месяцев ДАТТ без значительных кровотечений и сохранения его риска. Сравнивали эффективность и безопасность двух стратегий — монотерапии АСК и ДАТТ, основанной на приеме аспирина + любого антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Одно из исследований включало только пациентов с перенесенным более 1 год назад ИМ (PEGASUS-TIMI 54), в других в анализ включались данные по подгруппам пациентов с ИМ. В качестве второго антиагреганта в состав ДАТТ были включены все 3 известных препарата: клопидогрел (DES-LATE, CHARISMA MI, PRODIGY, ARCTIC-Interruption, DAPT), тикагрелор (PEGASUS-TIMI 54) и прасугрел (ARCTIC-Interruption, DAPT).

Определено, что продление ДАТТ снижает риск больших сердечно-сосудистых событий по сравне-

нию с приемом одного аспирина (6,4% vs. 7,5%; ОР=0,78; ДИ 0,67-0,90; p=0,001) и сердечно-сосудис-той смертности (2,3% vs. 2,6%; ОР=0,85; ДИ 0,74-0,98; p=0,03). При этом повышение некардиальной смертности в группе пролонгированной ДАТТ не происходило (ОР=1,03; 0,76). Продление сроков приема ДАТТ также позволило снизить частоту повторных ИМ (ОР=0,70; ДИ 0,55-0,88; p=0,003), инсультов (ОР=0,81; ДИ 0,68-0,97; p=0,02) и тромбозов стентов (ОР=0,50; ДИ 0,28-0,89; p=0,02). В группе продленной ДАТТ значимо повышался риск больших кровотечений (1,85% в группе пролонгированной ДАТТ vs. 1,09% в группе аспирина, ОР=1,73; ДИ 1,19-2,50; p=0,004), однако без значимого повышения частоты фатальных кровотечений (0,14% vs. 0,17; ОР=0,91; ДИ 0,53-1,58; p=0,75). Не было различий в снижении риска развития комбинированной конеч-ной точки (ККТ) в выбранных исследованиях (иссле-дование не были гетерогенны). Преимущество ДАТТ не зависело от того, включались или не включались в исследования пациенты с ЧКВ. Таким образом, на большом количестве наблюдений у пациентов с анамнезом перенесенного ИМ, независимо от факта проведенного ЧКВ, были получены доказательства преимущества длительной ДАТТ, что позволяет рас-ценивать этот факт не только как “профилактику тромбоза стента”.

Длительная ДАТТ у пациентов с анамнезом пере-несенного ИМ, отличающихся большей активацией тромбоцитов [28] и неспецифической воспалитель-ной реакцией [29, 30], чем у стабильных пациентов, имеет больше аргументов, снижая вероятность ише-мических событий не только в коронарном бассейне. Так, результаты мета-анализа подчеркнули интерес-ный факт — продленная ДАТТ у пациентов с ИМ в анамнезе снижает вероятность развития ишемиче-ского инсульта на 19% (ОР=0,81; 95% ДИ 0,68-0,97; p=0,02).

Каким образом приведенные выше исследования последних лет повлияли на позицию продленной ДАТТ в рекомендациях 2015г?

На Европейском конгрессе кардиологов 2015г были озвучены обновленные рекомендации по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Возмож-ность и целесообразность продления ДАТТ более 1 года или укорочения сроков ДАТТ у таких пациентов пред-ставлена следующей фразой рекомендаций “...двойная дезагрегантная терапия может укорачиваться (до 3-6 месяцев у пациентов при имплантации стентов с лекар-ственным покрытием и высоким риском кровотечений (II b, A)) или продляться (например, до 30 месяцев (II b, A)) у отдельных пациентов, если это требуется” [31]. Что же явилось основанием к столь осторожному пред-ставлению позиции продленной ДАТТ? Безусловно, показатели безопасности, прежде всего — кровоте-чения. Ведь всякое усиление или продление антиагрегант-

