

Коротаяева Е. С.¹, Королева Л. Ю.¹, Ковалева Г. В.², Кузьменко Е. А.², Носов В. П.¹

¹ – ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,

² – ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОКС ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ БЛОКАТОРОВ P2Y12 ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромбоз стента, двойная антитромбоцитарная терапия, тикагрелор, клопидогрел, приверженность

Ссылка для цитирования: Коротаяева Е. С., Королева Л. Ю., Ковалева Г. В., Кузьменко Е. А., Носов В. П. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства: индивидуальная эффективность и геморрагическая безопасность блокаторов P2Y12 тикагрелора и клопидогрела в реальной клинической практике. Кардиология. 2019;59(5S):27–36

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить сравнительную эффективность и безопасность клопидогрела и тикагрелора в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в ранние и отдаленные сроки в условиях реальной клинической практики, а также оценить приверженность к лечению. **Материалы и методы.** В исследование были включены 109 пациентов с ОКС, которые подверглись ЧКВ. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=57) – получали тикагрелор и 2-я группа (n=52) – получали клопидогрел в составе ДАТТ в течение 12 месяцев. Анализировалась частота развития ишемических (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ и тромбоз стента (ТС)) и геморрагических событий в период госпитализации, через 3, 6 и 12 месяцев. Также анализировались причины повторных госпитализаций в течение года. Оценивалась приверженность пациентов с помощью шкалы Мориски–Грина. **Результаты.** По частоте развития ТС значимых различий в группе тикагрелора и клопидогрела получено не было (8,8 и 11,5%; p=0,87). При проведении корреляционного анализа в половине всех случаев подострых ТС в общей выборке (n=109) в 4-х (3,65%) случаях из 8-ми (7,3%) основной причиной его развития послужило отсутствие приверженности пациентов к ДАТТ (τ=0,6; p<0,001). Частота «малых» кровотечений значимо преобладала в группе тикагрелора против группы клопидогрела (38,6 против 21,2%; p=0,047). Не выявлено значимых различий по частоте «больших» кровотечений между группами лечения тикагрелором и клопидогрелом (1,8 и 1,9%; p=0,52). Однако разница в показателе фатальных кровотечений, включающих фатальное внутримозговое кровоизлияние в группе тикагрелора (1,8% и 0%; p=0,34), позволяет говорить о лучшей геморрагической безопасности клопидогрела. **Заключение.** В данном исследовании тикагрелор и клопидогрел оказались сравнимы по своей эффективности. Ишемические события и повторные госпитализации в обеих группах связаны в большей степени с прогрессированием атеросклероза, подтвержденным ангиографически; развитием рестенозов стентов, а также низкой приверженностью, что является главным предиктором подострых ТС. Кроме того, клопидогрел показал лучшую геморрагическую безопасность, чем тикагрелор, по частоте развития малых кровотечений.

Korotaeva E. S.¹, Koroleva L. Yu.¹, Kovaleva G. V.², Kuzmenko E. A.², Nosov V. P.¹

¹ – Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950,

² – Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Rodionova street 190, Nizhny Novgorod, 603126

DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: INDIVIDUAL EFFICACY AND HEMORRHAGIC SAFETY OF P2Y12 BLOCKERS OF TICAGRELOR AND CLOPIDOGREL IN ACTUAL CLINICAL PRACTICE

Keywords: acute coronary syndrome, stent thrombosis, double antiplatelet therapy, ticagrelor, clopidogrel, adherence

For citation: Korotaeva E. S., Koroleva L. Yu., Kovaleva G. V., Kuzmenko E. A., Nosov V. P.

Double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: individual efficacy and hemorrhagic safety of P2Y12 blockers of ticagrelor and clopidogrel in actual clinical practice. Kardiologiia. 2019;59(5S):27–36

SUMMARY

Aim. To study the comparative efficacy and safety of clopidogrel and ticagrelor in the “double” antiplatelet therapy (DAT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI) in the early and late periods in real clinical practice, and to assess adherence to treatment. **Materials and methods.** The study included 109 patients with ACS, who underwent PCI. Patients were divided into two groups: the 1st group (n=57) – received ticagrelor and the 2nd group (n = 52) – received clopidogrel in the DAT for 12 months. The frequency of ischemic events (death from cardiovascular causes, repeated myocardial infarction (MI) and stent thrombosis (ST)) and hemorrhagic events was analyzed during hospitalization, in 3 months, 6 months and in 12 months. Also, the reasons of repeated hospitalizations during the year were analyzed. The adherence of patients was assessed using the Morisky–Green scale. **Results.** There were no significant differences in the ticagrelor and clopidogrel groups (8.8% vs. 11.5%, p=0.87) for the incidence of stent thrombosis (ST). In the correlation analysis, in half of all cases of subacute ST in the total sample (n=109) (in 4 (3.65%) cases from 8 (7.3%)), the main reason for its development was the lack of adherence of patients to DAT ($\tau=0,6$; p<0,001). The frequency of minor bleeding significantly prevailed in the ticagrelor group versus the clopidogrel group (38.6% vs. 21.2%, p=0.047). No significant difference in the rates of major bleeding was found between the ticagrelor and clopidogrel groups (1.8% and 1.9%, p=0.52). However, the difference in the rates of fatal bleeding, including more instances of fatal intracranial bleeding (1.8% vs. 0%; p=0,34), allows us to talk about the best hemorrhagic safety of clopidogrel. **Conclusion.** In this study, ticagrelor and clopidogrel were comparable in their effectiveness. Ischemic events and repeated hospitalizations in both groups are associated with the progression of atherosclerosis, confirmed by angiography; the development of stent restenosis, as well as low adherence, which is the main predictor of subacute TS. In addition, clopidogrel versus ticagrelor showed better hemorrhagic safety in the frequency of development of minor bleeding.

