

ПРОБЛЕМА ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.К. Трушникова¹, А.М. Намитоков¹, В.И. Фетисова^{2*}, Е.Д. Космачева¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар,

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар

THE PROBLEM OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY. OVERVIEW OF CLINICAL TRIALS

E.K. Trushnikova¹, A.M. Namitokov¹, V.I. Fetisova^{2*}, E.D. Kosmacheva¹

¹Prof. S.V. Ochapovsky Research Institute—Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia,

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

E-mail: valmel93@yandex.ru

Аннотация

На сегодняшний день прасугрел и тикагрелор, первоначально названные как «новые блокаторы P2Y12», по сравнению с клопидогрелем оказывают более выраженное ингибирующее действие на активацию тромбоцитов и связаны с более низким риском развития коронарных тромботических событий в сочетании с аспирином после острого коронарного синдрома. Но в реальной клинической практике сложным остается вопрос дэскалационной терапии, что может быть причиной недостаточного гипоагрегационного эффекта, клинически проявляющегося тромботическими событиями. В свою очередь, эскалационная терапия может быть причиной частых геморрагических осложнений.

Мы представляем обзор российской и зарубежной медицинской литературы, который позволит прояснить основные аспекты в смене антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия, прасугрел, тикагрелор, клопидогрел, эскалация и дэскалация.

Abstract

To date, prasugrel and ticagrelor, originally called “new P2Y12 blockers,” have a more pronounced inhibitory effect on platelet activation compared to clopidogrel and are associated with a lower risk of developing coronary thrombotic events when used in combination with aspirin after acute coronary syndrome. However, in real clinical practice, the issue of de-escalation therapy remains challenging, which may be the reason for an insufficient hypoaggregation effect, which is clinically manifested by thrombotic events. In turn, escalation therapy can cause frequent hemorrhagic complications.

We provide an overview of Russian and foreign medical literature, which will clarify the main aspects in changing antiplatelet therapy.

Key words: Dual antiplatelet therapy, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel, escalation and de-escalation.

Ссылка для цитирования: Трушникова Е.К., Намитоков А.М., Фетисова В.И., Космачева Е.Д. Проблема двойной антиагрегантной терапии. Обзор клинических исследований. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 73-80.

Несмотря на высокий уровень развития кардиологии за последние десятилетия, лидирующей причиной смертности населения во всем мире по-прежнему являются заболевания сердечно-сосудистой системы.

В основе различных клинических проявлений сосудистой патологии лежит общий анатомический субстрат в виде дисфункции эндотелия артерий, хронического воспаления и повреждения покрышки атеросклеротической бляшки с формированием внутрисосудистого тромба [1]. Сле-

довательно, активация тромбоцитарного звена — ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений. При понимании этого механизма становится ясной необходимость использования антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

На сегодняшний день препаратами, препятствующими тромбообразованию путем уменьшения функциональной активности тромбоцитов, являются антиагреганты. Известно более 20 препаратов, способных угнетать функции тромбо-

цитов, однако доказанная эффективность в клинических исследованиях подтверждена только для ингибиторов циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота), блокаторов рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) — P2Y₁₂ (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, кангрелор), ингибиторов фосфодиэстеразы (дипиридамол) и антагонистов гликопротеинов IIb—IIIa для внутривенного применения (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид). Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A₂ и АДФ. Поэтому наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота и ингибиторы рецепторов АДФ. Механизм действия последних основан на инактивации агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом, что влечет изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название P2Y₁₂ [2]. Среди представителей этой группы выделяют необратимые ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов — тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел) и обратимые — триазолопиридины (тикагрелор).

