

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

¹ – ФГБОУ ВО «НижГМА» 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

ОСНОВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА СТЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНОЙ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

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

Ссылка для цитирования: Коротаева Е. С., Королева Л. Ю., Ковалева Г. В., Кузьменко Е. А., Носов В. П. Основные предикторы тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне различной двойной антитромбоцитарной терапии. Кардиология. 2018;58(С1):12–21

РЕЗЮМЕ

В обзоре анализируются литературные источники, с разных сторон освещающие проблемы тромбоза стента, его основные предикторы, у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства. Освещаются вопросы сравнительной эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогрела, а также влияния двойной антитромбоцитарной терапии на тромбоз стента. Затрагивается проблема приверженности пациентов к двойной антитромбоцитарной терапии. Необходимость такой комплексной оценки обусловлена тем, что несмотря на все усилия, включающие расширение как технических, так и терапевтических возможностей, проблема тромбоза стента остается актуальной.

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

¹ – Nizhny Novgorod State Medical Academy, 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

MAJOR PREDICTORS OF STENT THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME FOLLOWING TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WHO RECEIVED DIFFERENT DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY

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. Major predictors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome following transcatheter coronary intervention who received different double antiplatelet therapy. Kardiologiya. 2018;58(S1):12–21

SUMMARY

The review analyzes the reports addressing from different standpoints the issue of stent thrombosis and its major predictors in patients with acute coronary syndrome following transcatheter coronary interventions. The review focuses on comparative efficacy and safety of ticagrelor and clopidogrel and the effect of double antiplatelet therapy on stent thrombosis. The issue of patients' compliance with double antiplatelet therapy is also discussed. Such comprehensive evaluation is warranted since despite all efforts for expanding both technical and therapeutic possibilities, the issue of stent thrombosis remains relevant.

Введение

Тромбоз стента (ТС) – редкое, но очень серьезное осложнение, последствиями которого становятся нестабильная стенокардия, ИМ или внезапная коронарная смерть [1–3]. ТС наблюдается примерно в 0,87–2,2% случаев и развивается, как правило, в течение первого года после имплантации стента [4, 5]. Данные крупномасштабных клинических реестров сообщают о заболеваемости ТС до 0,4–0,6%

в год [6, 7]. По некоторым отечественным данным, наиболее часто ТС возникает в течение первых 5–6 часов после стентирования. В случае экстренного стентирования после неудачной (окклюзия или угрожающая окклюзия) плановой коронарной ангиопластики у 43% пациентов тромбоз стента развивается в 1-е сутки после процедуры, а более чем у 80% пациентов – в первые 12 ч. В исследовании STENTIMI у 70% больных острым ИМ развитие ТС наблюдали в пер-

вые 7 дней (в 50% случаев в первые 24 ч после процедуры стентирования), у остальных 30% пациентов – на 10–20-е сутки после процедуры [8, 9]. В настоящее время частота ТС у пациентов с хроническими формами ИБС находится в пределах 0,5–4% (в среднем составляет 1,5%) [8].

В связи с применением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) частота развития ТС снизилась до 1% в течение 1 года [10–12]. Однако ситуация в России остается менее благоприятной, так как рецидив ОКС вследствие ТС развивается у 8% пациентов [13, 14].

Следует особенно подчеркнуть, что ТС имеет большое клиническое значение, из-за высокого риска развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий. Смертность в результате ТС, по данным некоторых авторов, составляет 45% [15].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о повышенном риске ТС с лекарственным покрытием (DES) в сравнении с голометаллическими стентами (BMS). Некоторые данные из крупных реестров и мета-анализ рандомизированных исследований указывают на более высокий риск тромбоза DES, тогда как другие указывают на отсутствие такого риска. Клиническая значимость этих событий требует дальнейшего обсуждения¹ [16].

Классификация тромбозов стентов

В современной клинической практике используется классификация ТС, принятая Академическим исследовательским консорциумом (Academic Research Consortium-ARS) в 2006 г. [17]. Согласно этой классификации выделяют следующие типы ТС в зависимости от времени его возникновения: острый тромбоз – возникший до 24 ч после имплантации стента, подострый тромбоз от 24 ч до 30 дней, поздний тромбоз – от 30 дней до 12 месяцев и очень поздний тромбоз, определявшийся через 1 год после имплантации стента (табл. 1).