Information about the corresponding author:

Korotaeva E.S., e-mail: es.korotaeva@yandex.ru

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, является обязательным компонентом лечения ОКС [1–7]. Впервые результаты исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) доказали целесообразность усиления терапии АСК вторым антитромбоцитарным препаратом из группы блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – клопидогрелом у больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ и способствовали появлению термина «двойная антитромбоцитарная терапия» [8, 9]. В последующем преимущества ДАТТ были доказаны у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Преимущества другого ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – тикагрелора над клопидогрелом были представлены в исследовании PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes) [10]. Проблема выбора оптимального блокатора P2Y₁₂ остается актуальной, несмотря на приоритетное использование, согласно современным рекомендациям, тикагрелора над клопидогрелом [5]. Врачи ежедневно сталкиваются с выбором препарата, оценивая ожидаемую индивидуальную эффективность, геморрагическую безопасность, а также стоимость лечения. Однако говоря о безопасности, стоит обратить внимание, что формально частота всех крупных кровотечений в исследовании PLATO была близкой при использовании тикагрелора и клопидогрела. Это «равенство» по геморрагической безопасности является одним из объяснений преимущества тикагрелора по уровню общей смертности и главной конечной точкой исследова-

ния за счет его большего влияния на риск нефатальных ишемических событий. Учитывая более сильное подавление активности тромбоцитов при использовании тикагрелора, одинаковая геморрагическая безопасность его и клопидогрела вызывает некоторые сомнения, что требует дальнейшего изучения [11, 12]. Именно поэтому исследования клинической практики смогут внести свои коррективы в понимание данной проблемы.

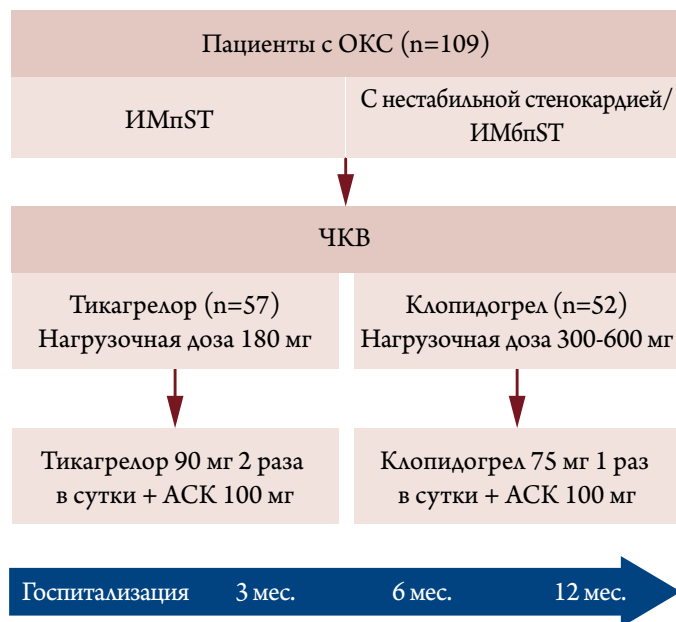
Безусловно, первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является оптимальным видом реперфузионной терапии при условии его проведения в максимально быстрые сроки в ЧКВ-центрах, которые обладают достаточным опытом [13–15]. Следовательно, сохранение проходимости стентированного сегмента в инфаркт-связанной артерии, предотвращение острого и подострого тромбоза стента (ТС), а также повторных ишемических событий являются одними из важнейших проблем у пациентов, принимающих ДАТТ в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС [16].

Цель исследования – изучить сравнительную эффективность и безопасность клопидогрела и тикагрелора в составе ДАТТ у пациентов с ОКС после проведения ЧКВ в ранние и отдаленные сроки в условиях реальной клинической практики и оценить приверженность к лечению.

Материалы и методы

В исследование были включены 109 пациентов с ОКС, которым проводилось экстренное ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Критерии включения: 1) мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) или без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ); 2) ОКСпСТ длительностью не более 24 часов при условии стойкого подъема сегмента ST не менее чем на 0,1 мВ хотя бы в двух смежных отведениях либо впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса; 3) ОКСбпСТ (нестабильная стенокардия или ИМ с давностью клинических проявлений не более 48 часов и наличием ишемических изменений сегмента ST на ЭКГ и/или повышения маркеров некроза миокарда); 4) обязательным условием являлся инвазивный подход в лечении ОКС как с подъемом, так и без подъема ST с имплантацией стента (стентов) в целевой сосуд, вызвавший ишемию. Критерии исключения: 1) отказ пациента от участия в исследовании и/или невозможность связаться с ним; 2) отказ или невозможность проведения коронароангиографии (КАГ) и ЧКВ; 3) заболевания, требующие постоянного приема НПВП, глюкокортикостероидов, пероральных антикоагулянтов; 4) злокачественные новообразования в анамнезе; 5) психические заболевания; 6) аутоиммунные заболевания. Включение пациентов в исследование осуществлялось в период с сентября 2016 г. по апрель 2017 г.

Методом простой рандомизации (методом конвертов) пациенты были разделены на две группы: 1-я группа пациентов (n=57) получала тикагрелор (нагрузочная доза перед ЧКВ 180 мг, далее 90 мг 2 раза в день) и 2-я группа (n=52) – клопидогрел (нагрузочная доза перед ЧКВ 300–

600 мг, далее 75 мг 1 раз в день) в составе ДАТТ в течение 12 месяцев (рис. 1).