Клопидогрел относится ко второму поколению антиагрегантных препаратов класса тиенопиридинов. Для образования активной формы требуется метаболизм препарата, происходящий в несколько этапов. Активные метаболиты, содержащие свободную тиоловую группу, необратимо блокируют P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов. Фармакокинетика изучена главным образом для неактивного метаболита, что затрудняет оценку связи клинических эффектов с фармакокинетическими показателями, и зависит от генетических детерминант — в наибольшей степени от полиморфизма гена, кодирующего изоформу печеночного цитохрома P450 — CYP2C19 [3]. Дозозависимое подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов регистрируется через 2 ч после приема клопидогрела и нарастает в течение 3–7 дней на фоне ежедневного приема препарата, достигая плато [4]. CAPRIE — одно из первых исследований, посвященных оценке потенциального преимущества клопидогрела (75 мг в сутки) по сравнению с АСК (325 мг в сутки), средняя продолжительность наблюдения составила 1,9 года. В исследование были включены 19 185 пациентов высокого риска, недавно перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или страдающих атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Частота наступления событий «первичной конечной точки» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт или смерть вследствие сосудистой патологии) составила 5,32% в груп-

пе рандомизированных к приему клопидогрела и 5,83% в группе АСК ($p=0,043$). Снижение относительного риска в группе клопидогрела составило 8,7%; 95% ДИ (0,3—16,5) [5].

Прасугрел, как и клопидогрел, является производным тиенопиридина, представляя третью генерацию ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов данного химического класса. Для образования активной формы требуется окисление с участием системы цитохромов в печени, происходящее в один этап. Эффективность применения прасугрела показана в исследовании TRITON-TIMI 38, включавшем 13 608 пациентов с ОКС, которым было проведено лечение с применением метода чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и имплантации стента, а также оценка анатомических изменений коронарного русла. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой — больные получали прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, затем 10 мг в сутки), во второй — клопидогрел (300 и 75 мг в сутки соответственно). Все пациенты также принимали АСК (75–162 мг в сутки). Средняя длительность наблюдения составила 14,5 мес. Частота комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта) была значительно ниже в группе прасугрела (9,3% против 11,2%, $p=0,002$; снижение риска на 18%) [6].

Тикагрелор по химической структуре является циклопентилтриазолопиримидином, не требует биотрансформации для осуществления прямой и обратимой блокады P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Тем не менее метаболизм препарата происходит в печени, и до 30–40% антиагрегантного эффекта препарата опосредовано активным метаболитом, образующимся при участии печеночной системы цитохрома CYP3A. Период полувыведения тикагрелора составляет около 7 ч, что в сочетании с обратимым характером связывания с P2Y₁₂-рецепторами определяет необходимость приема препарата дважды в день [7]. Основные доказательства эффективности и безопасности применения тикагрелора в рамках двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) у пациентов с ОКС получены в одном крупном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PLATO, в которое было включено 18 624 пациента с ОКС. Больные были рандомизированы в группы лечения тикагрелором (180 мг нагрузочная доза и 90 мг дважды в день) и клопидогрелом (300 или 600 мг нагрузочная доза и 75 мг ежедневно) в дополнение к имеющейся терапии АСК (75–100 мг в сутки). В итоге исследования суммарная частота ишемических собы-

тий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) была статистически значительно меньше в группе тикагрелора (9,8% против 11,7%, снижение риска составило 16%, $p < 0,001$). По частоте перенесенных инсультов группы достоверно не различались. Частота комбинированной вторичной конечной точки (смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, рецидивирующая ишемия миокарда, транзиторная ишемическая атака или другие варианты артериального тромбоза), а также смерти от всех причин была ниже в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом: 14,6% против 16,7% и 4,5% против 5,9% соответственно ($p < 0,001$). Однако, если говорить о безопасности применения тикагрелора, риск больших кровотечений, не связанных с процедурой коронарного шунтирования, был несколько выше в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (4,5% против 3,8%, $p = 0,03$). В то же время частота фатальных и угрожающих жизни кровотечений в обеих группах была одинаковой - 5,8 % [8].