Также выделяют следующие критерии ТС:

- определенный/подтвержденный тромбоз стента – развитие ОКС и ангиографическое подтверждение тромбоза или окклюзии стента или патологоанатомическое подтверждение тромбоза стента;
- вероятный – необъяснимая смерть в течение 30 суток после стентирования, ИМ в бассейне артерии вмешательства без ангиографического подтверждения тромбоза стента;
- возможный – необъяснимая смерть после 30 суток от момента стентирования (табл. 2).

Механизмы развития тромбоза стента

Стоит отметить, что оба типа стентов, как BMS, так и DES, приводят к травматизации стенки сосуда. Травма сосуди-

стой стенки во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) способствует развитию местной воспалительной реакции, адгезии, активации и агрегации тромбоцитов. В дальнейшем образуется пристеночный тромб, происходит миграция и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и реэндотелизация, а также синтез компонентов внеклеточного матрикса [18, 19]. Эти процессы являются физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Также известно, что утрата части эндотелия при имплантации стента приводит к взаимодействию тромбоцитов с коллагеном и фактором Виллебранда, расположенными в субэндотелии, что приводит к их адгезии и агрегации. В результате происходит усиленное образование тромбина, запускающего коагуляционный каскад, развитие воспалительной реакции и пролиферации, а также активацию фибринолитической системы крови и апоптоз тромбоцитов [20–23]. Однако большинство известных механизмов апоптоза тромбоцитов ускользает от действия многих антиагрегантов, и это может являться причиной резистентности к некоторым из препаратов ДАТ. Повреждение эндотелия сосудов в ходе ЧКВ, задержка эндотелизации стента и дисфункция образующегося вновь эндотелия оказывают значительное влияние на формирование как рестеноза, так и тромбоза внутри стента [24–26]. В связи с данными механизмами тромбообразования после имплантации стента эффективно проводимая ДАТ является обязательной в течение определенного количества времени после ЧКВ.

Предикторы тромбоза стента

Существуют несколько факторов, связанных с повышенным риском ТС. Они включают процедуру и технику вмешательства, состояние пациента, характер поражения коронарных артерий. Эти факторы играют важную роль в возникновении острого и подострого ТС [16, 27].

Факторами, связанными с техническими особенностями вмешательства, являются неправильное расположение стента, феномен замедленного или отсутствующего кровотока после стентирования (slow-reflow/no-reflow), неполное раскрытие стента и остаточный стеноз, резидуальная диссекция, имплантация множественных стентов, методика «crush» бифуркационного стентирования, окклюзия боковой ветви, а также необходимость применения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов П₂Y₁₂ [16, 28–31]. Эти факторы представляют интерес, поскольку они могут быть исключены во время вмешательства, но значительных отличий между стентами BMS и DES выявить не удается. Между тем, после имплантации DES особенно отмечалось, что длина стента, неполное его раскрытие и остаточный стеноз коррелируют с повышенным риском тромбоза стента [16].

¹ – Wood S. Day 1: FDA panel accepts stent thrombosis but rejects increased death/MI risk for on-label DES use. <http://www.theheart.org/article/759327.do> или <http://www.medscape.com/viewarticle/549048>.

К факторам, связанным с состоянием пациента, относятся СД, пожилой возраст, активное курение, снижение ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) менее 40%, высокий класс острой СН по Killip (III–IV), снижение скорости клубочковой фильтрации, серьезные кардиальные осложнения в течение 30 дней после процедуры, перенесенный ИМ, резистентность к действию клопидогрела, ЧКВ на фоне развития ОКС [4, 13, 29, 30, 32–37]. В частности, повышенный риск у пациентов с ОКС связывают с задержкой заживления, отсутствием эндотелизации и наличием выраженной воспалительной и тромбогенной среды, сопровождающейся повышенной реактивностью тромбоцитов.

Кроме того, сообщается, что некоторые признаки поражения коронарных артерий связаны с повышенным риском ТС, а именно – бифуркационное или многососудистое поражение, рестеноз внутри стента, кальциноз, тотальная окклюзия, поражение типа «С», а также протяженность стентированного сегмента [30, 34, 35, 37, 38]. Доказано, что протяженное поражение симптомсвязанной артерии (более 30%), малый диаметр коронарной артерии и предпроцедурная окклюзия сосуда (TIMI 0-I) достоверно увеличивают риск позднего ТС [38]. По некоторым данным, наличие субтотального стеноза в проксимальном сегменте ПНА у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ, является одним из предикторов ТС [39]. Кроме того, увеличивает риск ТС в течение первого года после имплантации самостоятельное прекращение пациентами приема ДАТ [40].