Догоспитальная тромболитическая терапия пациентам с ОКСпСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) [7]. Базовое медикаментозное лечение в дополнение к ДАТТ подразумевало применение низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов, β -АБ, иАПФ и статинов. Всем пациентам проводились лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение липидного спектра); ЭКГ в динамике; трансторакальная ЭхоКГ, а также суточное мониторирование ЭКГ.

Анализировалась частота развития ишемических (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторные ИМ и ТС) и геморрагических событий в период госпитализации, через 3, 6 и 12 месяцев. Также анализировались причины повторных госпитализаций в течение года. Критериями прогрессирования атеросклероза у таких пациентов считались атеросклеротические изменения коронарных артерий (КА) в виде увеличения степени стеноза КА и/или появление нового поражения КА, подтвержденные данными повторной КАГ. Кроме того, изучалось появление нежелательных клинических реакций на препарат в группах тикагрелора и клопидогрела, а также причины изменения схемы ДАТТ и отмены препарата.

Приверженность пациентов оценивалась с помощью шкалы Мориски–Грина (4-item Medication Adherence Report Scale – MARS) [17]. Шкала содержит 4 вопроса по поводу приема препаратов: 1) Забывали ли вы когда-либо принять препараты? (забывал – 0, не забывал – 1); 2) Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (да – 0, нет – 1); 3) Не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1); 4) Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1). Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из двух вариантов. При обработке подсчитывается суммарный балл. Приверженными к лечению считаются больные, набравшие 4 балла.

Оценка риска внутрибольничной летальности, смертности и развития ИМ, а также отдаленный прогноз (смерти и развития ИМ) через 6 месяцев у пациентов с ОКСбпСТ на ЭКГ осуществлялась по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [5]. В шкале GRACE используются 8 критериев: пожилой возраст; класс острой СН по Killip; повышенный уровень САД; изменение сегмента ST; остановка сердца; увеличение концентрации креатинина сыворотки крови; положительные кардиальные биомаркеры, а также повышенная ЧСС. Согласно данным критериям на момент госпита-

лизации выделяют: низкий (риск смерти в стационаре менее 1%), средний (1–3%) и высокий риск (более 3%), а также риск смерти в ближайшие 6 месяцев – низкий (менее 3%), средний (3–8%) и высокий (более 8%) [18].

Безопасность антитромбоцитарной терапии оценивали на основании частоты геморрагических осложнений согласно критериям TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) [19], а именно: большие кровотечения – внутричерепные кровотечения; любые видимые кровотечения со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/дл или гематокрита на $\geq 15\%$, тампонада сердца, а также фатальные кровотечения. Геморрагический инсульт определяли, как очаговое неврологическое расстройство вследствие кровоизлияния с резидуальными клиническими симптомами продолжительностью не менее 24 ч либо приводящее к смерти; умеренные кровотечения – любые видимые кровотечения, в том числе выявленные с помощью дополнительных методов, со снижением уровня гемоглобина, по крайней мере, на 3 г/дл или гематокрита, как минимум, на 10%, отсутствие видимой потери крови и снижение уровня гемоглобина на ≥ 4 г/дл или гематокрита на $\geq 12\%$; малые кровотечения – любые видимые кровотечения со снижением уровня гемоглобина менее чем на 3 г/дл или гематокрита менее чем на 9%. К ним

относили подкожные гематомы, носовые, десневые, геморроидальные кровотечения.