Кангрелор так же, как и тикагрелор, является активным лекарством, что не требует предварительной трансформации в печени, по химической структуре сходен с аденозинтрифосфатом, который обладает значительным сродством по отношению к рецепторам тромбоцитов P2Y12. Кангрелор избирательно и обратимо связывается с рецептором P2Y12, тем самым предотвращая сигнализацию и активацию тромбоцитов. Одним из преимуществ препарата является то, что после внутривенного введения в течение 2 мин достигается максимальная концентрация, в результате — мгновенное и эффективное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Период полувыведения в среднем около 3-6 мин, и уже через 1-2 ч происходит полное восстановление функции тромбоцитов. В двух крупных рандомизированных исследованиях CHAMPION-PCI и CHAMPION-PLATFORM оценивалась эффективность кангрелора в сравнении с клопидогрелом и плацебо при ЧКВ [9,10]. Однако оба исследования были досрочно прекращены в связи с малой вероятностью клинической эффективности и превосходства в отношении первичной конечной точки. В более позднем исследовании CHAMPION-PHOENIX были получены более обнадеживающие результаты, наблюдалось значительное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки: смерть, ИМ, реваскуляризация или тромбоз стента в течение 48 ч (4,7 % против 5,9 % соответственно; ОР 0,78 при 95 % ДИ от 0,66 до 0,93; $p = 0,005$) в группе с кангрелором. Но в связи с неопределенными резуль-

татами клинических испытаний препарат на сегодняшний день не зарегистрирован в Российской Федерации и его место в клинической практике окончательно не определено [11].

Адекватное ингибирование тромбоцитов при остром коронарном синдроме имеет решающее значение для минимизации риска повторных ишемических событий. Двойная антитромбоцитарная терапия с аспирином и ингибитором P2Y12 (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор) в настоящее время рекомендуется после ОКС в течение 12 мес. при отсутствии противопоказаний [12].

По данным крупных рандомизированных исследований, прасугрел и тикагрелор, первоначально названные как «новые блокаторы P2Y12», оказывают более выраженное ингибирующее действие на активацию тромбоцитов и связаны с более низким риском развития коронарных тромботических событий в сочетании с аспирином после ОКС по сравнению с клопидогрелом.

Как показали регистры последних лет, достаточно большая доля пациентов, переживших ОКС, неоправданно рано прекращает прием ингибитора P2Y12 или подвергается смене антиагрегантной терапии [13].

Несмотря на наличие рекомендованных схем эскалации и деэскалации антиагрегантных препаратов, в реальной практике врача остаются нерешенными проблемы выбора оптимальной терапии с учетом особенностей клинической ситуации.

Каковы основные причины перехода с одного антиагрегантного препарата на другой? Во-первых, это необходимость приема тройной антитромботической терапии вследствие таких причин, как фибрилляция предсердий, тромбоз полости сердца, тромбозы и эмболии кровеносных сосудов, протезирование клапанов сердца. Согласно результатам исследования S. Biscaglia и соавт. (2016), среди причин смены антиагреганта в 28% случаев была потребность в назначении пероральных антикоагулянтов [14].

Другим немаловажным фактором смены тикагрелора или прасугрела на клопидогрел может быть состоявшееся кровотечение или крайне высокий риск развития геморрагических осложнений. Однокомпонентная терапия АСК приводит к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений в 2,1 раза и внутричерепных кровоизлияния в 1,7 раза [15]. ДАТТ с использованием комбинации клопидогрела и АСК по сравнению с терапией АСК приводила к дополнительному увеличению риска развития «больших» кровотечений на 38% без увеличения частоты жизне-

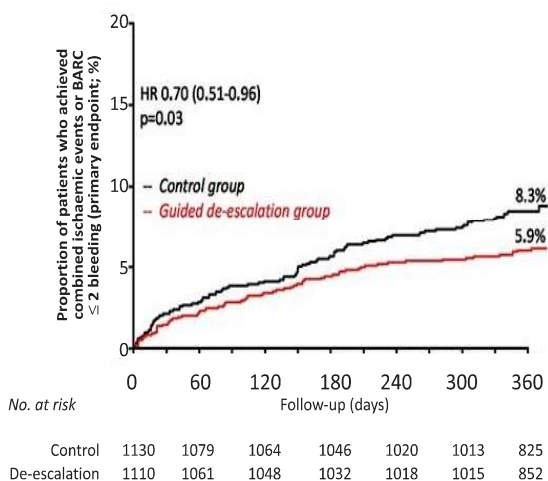


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера для первичной конечной точки (рис. 1) и комбинированных ишемических событий (рис. 2) у более молодых пациентов (возраст ≤70 лет) через 12 мес. наблюдения.