Двойная антитромбоцитарная терапия после ЧКВ: влияние на тромбоз стента

Безусловно, адекватно проводимая ДАТ влияет на результат ЧКВ и направлена на снижение риска тромбообразования как в ближайшем, так и в отдаленном периодах. ДАТ, включающая комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P2Y12-рецепторов, необходима для подавления процессов тромбообразования у пациентов, перенесших ОКС с подъемом (ОКСпСТ) и без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ), независимо от выполнения вмешательств на коронарных артериях в течение 12 месяцев [41, 42]. Необходимость исследовать более длительные режимы ДАТ в первую очередь возникла из-за беспокойства по поводу позднего и очень позднего тромбоза стента, возникающего после имплантации стентов DES первого поколения. Новое поколение DES продемонстрировало превосходную безопасность, а также сохранило и даже несколько улучшило эффективность по сравнению с DES первого поколения, в частности, в отношении снижения риска ТС и рецидивирующего ИМ² [42, 43].

С появлением ингибиторов P2Y12-рецепторов (клопидогрел, тиклопидин, прасутрел, тикагрелор, кангрелор)

Таблица 1. Тромбоз стента в зависимости от времени его развития

Тромбоз стента	Время развития
Острый тромбоз стента*	0 до 24 ч после имплантации стента
Подострый тромбоз стента*	От 24 ч до 30 дней после имплантации стента
Поздний тромбоз стента	От 30 дней до 1 года после имплантации стента
Очень поздний тромбоз стента	Более 1 года после имплантации стента*

* – Острый и подострый могут быть объединены термином ранний тромбоз стента (0–30 дней).

Таблица 2. Критерии тромбоза стента

Определенный тромбоз стента
<ul style="list-style-type: none"> • Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Наличие тромба, возникшего в стенте или в сегменте на 5 мм проксимальнее или дистальнее зоны стентирования, а также наличие как минимум, одного из следующих критериев в течение 48 часов: <ul style="list-style-type: none"> – новое острое появление симптомов ишемии в покое, – новые ишемические изменения на ЭКГ, предполагающие острую ишемию, – типичное повышение и последующее снижение сердечных биомаркеров (тропонинов), как признак острого ИМ. • Неокклюзирующий тромб. • Внутрикоронарный тромб определяется как некальцифицированный дефект заполнения, окруженный контрастным веществом (с 3-х сторон или в пределах коронарного стеноза). • Окклюзирующий тромб. • Кровоток TIMI 0 или TIMI 1 внутри стента или проксимальнее от стента до наиболее смежной проксимальной боковой или главной ветви. • Патологоанатомическое подтверждение тромбоза стента. • Свидетельство недавнего тромбоза внутри стента, определенного на вскрытии или путем исследования тканей, полученных после тромбэктомии.
Вероятный тромбоз стента
<ul style="list-style-type: none"> • Любая необъяснимая смерть в течение первых 30 суток после стентирования. • Любой ИМ в бассейне артерии вмешательства без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствие любой другой явной причины.
Возможный тромбоз стента
<ul style="list-style-type: none"> • Любая необъяснимая смерть позже 30 суток после стентирования.

Большинство случаев ТС как BMS, так и DES, происходят в течение первых 30 дней после имплантации стента несмотря на обязательный прием ДАТ.

для ингибирования активности тромбоцитов в сочетании с АСК частота ТС значительно снизилась до 1% [44]. В связи с развитием лейкопении на фоне приема тиклопидина препарат не используется в настоящее время. Широкий арсенал антитромбоцитарных препаратов с активным внедрением тикагрелора и прасутрела привел к появлению вопросов у кардиоло-

² – Wood S. Day 1: FDA panel accepts stent thrombosis but rejects increased death/MI risk for on-label DES use. <http://www.theheart.org/article/759327.do> или <http://www.medscape.com/viewarticle/549048>.