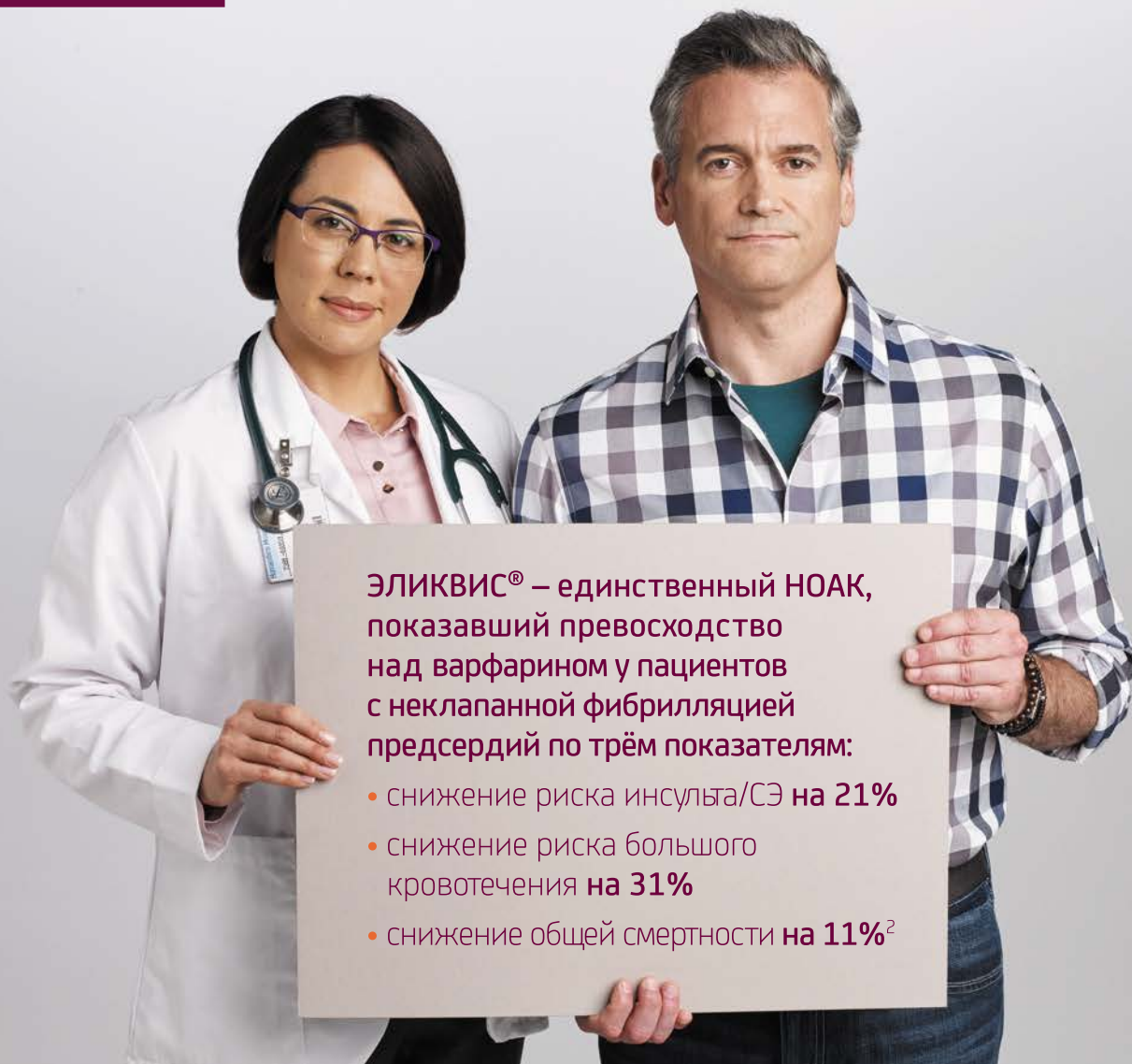
Риск кровотечения в период госпитализации у пациентов с ОКС оценивался по шкале CRUSADE. Шкала включает 8 критериев: исходный гематокрит; клиренс креатинина; пол; признаки СН при госпитализации; сосудистое заболевание в анамнезе (периферический атеросклероз или инсульт); СД; САД и ЧСС. Согласно этим критериям, выделяют 5 степеней рисков кровотечений: очень низкий (3,1%), низкий (5,5%), умеренный (8,6%), высокий (11,9%) и очень высокий (19,5%) [20].

Клинико-демографические показатели пациентов приведены в таблице 1. Средний возраст больных в группах тикагелора и клопидогрела составил $58 \pm 11,4$ и $63 \pm 9,3$ лет соответственно, большинство – мужчины. Среди модифицируемых ФР ССЗ в обеих группах преобладали АГ, избыточный вес, дислипидемия и курение. Достоверных различий между группами по частоте проведения догоспитального тромболизиса не получено (7,1% в группе тикагелора против 13,4% в группе клопидогрела; $p=0,43$). В структуре ОКС в группе тикагелора по сравнению с группой клопидогрела преобладал ОКСпST (61,4 и 40,4%; $p=0,03$). После верификации диагноза наибольший процент в группе тикагелора

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=109)

Характеристики	Тикагелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	p
Средний возраст, годы	$58 \pm 11,4$	$63 \pm 9,3$	0,07
Мужчины, n (%)	44 (77,2)	45 (86,5)	0,31
Курение, n (%)	31 (54,4)	28 (53,8)	0,89
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (89,5)	48 (92,3)	0,85
Дислипидемия, n (%)	40 (79,2)	32 (61,5)	0,45
Избыточная масса тела/ожирение, n (%)	49 (85,9)	42 (80,7)	0,63
СД 2 типа, n (%)	12 (21,1)	9 (17,3)	0,3
ХОБЛ, n (%)	15 (26,3)	17 (32,7)	0,6
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (26,3)	18 (34,6)	0,46
ЧКВ в анамнезе, n (%)	10 (17,5)	10 (19,2)	0,98
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	10 (17,5)	18 (34,2)	0,07
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ремиссия, n (%)	5 (8,7)	1 (1,9)	0,25
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	7 (12,2)	5 (9,6)	0,89
Структура ОКС, n (%)			
Нестабильная стенокардия	12 (21,1)	19 (36,5)	0,11
ИМ с зубцом Q	28 (49,1)	16 (30,8)	0,07
ИМ без зубца Q	13 (22,8)	10 (19,2)	0,82
Повторный Q ИМ	3 (5,3)	3 (5,8)	0,76
Повторный не Q ИМ	1 (1,8)	4 (7,7)	0,31
Острая СН по Killip, n (%)			
Killip I	36 (63,2)	26 (50,0)	0,23
Killip II	4 (7,0)	2 (3,8)	0,76
Killip III	2 (3,5)	4 (7,1)	0,59
Killip IV	3 (5,3)	1 (1,9)	0,67

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или среднего арифметического значения (М) и стандартного отклонения (SD). ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%²**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт, установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректаль-

ное, кровотечения из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 20.09.2018.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.