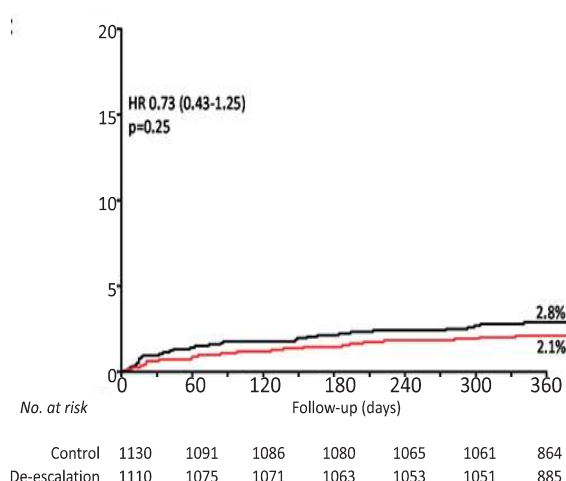


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера для комбинированных ишемических событий (рис. 2) у более молодых пациентов (возраст ≤70 лет) через 12 мес. наблюдения.

угрожающих, фатальных и внутричерепных кровоизлияний [16].

И наиболее редкой причиной деэскалации может быть развитие аллергической реакции или иных побочных эффектов.

На сегодняшний день проблема смены тикагрелора или прасугрела на клопидогрел подразумевает сопряжение с высоким риском ишемических событий, в то же время продолжение терапии может привести к геморрагическим осложнениям. Как же часто происходит деэскалационная терапия в реальной клинической практике? Если оценить результаты регистра TRANSLATE-ACS, которое включало около 12 000 больных с ОКС за период 2010-2012 гг., то в стационаре частота деэскалационной терапии достигла около 14%, а в течение первого года после ОКС частота переключения варьировала в диапазоне 15-30% [13]. Ограниченные данные исследований, каса-

ющихся данной проблемы, а также рекомендации, основанные в значительной мере на мнениях экспертов, — все это в совокупности затрудняет выбор врача в реальной клинической практике.

Для разрешения этой проблемы было проведено несколько исследований, одно из них — TROPICAL-ACS, в котором специально оценивалась возможность перехода с прасугрела на клопидогрел. Пациенты с острым коронарным синдромом и ЧКВ были рандомизированы на 2 равнозначные группы, первая группа (контрольная) получала прасугрел в комбинации с АСК в течение 12 мес., вторая группа подверглась режиму деэскалации по схеме: первая неделя — прасугрел + АСК, вторая неделя — клопидогрел + АСК с определением остаточной агрегационной активности тромбоцитов. В случае достаточного антиагрегантного эффекта пациенты оставались

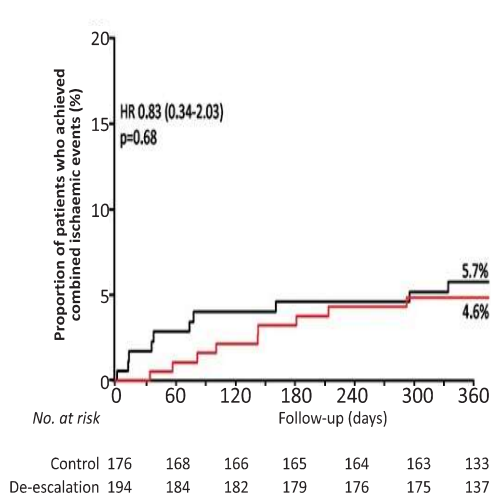


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера для комбинированных ишемических событий (рис. 3) и первичной конечной точки (рис. 4) у пожилых пациентов (возраст > 70 лет) через 12 мес. наблюдения.