ной терапии ассоциированы с увеличением риска развития кровотечений. Однако следует помнить, что, несмотря на высокий вред кровотечений, в том числе на фоне агрессивной антитромботической терапии, их развитие несопоставимо с вредом для здоровья, ассоциированным с ишемическими событиями. Последствия кровотечения обычно являются потенциально обратимыми (если не развивается тяжелая постгеморрагическая анемия с гипоксией жизненно важных органов). Существуют доказанные возможности снижения риска развития кровотечений на фоне ДАТТ. Учитывая, что большинство из них являются желудочно-кишечными, следует отдать предпочтение использованию минимально эффективных низких доз АСК. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большинство пациентов принимали именно малые дозы АСК — 75-100 мг в сутки. И с позиции безопасности весьма привлекательно выглядит возможность использования и меньших доз ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, что также продемонстрировано в исследовании PEGASUS-TIMI 54 — применение дозы 60 мг 2 раза в сутки тикагрелора вместо используемого в настоящее время 90 мг. Другим способом профилактики кровотечений является и добавление к лечению ингибиторов протонного насоса. Кроме того, для снижения риска развития геморрагического инсульта на фоне ДАТТ необходимо и тщательно контролировать артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией.

Несмотря на общность факторов риска развития ишемических событий и кровотечений, по мнению Matteau A, et al. (2015) только у 10% пациентов имеются критерии высокого риска развития кровотечений, в то время как маркеры высокого риска повторных ишемических событий имеют место у 90% пациентов, подвергшихся имплантации DES [32]. Данный факт позволяет утверждать, что популяция пациентов, имеющих сочетание высокого риска ишемических событий и умеренного или низкого риска кровотечений, велика.

Еще одним поводом для взвешенного отношения к необходимости широкого использования продленной ДАТТ с целью профилактики ишемических событий являются данные о влиянии такой терапии на показатели общей смертности. В исследовании DAPT длительное лечение АСК в сочетании с тиаенопиридином неожиданно повысило на 36% показатели общей смертности. Причем увеличение показателей общей смертности не было связано с кровотечениями. Использование ДАТТ было ассоциировано с увеличением вероятности развития смерти, связанной со злокачественным новообразованием. Сходные результаты были получены и в исследовании SPS3, оценивающим эффекты ДАТТ у пациентов с лакунарными инсультами [33]. В этом испытании было показано, что применение ДАТТ (АСК + клопидогрель) у 3020 пациентов с перенесенными ОНМК не снизило риск развития повторного ОНМК, однако

повысило показатели общей смертности, связанные не только с повышением вероятности развития кровотечений, но и по другим некардиальным причинам. Вместе с тем в ряде других крупных рандомизированных исследований у пациентов с ИБС не выявлено изменений показателей смертности на фоне пролонгированной ДАТТ [27].

Примером является и мета-анализ Elmaeish S, et al. [34], включивший 14 рандомизированных клинических исследований (69644 пациента). Большинство включенных исследований связано с пациентами с ИБС, подвергнутых ЧКВ, в том числе по поводу ОКС, одно исследование включало пациентов с лакунарными инсультами. Продолжительность ДАТТ составила от 6 до 43 (в среднем 24) месяцев, вторым препаратом во всех исследованиях явился тиаенопиридин (в большинстве — клопидогрель). Не было выявлено связи между длительностью ДАТТ и показателями как общей, так и сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности. Причем результаты этого мета-анализа не изменились как с включением, так и с исключением исследования DAPT. Возможные причины повышения вероятности несердечно-сосудистой смертности в исследованиях с длительной ДАТТ активно обсуждаются. Многие эксперты склонны расценивать эту находку как вариант статистической ошибки в исследованиях с небольшим количеством наблюдений, не нацеленных на оценку показателей общей смертности и ее структуры. Еще одним объяснением этого факта является мнение о том, что ДАТТ может выступать в качестве стресс-фактора, провоцирующего недиагностированные на момент скрининга злокачественные новообразования, которые в ходе лечения проявляются кровотечениями. Однако в ряде исследований — как DAPT, так и PEGASUS-TIMI 54, не было указаний на преимущественную локализацию опухолевого процесса в желудочно-кишечном тракте как источника кровотечений. Наконец, есть мнение и о том, что на фоне применения агрессивной вторичной профилактики ишемических событий меняется структура общей смертности, а снижение показателей сердечно-сосудистой смертности ассоциировано с повышением доли смертей, приходящихся на вторую по значимости патологию — злокачественные новообразования [35].

Результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 актуализируют проблему оценки соотношения рисков ишемических и геморрагических событий при выборе схем агрессивной антитромботической профилактики. Необходимо выделять категорию пациентов с одной стороны, имеющих высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий. К таким пациентам, безусловно, должны быть отнесены пациенты с перенесенным ранее ишемическим событием, с проявлениями мультифокального атеросклероза и многососудистого поражения

коронарного русла, а также сахарный диабет и почечную дисфункцию. С другой стороны, у таких пациентов не должен быть высоким риск развития кровотечений, в том числе наличие в анамнезе перенесенных кровотечений и потребности в длительном приеме антикоагулянтов. Возможно, более жесткий отбор пациентов с риском геморрагических событий позволит максимально их минимизировать при проведении ДАТТ. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 в качестве критерия исключения для ограничения развития кровотечений были указаны наличие геморрагического диатеза, любого по времени эпизода интракраниального кровотечения, наличие опухоли центральной нервной системы, аневризм и мальформаций сосудов головного мозга, интракраниальных или спинальных операций в течение последних пяти лет. Приведенные критерии исключения свели до минимума развитие таких фатальных осложнений ДАТТ, как интракраниальные кровоизлияния. В то же время в качестве критерия исключения с позиции профилактики гастроинтестинальных кровотечений было указано только на наличие в течение последних 6 месяцев кровотечения из желудочно-кишечного тракта или проведение больших хирургических вмешательств в течение последних 30 дней.

Таким образом, любая стратегия, направленная на усиление или продление антиагрегантных эффектов лекарственных препаратов, закономерно будет сопровождаться повышением риска развития кровотечений. Искусство врача заключается в том, чтобы, сохранив профилактические эффекты, не повысить вероятность кровотечений. Основной подход, обеспечивающий это равновесие, — тщательная оценка пациента как на этапе принятия решения о необходимости такой терапии, так и в процессе его лечения, мониторируя показатели, характеризующие вероятность развития кровотечения.

Важность результатов этого исследования для России велика. С одной стороны, в России наиболее высок риск развития неблагоприятных сосудистых событий [36], с другой — низкая приверженность к терапии на протяжении даже одного года. По данным регистра РЕКОРД уже через 6 месяцев после перенесенного ОКС только 82% пациентов сохраняют прием ДАТТ [37]. Результаты исследования Толпыгиной С. Н. и др. (2013г) свидетельствуют о том, что в течение 12 месяцев принимали ДАТТ только 38% пациентов, нуждавшихся в ней [38]. В связи с этим появление исследований, демонстрирующих важность длительной агрессивной вторичной профилактики ишемических событий и смерти, ставит как перед врачами, так и перед пациентами, проблему повышения приверженности к выполнению рекомендаций как инструмента снижения высоких показателей смертности жителей России.

Исследования DAPT и PEGASUS-TIMI 54 оставили для обсуждения много вопросов, в том числе

таких, как возможность минимизации риска развития кровотечений на фоне длительной ДАТТ, кроме тщательного отбора пациентов перед принятием решения о ее необходимости. С позиции этого актуален выбор оптимальных инструментов (шкал) для оценки вероятности развития геморрагических осложнений у стабильных пациентов, поскольку в настоящее время для данной категории пациентов с ИБС такие шкалы отсутствуют [39]. В последние годы появление исследований, оценивающих возможные вариации доз ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, используемых в составе длительной ДАТТ, — определенный шаг к персонализированной вторичной профилактике и управлению риском ишемических и геморрагических событий [26, 40, 41].

Кроме того, одним из вариантов длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском как ишемических, так и геморрагических событий может быть рассмотрена возможность использования монотерапии ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, что в настоящее время изучается в ходе исследования GLOBAL LEADERS trial (NCT01813435) [42]. До сих пор актуален и поиск маркеров, обеспечивающих оптимальную персонализированную стратегию дозирования препаратов, входящих в состав ДАТТ. Вместе с тем проведенные исследования, оценивающие реактивность тромбоцитов и генетические маркеры, определяющие варибельность ответа на антиагреганты, не позволили обосновать возможность использования этих тестов в рутинной практике [43, 44]. До сих пор нет понимания того, какова оптимальная длительность ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: один год (как в исследовании CURE, PLATO), 30 месяцев (DAPT) или 48 месяцев (PEGASUS-TIMI 54). Вряд ли стоит надеяться на результаты исследований и регистров, оценивающих плюсы и минусы сверхдлительной терапии, тем более, что ни один из них не оценивает вариант пожизненного лечения [45].