Таблица 2. Исходные клинические и лабораторные показатели обследованных пациентов

Показатель	Группы пациентов		
	Тикагрелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	p
ИМТ, кг/м ²	29,0±4,6	29,7±4,4	0,24
САД, мм рт. ст.	145±28	145±25	0,98
ДАД, мм рт. ст.	85±11	86±10	0,87
ЧСС, уд./мин	78±12	75±12	0,22
ФВ ЛЖ, %	48±8	50±7	0,31
Общий ХС, ммоль/л	5,1±1,6	4,5±1,3	0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±1,2	2,6±1,2	0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1±0,2	1±0,2	0,08
ТГ, ммоль/л	2,4±3,5	1,7±0,8	0,15
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84±24	75±22	0,09

Данные представлены в виде среднего арифметического значения (М) и стандартного отклонения (±SD). СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Ангиографическая характеристика пациентов и особенностей реваскуляризации

Характеристики	Тикагрелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	p
Однососудистое поражение, n (%)	20 (35,1%)	14 (26,9%)	0,47
Двухсосудистое поражение, n (%)	19 (33,3%)	22 (42,3%)	0,44
Многососудистое поражение, n (%)	18 (31,6%)	16 (30,8%)	0,9
Хронические окклюзии, n (%)	15 (26,3%)	13 (25%)	0,95
BMS, n (%)	91 (84,3%)	96 (86,5%)	0,78
DES, n (%)	17 (15,7%)	15 (13,5%)	0,78
Особенности стентирования			
Наличие диссекции во время ЧКВ, n (%)	5 (8,8%)	8 (15,4%)	0,44
Протяженные стенозы, n (%)	26 (45,6%)	29 (55,8%)	0,38
Бифуркационные поражения, n (%)	4 (7%)	5 (9,6%)	0,88

BMS – стенты без лекарственного покрытия, DES – стенты с лекарственным покрытием.

составил ИМ с зубцом Q (49%), в группе клопидогрела – нестабильная стенокардия (36%), однако различия были статистически незначимыми (табл. 1).

В таблицах 2 и 3 отражены исходные клинические, лабораторные, инструментальные показатели обследованных пациентов.

Также отражена ангиографическая характеристика поражения коронарного русла: количество имплантированных стентов; типы стентов; наличие диссекций во время процедуры; протяженность стентированного сегмента и наличие бифуркационных поражений. Большую часть

имплантированных стентов составили стенты без лекарственного покрытия (BMS). По характеру поражения коронарного русла частота однососудистых, двухсосудистых и многососудистых поражений была сопоставима в обеих группах (табл. 3).

Таким образом, обе группы были сопоставимы по клинико-демографическим, лабораторным, ангиографическим показателям, а также сердечно-сосудистым ФР, тяжести заболевания по Killip, количеству перенесенных инфарктов и ЧКВ в анамнезе.

Определенный ТС, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium) в 2006 г., изучали в течение всего периода наблюдения [21]. В соответствии с этой классификацией под определенным ТС понимается развитие ОКС и ангиографическое подтверждение тромбоза или окклюзии стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI, или патологоанатомическое подтверждение ТС.

Оценка результатов проводилась по данным, полученным в период госпитализации, во время визитов пациентов в клинику, а также с помощью телефонных опросов через 3, 6 и 12 месяцев после индексного события.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica version 10.0 (Stat Soft, Inc.). Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову. Статистическую значимость различий количественных признаков оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (U), качественных – с помощью χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Взаимосвязи между переменными выявляли с помощью коэффициента корреляции (τ) Кендалла. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Задачами данного исследования предполагались сравнение эффективности и геморрагической безопасности тикагрелора и клопидогрела в составе ДАТТ у пациентов с ОКС после ЧКВ, выявление нежелательных клинических явлений в течение 12 месяцев, а также оценка приверженности к лечению.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе клопидогрела несколько чаще наблюдался определенный ТС, хотя различия не были статистически значимыми (табл. 4).

Острые и подострые ТС стали причинами рецидивов ИМ, нестабильной стенокардии, а также показаниями к экстренной повторной реваскуляризации целевых сосудов с дополнительной установкой 9 стентов. Учитывая преобладание использования BMS- над DES-стентами во время процедуры ЧКВ, увеличение частоты тромбо-

зов именно BMS- (81,8%) в сравнении с DES-стентами (18,2%) было вполне ожидаемо. При проведении корреляционного анализа в половине всех случаев подострых ТС (4 (3,65%) случая из 8 (7,3%)) основной причиной их развития послужило отсутствие приверженности пациентов к ДАТТ ($\tau=0,6$; $p<0,001$). В группе клопидогрела 1 (1,9%) выявленный случай очень позднего тромбоза BMS-стента (через 15 месяцев после ЧКВ) привел к развитию повторного ИМ. Однако пациент прекратил прием клопидогрела через 12 месяцев, продолжая принимать АСК в поддерживающей дозе 100 мг. Анализируя данный случай, выходящий за пределы периода нашего наблюдения (более 12 месяцев), у пациента были выявлены следующие ФР: курение на момент осмотра, повторный ИМ на момент оценки риска, а также предшествующий ИМ и ЧКВ в анамнезе. Все эти факторы в сумме составляют 3 балла по шкале DAPT (Dual Antiplatelet Therapy Study – шкала риска для принятия решения о длительности ДАТТ), что свидетельствует о необходимости продления ДАТТ до 30 месяцев определенным группам пациентов [14, 15].

Повторные госпитализации в течение года в группе тикагелора наблюдались несколько реже, чем в группе клопидогрела (35 и 46%; $p=0,32$), но различия оказались статистически незначимыми. Основные причины повторных госпитализаций представлены в таблице 5. Прогрессирующая стенокардия вследствие новых поражений КА оказалась наиболее частой причиной в обеих группах (14 и 23,1%; $p=0,33$). Стоит отметить, что рестенозы стентов внесли весомый вклад в число повторных госпитализаций (8,8% в группе тикагелора и 13,5% в группе клопидогрела; $p=0,63$) (табл. 5).