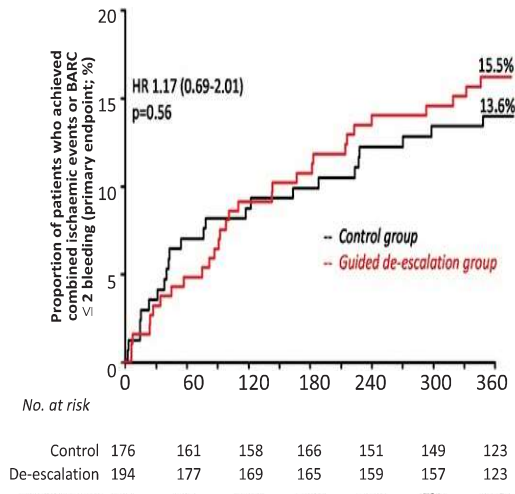


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера для первичной конечной точки (рис. 4) у пожилых пациентов (возраст > 70 лет) через 12 мес. наблюдения.

на терапии клопидогрелом, у остальных (36% пациентов) был возобновлен прием прасугрела. Кроме того, исследуемые группы были рандомизированы на две возрастные категории (пациенты с ОКС ≤ 70 лет и пациенты с ОКС > 70 лет). При анализе полученных результатов наблюдения в течение года не выявлено значимых различий в частоте как ишемических, так и геморрагических событий между группами стандартного и индивидуализированного лечения. У более молодых пациентов (возраст ≤ 70 лет, $n = 2240$) частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или кровотечение ≥ 2 -й степени согласно критериям Bleeding Academic Research Consortium (BARC)) была значительно ниже, чем в контрольной группе (5,9% против 8,3%; ДИ 0,51-0,96; $P = 0,03$). У пожилых пациентов (возраст > 70 лет, $n = 370$) абсолютный риск событий был выше без существенных различий между группой деэскалации и контрольной группой (15,5% против 13,6%, ДИ 0,69-2,01; $P = 0,56$) [17].

В исследовании TROPICAL-ACS проведено изучение влияния такого ключевого фактора, как возраст пациента, на клинические результаты после деэскалации ДАТТ, хотя на сегодняшний день еще продолжается изучение эффективности и безопасности применения препаратов новой генерации, в том числе и прасугрела, в группе «хрупких» пациентов. Таким образом, клиническая польза от стратегии деэскалации была достигнута в группе более молодых пациентов (возраст ≤ 70 лет). Однако снижение частоты первичной конечной точки в более молодом возрасте было преимущественно за счет снижения количества кровотечений 2–5-го типа по BARC.

Не следует забывать, что на протяжении всего исследования проводился постоянный контроль агрегационной способности тромбоцитов,

и пациенты, у которых остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) не соответствовала целевым значениям, были возвращены к стандартной терапии. И до сих пор неизвестно, может ли неконтролируемая деэскалация дать аналогичные результаты или нет.

В 2017 г. опубликованы результаты небольшого открытого рандомизированного одноцентрового проспективного исследования TOPIC, посвященного оценке преимущества переключения двойной антитромбоцитарной терапии АСК и более новым блокатором P2Y12 на АСК плюс клопидогрел через 1 мес. после обострения ишемической болезни сердца.

Критериями включения были острый коронарный синдром и последующее ЧКВ, возможность приема ДАТТ, состоящей из АСК и тикагрелора или прасугрела, отсутствие серьезных нежелательных событий в течение месяца после развития ОКС. Критериями исключения являлись внутричерепные кровотечения в анамнезе, другие серьезные геморрагические события в предшествующие 12 мес. Все 646 пациентов получали нагрузочные дозы антиагрегантных препаратов при поступлении, с переходом на стандартный прием согласно рекомендациям: АСК (75 мг) + тикагрелор (180 мг) или прасугрел (10 мг). Через 1 мес. произведена рандомизация на 2 группы, одна из которых продолжила прием предшествующей терапии, а другую переводили на прием клопидогрела 75 мг + АСК 75 мг.