Однако, учитывая приведенный выше факт о том, что риск развития последующих ишемических событий у пациентов, ранее перенесших ИМ, в течение 3 лет продолжает расти, по-видимому, наиболее разумным является пожизненное лечение пациентов крайне высокого ишемического риска малыми дозами АСК и другим антитромботическим препаратом на фоне постоянного мониторинга показателей, обеспечивающих безопасность лечения. Безусловно, вопрос о необходимости длительной ДАТТ и сроках ее проведения должен решаться индивидуально. В перспективе у каждого пациента, перенесшего сердечно-сосудистое событие, следует оценивать необходимость пролонгирования ДАТТ и подбирать длительность приема последней, исходя из наличия объективных факторов, способствующих развитию ишемических событий, и риска кровотечений.

Литература

- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 47: 1982-8.
- Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J — Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015; 1: 198-204.
- Montalescot G, Brieger D, Dalby A, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(7): 832-47.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014. European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
- Cutlip DE, Kereiakes DJ, Mauri L, et al. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol Interv* 2015; 8: 404-10.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Eng J Med* 2007; 356: 1020-9.
- 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (24): e139-228.
- 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124: 574-651.
- The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966-72.
- Steinhußl SR, Berger PB, Mann JT^{3rd}, et al. For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
- 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.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999-1010.
- Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *European Heart Journal* 2014; 35: 2083-93.
- Campo G, Tebaldi M, Vranckx P, et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 506-12.
- Gwon HC, Hahn J, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012; 125: 505-13.
- Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(13): 1298-310.
- Price MJ. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Am Coll Cardiol* 2015; 65(13): 1311-3.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
- Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalov VV The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics* 2015; 6(2): 12-9. Russian (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).
- Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690-5.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1495-504.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-66.
- Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC* 2015; 65(20): 2211-21.
- 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.
- 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* 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Ubell JA, Bonaca MC, Collet JP, et al. Long-term antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal* 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
- Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-23.
- Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE, Fernandez M, et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012; 98: 1153-9.
- Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalov VV, et al. Prognostic value of different inflammatory markers in STEMI. *Kardiologia* 2011; 3: 24-30. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др.) Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2011; 3: 24-30).
- 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015. European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Matteau A, Yeh RW, Camenzind E, et al. Balancing Long-Term Risks of Ischemic and Bleeding Complications After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents *Am J Cardiol*. 2015; 116(5): 686-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.036. Epub 2015 Jun 3.
- The SPS3 Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817-25.
- Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 385: 792-8.
- Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, et al. Trends in Cause of Death after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2014; 129: 1286-94.
- Boytsov SA Prevention of noncommunicable diseases in the country: from what to do to how to do. *Preventive Medicine* 2012; 2: 3-10. Russian (Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от "что делать" к "как делать". *Профилактическая медицина* 2012; 2: 3-10).
- Erikkh AD. Dual antiplatelet therapy: needs for compliance to therapy and possibilities its increase. *Atherothrombosis* 2014; 2: 25-33. Russian (Эрлих А.Д. Двойная антиагрегантная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения. *Атеротромбоз* 2014; 2: 25-33).
- Толпыгина SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOS IBS register (part 2). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9(5): 494-9. Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(5): 494-9).
- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Garcia-Acuna JM, et al. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol* 2014; 6(11): 1140-48.
- Garrat KN, Weaver WD, Jenkins RG, et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation* 2015; 131: 62-73.
- Cayla G, Guisset T, Silvan J, et al. Platelet function monitoring in elderly patients on prasugrel after stenting for an acute coronary syndromes design of the randomized antarctic study. *Am Heart J* 2014; 168: 674-81.
- Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J — Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015; 1: 198-204.
- Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2159-64.
- Collet JP, Cuisset T, Range G et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100-9.
- Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(11): 1273-85. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.018.