По шкале GRACE группы были сравнимы по риску летальности в стационаре и через 6 месяцев (рис. 2). Исключение составили пациенты среднего риска из группы клопидогрела, которые значимо преобладали над пациентами из группы тикагелора (35 и 11%; $p=0,005$). При оценке отдаленного прогноза в течение полугода отмечалось увеличение в обеих группах пациентов с высоким риском летальности и развития ИМ.

При оценке риска кровотечений в стационаре у пациентов с ОКС по шкале CRUSADE группы тикагелора и клопидогрела оказались сопоставимы, с преобладанием пациентов с очень низким (35 и 25%; $p=0,34$) и низким (30 и 37%; $p=0,59$) риском кровотечений (рис. 3).

В структуре кровотечений на момент госпитализации «малые» кровотечения по классификации TIMI [19] значимо преобладали в группе тикагелора над группой клопидогрела (38,6 и 21,2%; $p=0,047$) (рис. 4). Среди «малых» кровотечений в группе тикагелора лидировали гематомные кровотечения (21,1% vs 3,8%; $p=0,016$), что вызывало у пациентов чрезмерное беспокойство

Таблица 4. Характеристика тромбозов стентов по группам

Показатель	Тикагелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	P
Определенный ТС (по ARC)	5 (8,8%)	6 (11,5%)	0,87
Острый ТС	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0,51
Подострый ТС	4 (7%)	4 (7,7%)	0,81
Очень поздний ТС	0	1 (1,9%)	0,96

ARC – Academic Research Consortium, ТС – тромбоз стента.

(по данным опросов на визитах). В меньшей степени наблюдались носовые, десневые и геморроидальные кровотечения. Преобладание гематомных кровотечений в группе тикагелора сохранялось в течение 12 месяцев. Также наблюдалось увеличение числа гематомных кровотечений и в группе клопидогрела к 12-му месяцу по сравнению с периодом госпитализации.

При анализе частоты «больших» кровотечений статистически значимых различий получено не было [1 (1,8%) случай в группе тикагелора представлен внутричерепным кровотечением и 1 (1,9%) случай в группе клопидогрела – уретральным кровотечением; $p=0,52$]. Однако случай внутричерепного кровотечения в группе тикагелора, представленный геморрагическим инсультом в лобно-височной области с распространением на базальные ядра с прорывом и тампонадой желудочковой системы, который развился на 6-е сутки после стентирования, ока-

Таблица 5. Причины повторных госпитализаций

Показатель	Тикагелор (n=57)	Клопидогрел (n=52)	P
Рецидив Q ИМ вследствие подострого ТС	3 (5,3%)	3 (5,8%)	0,76
Повторный ИМ	2 (3,5%)	3 (5,7%)	0,91
– вследствие нового поражения КА	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0,51
– вследствие рестеноза стента	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0,51
– вследствие очень позднего ТС	0	1 (1,9%)	0,96
Прогрессирующая стенокардия	12 (21,1%)	18 (34,6%)	0,17
– новые поражения КА	8 (14,0%)	12 (23,1%)	0,33
– рестенозы стентов	4 (7,1%)	6 (11,5%)	0,62
АКШ	2 (3,5%)	0	0,51
Пароксизм ФП	1 (1,8%)	0	0,96
Общее количество рестенозов	5 (8,8%)	7 (13,5%)	0,63

ТС – тромбоз стента; КА – коронарные артерии;

АКШ – аорто-коронарное шунтирование;

ФП – фибрилляция предсердий.

Рисунок 2. Оценка рисков летальности по шкале GRACE у пациентов с ОКС без подъема ST на момент госпитализации и через 6 месяцев