Результаты исследования показали явную пользу от смены ингибитора P2Y12 на клопидогрел, хотя явных различий по всем ишемическим событиям в двух исследуемых группах не наблюдалось (9,3% против 11,5%). Суммарная частота сердечно-сосудистой смертности, повторной срочной реваскуляризации, инсульта и кровотечений 2–5-го типа по классификации BARC

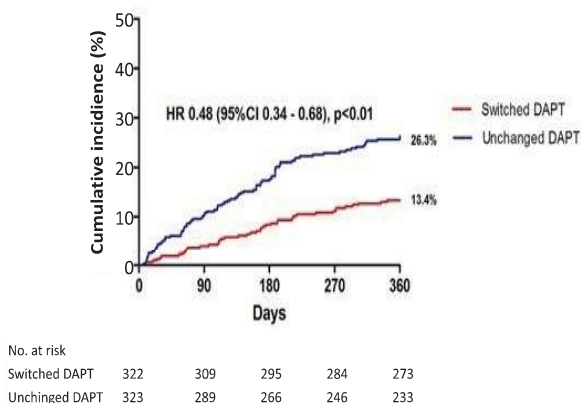


Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера для первичной конечной точки через 1 год (рис. 5) и суммарная частота кровотечений 2–5-го типа по классификации BARC (рис. 6).

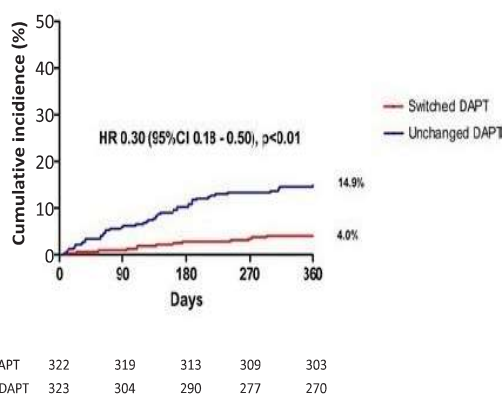


Рис. 6. Кривые Каплана–Мейера для суммарной частоты кровотечений 2–5-го типа по классификации BARC (рис. 6).

оказалась почти в 2 раза меньше у больных, перешедших на клопидогрел, — 13,4% против 26,3%, ОШ 0,48, 95% ДИ (0,34—0,68), $p < 0,01$. Снижение частоты первичной конечной точки происходило за счет уменьшения числа кровотечений 2—5-го типа по BARC — 4% против 14,9%, ОШ 0,30; 95% ДИ (0,18—0,50), $p < 0,01$ [18,19].

Полученные результаты этого исследования очень спорны. В первую очередь это связано с ограничением клинического испытания (небольшая группа исследуемых — 646 человек, открытый характер изучения). Кроме того, полученные результаты противоречивы относительно результатов крупных контролируемых клинических испытаний TRITON—TIMI 38 и PLATO, продемонстрировавших нарастание положительного эффекта при длительном использовании сочетания АСК с прасугрелом или тикагрелором по сравнению с ее сочетанием с клопидогрелом. Таким образом, полученные данные не дают оснований для изменения существующих подходов к выбору ДАТТ после ОКС.

F. Franchi и соавт. провели проспективное рандомизированное открытое одноцентровое исследование SWAP-4 с целью оценки фармакодинамических эффектов перехода с тикагрелора на клопидогрел у пациентов с ИБС. Цель исследования — оценить агрегационную активность тромбоцитов в зависимости от использования нагрузочной дозы (НД) клопидогрела по сравнению с режимом поддерживающей дозы (ПД) и влияние разных сроков введения НД после прекращения лечения тикагрелором. В исследова-

ние включены пациенты с ишемической болезнью сердца, более 30 дней находящиеся на двойной антиагрегантной терапии — АСК (81 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут). Затем всех пациентов, получающих клопидогрел, перевели на прием тикагрелора (180 мг нагрузочной дозы, а затем 90 мг дважды в день) и в течение 7 дней все пациенты получали тикагрелор. По истечении 7 дней произведена рандомизация на 4 группы: 1) группа А — клопидогрел 600 мг (НД) через 24 ч после последнего приема тикагрелора; 2) группа В — клопидогрел 600 мг через 12 ч после последнего приема тикагрелора; 3) группа С — клопидогрел 75 мг/сут через 24 ч после последнего приема тикагрелора; 4) группа D — тикагрелор 90 мг 2 раза в день в течение рандомизированного лечения (10 ± 3 дня). Фармакодинамические оценки проводились на исходном уровне, при переходе на тикагрелор, через 2, 24, 48 и 72 ч и 10 дней после рандомизации на 4 группы. Все пациенты в группе клопидогрела ежедневно получали поддерживающую дозу 75 мг.