гов, оказывающих помощь пациентам с ОКС [45]. Несмотря на то, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) приоритетно использование этих средств вместо клопидогрела, врачи ежедневно сталкиваются с необходимостью выбора оптимального блокатора P2Y₁₂, оценивая ожидаемые индивидуальные эффективность (в отношении ТС в том числе), гемorragическую безопасность и стоимость достаточно длительного лечения. Для врачей, практикующих на территории РФ, в отличие от врачей в других странах проблема выбора блокатора P2Y₁₂ менее значима, так как выбор заключается только между тикагрелором и клопидогрелом (опыт применения в России прасутрела невелик, а кагрелора – отсутствует вовсе).

Клопидогрел и проблема резистентности, как фактор, влияющий на тромбоз стента

Клопидогрел используется в терапии пациентов с ЧКВ на протяжении 15 лет, поэтому основной массив данных накоплен относительно опыта применения именно клопидогрела [46]. Результаты первого исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events, 2000 г.), согласно которому пациенты получали ДАТ (комбинация АСК + клопидогрел), по итогам 12 месяцев наблюдения за пациентами с ОКСбпСТ показали снижение первичных конечных точек (ИМ, сердечно-сосудистая смерть и инсульт) на 20%, а при ОКСпСТ на 40%, что явилось чрезвычайно значимым результатом. В исследовании CLARITY (CLpidogrelas Adjunctive Reperfusion Therapy) у больных ОИМ была продемонстрирована эффективность добавления клопидогрела к фибринолитической терапии и АСК [47]. Первичная конечная точка исследования CLARITY (отсутствие кровотока по инфаркт-связанной артерии (ИСА) по данным коронарографии, рецидив ИМ или смерть) зарегистрирована в 21,7% случаев в группе плацебо, а в группе клопидогрела – в 15% случаев. Абсолютное снижение риска составило 6,7%, относительное – 36% ($p < 0,001$). Получавшие клопидогрел пациенты значительно реже нуждались в экстренной коронарографии (15,4% против 18,6%; $p = 0,01$) и неотложной реваскуляризации во время первичной госпитализации (19,5% против 23,3%; $p = 0,005$). Говоря о безопасности клопидогрела в составе ДАТ в дополнение к тромболитической терапии, следует подчеркнуть, что в группах сравнения исследования CLARITY не отмечено достоверных различий в частоте крупных и мелких кровотечений. В исследовании CURRENT-OASIS 7 было показано, что использование высоких нагрузочных доз клопидогрела (600 мг vs 300 мг) обеспечивает более быстрое ингибирование P2Y₁₂ АДФ-рецепторов тромбоцитов.

В ходе обсуждения эффективности клопидогрела по данным многих исследований (CURE, CLARITY, COMMIT CCS2 и др.) стоит затронуть проблему резистентности к данному препарату и в связи с этим – к развитию осложнений.

Такое редкое, но потенциально фатальное осложнение интервенционного лечения ОКС, как ТС, может восприниматься, как неэффективность проводимой ДАТ. По данным некоторых источников, до 10% пациентов, получавших комбинацию аспирина и клопидогрела, будут иметь повторные ишемические события в течение первого года после ОКС с частотой ТС до 2% [4, 5, 48]. Этот остаточный риск может быть частично объяснен неоптимальным ингибированием тромбоцитов в связи с неадекватным ответом на клопидогрел. На сегодня клопидогрел – один из наиболее распространенных представителей группы тиенопиридинов [49]. Препарат является пролекарством и проходит сложную двухэтапную биотрансформацию в печени для реализации своего антиагрегантного эффекта, необратимо связываясь с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов. Около 15% клопидогрела абсорбируются в кишечнике и далее превращаются в активный метаболит, от содержания которого в плазме зависит его антиагрегантная активность, в то время как другие 85% – инактивируются эстеразами плазмы крови, превращаясь в неактивный метаболит. Таким образом, активность клопидогрела зависит от уменьшения содержания активного метаболита в плазме крови.

У ряда пациентов вариабельность антиагрегантного действия клопидогрела может быть обусловлена некоторыми фармакокинетическими факторами, в том числе недостаточной дозой препарата, нарушением абсорбции и образования из пролекарства активного метаболита (вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты системы цитохрома 450), а также лекарственным взаимодействием.