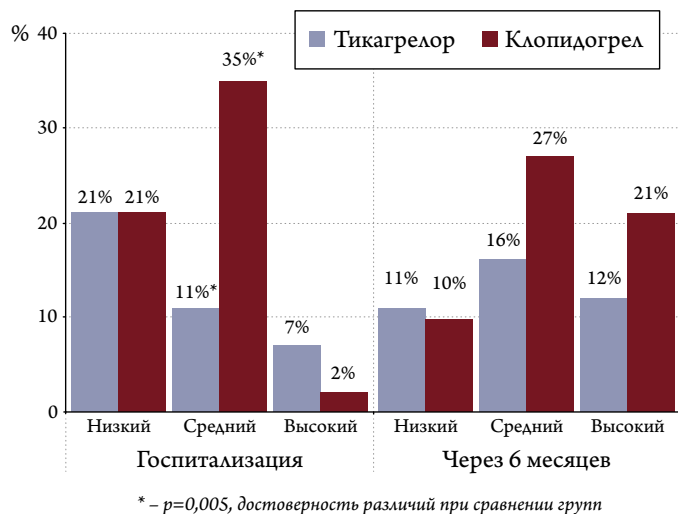


Рисунок 3. Оценка риска кровотечений в стационаре по шкале CRUSADE

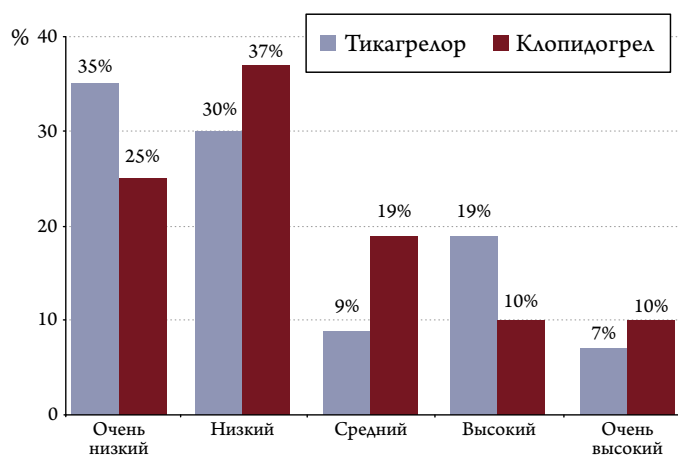
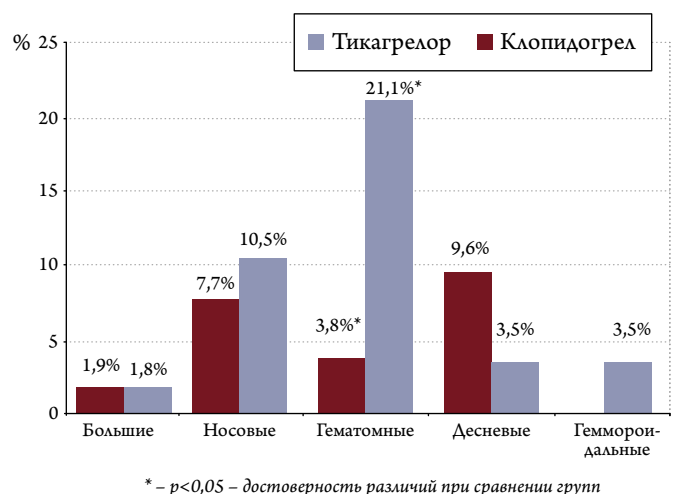


Рисунок 4. Структура кровотечений на момент госпитализации



зался фатальным. В точках 3, 6 и 12 месяцев «больших» кровотечений не наблюдалось.

При проведении корреляционного анализа среди всей выборки пациентов ($n=109$) выявлена взаимосвязь между снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением частоты кровотечений у пациентов с ОКС ($\tau=0,16$; $p=0,009$), что требует особого наблюдения при назначении пациентам ДАТТ, имеющим в анамнезе хроническую болезнь почек (ХБП).

Нежелательные клинические явления тикагрелора были представлены одышкой (рис. 5). Частота развития одышки снизилась к концу периода наблюдения и привела к отмене препарата и замене его на клопидогрел в 3-х (5,3%) случаях. Наряду с этим причинами отмены препарата в равной степени стали пароксизмальная фибрилляция предсердий (в одном (1,8%) случае) и экономические причины (в одном (1,8%) случае). Основной же причиной отмены клопидогрела и перевода пациентов на тикагрелор (в трех (5,8%) случаях) стало развитие ТС.

Оценивая приверженность по шкале Мориски–Грина, в 4 (3,7%) случаях из общей выборки ($n=109$) пациенты набрали менее 4 баллов и оказались не приверженными к ДАТТ. Остальные 105 (96,3%) пациентов, согласно опросам, соблюдали рекомендованные сроки ДАТТ. Значимых различий по показателю приверженности в группах тикагрелора и клопидогрела не выявлено [2 (3,5%) и 2 (3,8%); $p=0,68$]. По числу случаев отмены препаратов группы оказались также сопоставимы [5 (8,7%) и 3 (5,8%); $p=0,82$]. Несмотря на статистически не значимые различия, в проведенном анализе наблюдалась тенденция к более частой отмене тикагрелора и переводу на клопидогрел. По данным опросов на визитах, неприверженные больные (3,7%) самостоятельно прекратили прием ДАТТ через $17,7 \pm 6,2$ дней после ЧКВ. Данный факт они объяснили экономическими причинами, а также «непониманием» необходимости приема препаратов, что незамедлительно приводило к развитию подострого ТС, рецидиву ИМ и экстренной госпитализации. Приверженность к концу года наблюдения у оставшихся пациентов, учитывая телефонные опросы в точках 3, 6 и 12 месяцев, составила 96,3%.

Обсуждение

Переходя к обсуждению, стоит отметить, что показатель приверженности 96,3% – достаточно высокий по сравнению с показателями в российских регистрах. Так, в регистре ОКС РЕКОРД (2007–2008 гг.) через 6 месяцев после ОКС клопидогрел продолжали принимать 82% из тех, кому он был назначен при выписке. В регистре РЕКОРД «потеря» в использовании клопидогрела за время пребывания в стационаре составила 12% [22]. Спустя несколько лет в регистре РЕКОРД-2 относитель-

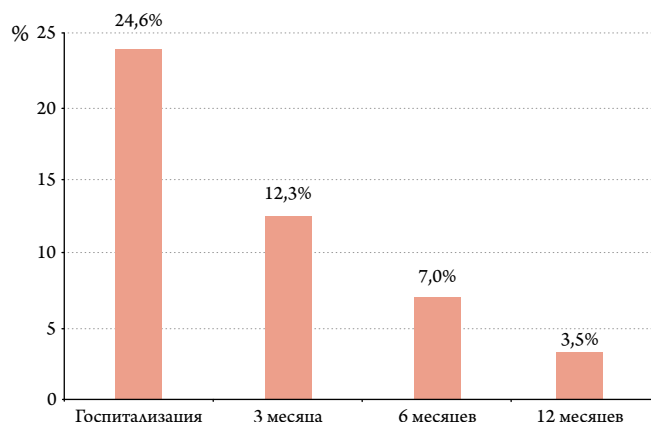
ное снижение числа пациентов, принимающих клопидогрел, от стационарного лечения к выписке также составило 12% [23], а в 2012 г. в первом московском регистре ОКС – 7% [24]. Данные московского регистра ОКС показали, что отсутствие клопидогрела в списке препаратов, которые пациенты получали в стационаре, стало одним из независимых предикторов смерти за 6 месяцев после ОКС (отношение шансов 12,81; 95% доверительный интервал: 1,80–91,21; $p=0,011$).