После перехода с клопидогрела на тикагрелор реактивность тромбоцитов была значительно ниже по сравнению с первоначальным уровнем ($p < 0,001$). В последующем, после рандомизации на 4 группы, было выявлено, что терапия тикагрелором 90 мг 2 раза в день приводила к большему снижению реактивности тромбоцитов по сравнению с таковым при использовании любой схемы клопидогрела. Уровень ингибирования P2Y₁₂ был одинаковым в группе пациентов с нагрузочной дозой клопидогрела 600 мг через

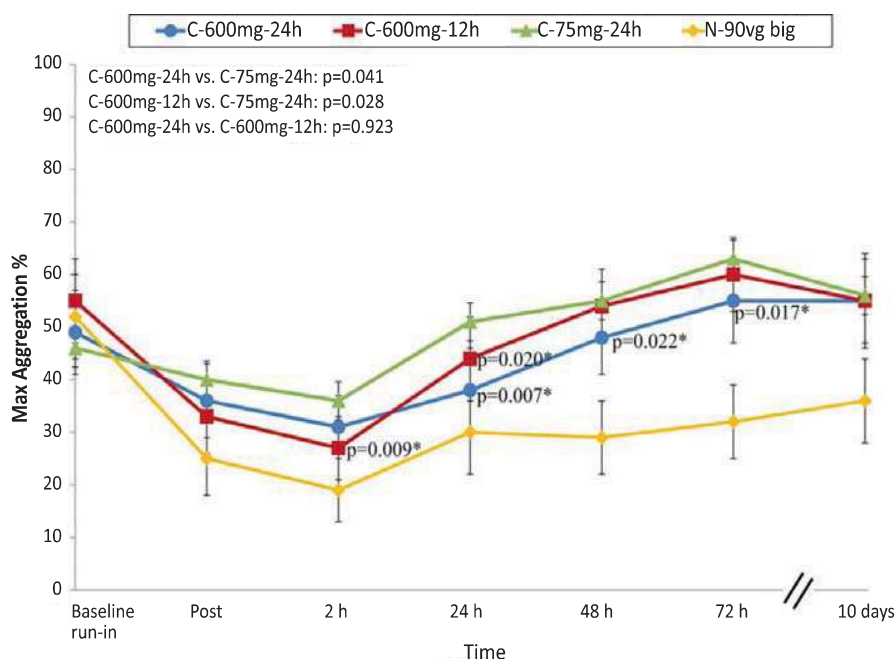


Рис. 7. Изменение агрегации тромбоцитов в зависимости от дозы и времени приема клопидогрела и тикагрелора.

24 ч (группа А) и дозой клопидогрела 75 мг через 24 ч (группа С) ($p = 0,29$), в том числе через 48 ч, также не имеет существенных различий назначенные нагрузочной дозы клопидогрела через 24 или 12 ч после отмены тикагрелора [20].

Заключение

Двойная антиагрегантная терапия, включающая АСК в комбинации с тиенопиридиновыми производными (клопидогрел, прасугрел) или тикагрелором, является эффективным методом лечения больных как с ОКС, так и со стабильной ИБС, подвергаемых плановым ЧКВ. Выбор второго антиагреганта определяется формой течения ИБС, методом лечения и степенью доказанности в конкретной клинической ситуации, что отражено в современных клинических рекомендациях.

По результатам исследований PLATO, SWAP-4, TRITON-TIMI 38 в группах «новейших антиагрегантов» отмечалось значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, а также более выраженный антиагрегантный эффект. Противоречивые результаты получены в исследованиях TROPICAL-ACS, TOPIC, где продемонстрировано отсутствие значимых различий в частоте как ишемических, так и геморрагических событий при смене терапии с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел, но не стоит забывать о том, что чувствительность пациентов к клопидогрелу генетически детерминирована и уменьшение образования активного метаболита повышает риск тромботических осложнений. Сами авторы исследований обращают внимание на то, что только в случае контролируемой деэскалации возможно достижение такого эффекта.