Совершенно ясно, что даже самый мощный препарат не будет работать, если его не принимать. Именно поэтому, когда особенности действия и сравнительные характеристики антитромбоцитарных препаратов так хорошо известны, крайне важно говорить о приверженности к их приему. Проблема состоит в том, как помочь пациентам продолжать прием ДАТТ после ОКС настолько долго, насколько того требуют особенности течения заболевания. Связь преждевременного прекращения ДАТТ с неблагоприятным течением заболевания продемонстрирована в нашем исследовании. Важно отметить, что все без исключения пациенты в исследовании получили расширенную информацию о своем заболевании благодаря проведению «Школ здоровья для пациентов, перенесших ОКС» в региональном сосудистом центре № 2 ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» г. Нижнего Новгорода. С помощью лекций в рамках этих школ пациенту предоставляется возможность детального понимания причины заболевания, основных факторов сердечно-сосудистого риска и способов их коррекции, а также объяснение необходимости длительного и непрерывного приема ДАТТ для предотвращения повторных ишемических событий.

Заключение

В данном исследовании в реальной клинической практике тикагрелор и клопидогрел оказались сопоставимы по своей эффективности. Ишемические события (повторные ИМ, ТС) и повторные госпитализации связаны в большей степени с прогрессированием атеросклероза, развитием рестенозов стентов, а также низкой приверженностью, что является главным предиктором подострых ТС и не зависит от составляющих ДАТТ. Значимых различий между группами, как по частоте развития ТС, так и по частоте повторных ИМ, не получено. Проблема рестенозов вследствие преимущественного использования стентов без лекарственного покрытия внесла зна-

Рисунок 5. Частота возникновения одышки за период наблюдения



чительный вклад в процент повторных госпитализаций и развитие ОКС.

При анализе геморрагических событий, было показано, что частота «малых» кровотечений значимо преобладала в группе тикагрелора против группы клопидогрела в течение всего периода наблюдения. Применение тикагрелора не приводило к повышению общей частоты «больших» кровотечений, однако разница в проценте фатальных кровотечений позволяет подтвердить лучшую геморрагическую безопасность клопидогрела.

Нежелательные клинические явления, как в период госпитализации, так и на протяжении 12 месяцев периода наблюдения, приводили к отмене препаратов лишь в небольшом проценте случаев. По частоте отмены препарата и переводу на другой блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов группы оказались сопоставимы, однако наблюдалась тенденция к более частой отмене тикагрелора.

При оценке показателя приверженности к лечению различий между группами клопидогрела и тикагрелора не выявлено.

Ограничения исследования

Представляемый анализ точек интереса не может претендовать на абсолютную истину по причине недостаточно весомой выборки пациентов, однако данное исследование отражает тенденцию в решении вопроса о выборе между тикагрелором или клопидогрелом.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European Heart Journal. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278

2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139–228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017
3. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215
5. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 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*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
6. Ruda M.Ya., Averkov O.V., Golitsyn S.P., Gratsiansky N.A., Komarov A.L., Panchenko E.P. et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. *Cardiological bulletin*. 2014; IX (4):3–60. [Russian: Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2014;IX(4):3–60.]
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746
9. Panchenko E.P. New Possibilities in the Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherothrombosis. *Kardiologiya*. 2017;57(12):82–9. [Russian: Панченко Е.П. Новые возможности в лечении больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиология*. 2017;57(12):82–9]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10060
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
11. DiNicolantonio JJ, D’Ascenzo F, Tomek A, Chatterjee S, Niazi AK, Biondi-Zoccai G. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):1739–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.135
12. De Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *European Heart Journal*. 2011;32(23):2919–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr424
13. Spaulding C, Morice M-C, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S et al. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *European Heart Journal*. 2006;27(9):1054–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi843
14. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
16. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675934
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 1986;24(1):67–74. PMID: 3945130
18. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
19. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(4):256–65. PMID: 1906692
20. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
21. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
22. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. on Behalf of the RECORD Registry Participants. Six Months Results of the Russian Independent Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. *Kardiologiya*. 2011;51 (12):11–6. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология*. 2011;51(12):11–6.]
23. Shevchenko I.I., Erlikh A.D., Islamov R.R., Budyak V.A., Provotorov V.M., Gratsiansky N.A. on Behalf of Participants of RECORD and RECORD-2 Registries. Comparison of data from registries of acute coronary syndromes RECORD and RECORD-2: management of patients and its results in non-invasive hospitals. *Kardiologiya*. 2013;53 (8):4–10. [Russian: Шевченко И.И., Эрлих А.Д., Исламов Р.Р., Будяк В.А., Провоторов В.М., Грацианский Н.А. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*. 2013;53(8):4–10.]
24. Erlikh A.D., Matskeplishvili S.T., Gratsiansky N.A., Buziashvili Yu.I. First Moscow «Snapshot» register of acute coronary syndromes: characteristics of patients, management and outcomes during hospitalization. *Kardiologiya*. 2013;53 (12):4–13. [Russian: Эрлих А.Д., Матскепишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013;53(12):4–13.]

Статья поступила 08.07.18 (Received 08.06.18)