Очевидно, что до разрешения этих противоречий и появления новых фактов рассматривать целесообразность широкого использования «деэскалации» преждевременно.

Согласно последним Европейским рекомендациям по двойной антиагрегантной терапии, деэскалация (переход с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел) оправдана у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, либо при высоком риске или наличии геморрагических осложнений, в остальных случаях преимущество отдается «новейшим ингибиторам P2Y₁₂» — тикагрелору и прасугрелу (уровень доказательности I B) [21].

Литература

1. Голухова Е.З., Рябинина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии. *Креативная кардиология*. 2013; 1; 47-48 [Goluhova E.Z., Ryabinina M.N. Modern aspects of antiplatelet

therapy. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; 1; 47-48. In Russian].

2. Шалаев С. В. Антитромбоцитарные средства в лечении острых коронарных синдромов. *Фарматека*. 2003; 312: 94–97 [Shalaev S. V. Antiplatelet agents in the treatment of acute coronary syndromes. *Farmateka*. 2003; 312: S. 94–97. In Russian].

3. Яковлев А.Н. Применение воспроизведенных форм клопидогрела в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: все ли вопросы решены? *Медицинский совет*. 2014; 12: 40-43 [Yakovlev A.N. The use of reproduced forms of clopidogrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome: are all issues resolved? *Medicinskij sovet*. 2014; 12: S. 40-43. In Russian].

4. Caplain H., Thebault J.J., Necciari J. Clopidogrel does not affect the pharmacokinetics of theophylline. *Semin Thromb. Hemost.* 1999; 25: 65–68.

5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348: 1329–39.

6. Antman E.M., Wiwiot S.D., Murphy S.A. et al. Early and Late Benefits of Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A TRITON –TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction) Analysis. *JACC*. 2008; 51(21): 2028–2033.

7. Mega J.L., Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015; 386: 281–291.

8. Wallentin L., Backer R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361: 1045–57.

9. Harrington R.A., Stone G.W., Mc Nulty S. et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361(24):2318–29.

10. Преображенский Д. В. Изучение кангрелора у больных, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Результаты плацебо-контролируемого исследования CHAMPION PLATFORM. *Кардиология*. 2010; 50 (7): 65 [Preobrazhenskij D. V. The study cangrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The results of a placebo-controlled trial CHAMPION PLATFORM.. *Kardiologiya*. 2010; 50 (7): S. 65. In Russian].

11. Bhatt D.L., Stone G.W., Mahaffey K.W. et al. For the CHAMPION PHOENIX Investigators Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368: 1303– 13.

12. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.

13. Zettler M., Peterson E.D., McCoy L.A., Effron M.B. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATEACS) observational study. *Am. Heart J*. 2017; 183: 62–68.

14. Biscaglia S., Campo G., Pavasini R. et al. Occurrence, causes and outcome after switching from ticagrelor to clopidogrel in real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*. 2016; 484–487 Doi:10.3109/09537104.2015.1119815.

15. McQuaid K.R., Laine L. Systematic review and metaanalysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am. J. Med*. 2006; 119: 624–638.

16. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without STsegment elevation. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345: 494–502.

17. Sibbing D., Gross L., Trenk D. et al. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary

intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial. *European Heart Journal*. 2018; 39(29): 2749-2758. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy332>.

18. Панченко Е.П. Изменились ли наши представления о необходимости клопидогрела в лечении кардиологических больных с появлением более мощных антиагрегантов? *Атеротромбоз*. 2017; 2; 32-42 [Panchenko E.P. Have our ideas about the need for clopidogrel in the treatment of cardiac patients changed with the advent of more powerful antiplatelets? *Aterotromboz*. 2017; 2; S. 32-42. In Russian].

19. Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T.W. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur. Heart J*. 2017; 38: 3070-3078 [doi:10.1093/eurheartj/ehx175](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175).

20. Franchi F., Rollini F., Rivas Rios J., Rivas A. Pharmacodynamic Effects of Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the SWAP-4 Study. *Circulation*. 2018 Jun 5; 137(23): 2450-2462.

21. 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). *Russ. J. Cardiol*. 2018; 23(8): 113-163 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-113-163>.

Конфликт интересов отсутствует