Однако возникновение как ишемических, так и геморрагических осложнений, связано и с прогрессированием процессов атеротромбоза и с имеющимися у пациента ФР (СД, дислипидемией, почечной недостаточностью и др.). Тем не менее имеется достаточное количество данных о прямой зависимости развития неблагоприятных исходов от степени ингибирования активности тромбоцитов в ответ на прием антиагреганта или так называемой остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) [50, 51].

Для оценки эффективности действия клопидогрела существует разные методики определения ОРТ (импедансная агрегатометрии, метод количественной проточной цитофлюоометрии (оценка фосфорилирования VASP), турбодиметрический метод выявления тромбоцитарных агрегатов в плазме крови (агрегометр VerifyNow P2Y₁₂) и др.) [52]. Однако в настоящее время экспертами рабочей группы по тромбозам ЕОК рутинное исследование ОРТ в повседневной практике у пациентов с ОКС среднего и высокого риска, подвергаемых ЧКВ, не рекомендуется. Предпочтительнее таким пациентам вместо клопи-

догрела получать ингибиторы P2Y12 рецепторов нового поколения, а именно тикагрелор [50, 53].

Эффекты тикагрелора: данные, полученные в исследовании PLATO

Тикагрелор является активным лекарством и не требует метаболизации в печени. Согласно современным рекомендациям тикагрелору отдается предпочтение над другими ингибиторами P2Y12-рецепторов [41]. Тикагрелор обладает обратимым действием на тромбоциты, является прямым ингибитором P2Y12 АДФ рецепторов тромбоцитов и, в отличие от клопидогрела, обеспечивает быстрое наступление антиагрегантного эффекта. В связи с данным механизмом резистентность к действию препарата отсутствует, в то время как у пациентов, принимающих клопидогрел, может наблюдаться, что также приводит к развитию ТС. Преимущества тикагрелора над клопидогрелом представлены в исследовании PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором сравнивались эффективность и безопасность применения тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг; поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки) по сравнению с клопидогрелом (нагрузочная доза 300–600 мг, поддерживающая 75 мг 1 раз в сутки) у больных с ОКС, период наблюдения составил 12 мес [54]. Все больные получали АСК в дозе 75–100 мг.

Эффективность

На фоне лечения тикагрелором по сравнению с клопидогрелом наблюдалось уменьшение общего количества первичных конечных точек, включая смерть от сосудистых причин, ИМ или инсульт: 9,8 vs 11,7%, ОР 0,84; ДИ 0,77–0,92; $p < 0,001$, снижение риска составило 16%. Также достоверно снизилась частота развития ИМ с 6,9 до 5,8%; $p < 0,005$; и смерть от сосудистых причин с 5,1 до 4%; $p < 0,001$. При анализе вторичных конечных точек в группе тикагрелора реже, чем в группе клопидогрела, регистрировалась комбинированная конечная точка – смерть от любой причины, ИМ и инсульт (10,2% vs 12,3%; $p < 0,001$); и комбинированная конечная точка – смерть от сосудистых причин, ИМ, инсульт, тяжелая рецидивирующая ишемия, транзиторная ишемическая атака (ТИА) и другие варианты артериального тромбоза (14,6% vs 16,7%; $p < 0,001$). Также на фоне терапии тикагрелором уменьшался уровень общей смертности с 5,9 до 4,5%; $p < 0,001$. Не было выявлено значимых различий в частоте инсульта в группе тикагрелора против клопидогрела (1,5% vs 1,3%; $p < 0,22$), хотя геморрагический инсульт чаще развивался на фоне приема тикагрелора, чем на фоне приема клопидогрела [23 (0,2%) по сравнению с 13 (0,1%); номинальное $p = 0,10$].

Среди пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ, определенный ТС в группе тикагрелора наблюдался реже (1,3% по сравнению с 1,9%; $p = 0,009$), чем в группе клопидогрела. Число случаев ТС было достоверно ниже в группе тикагрелора как при использовании стентов с лекарственным покрытием

ем, так и без них. Частота случаев определенных ТС в группе тикагрелора была достоверно ниже как через 30 дней, так и через 360 дней наблюдения в сравнении с группой клопидогрела, включая и тех пациентов, кто принимал нагрузочную дозу препарата 600 мг и более. Таким образом, по данным исследования PLATO, тикагрелор показал большую эффективность по сравнению с клопидогрелом, в частности, у пациентов, перенесших ЧКВ.

Безопасность

Стоит отметить, что значимых различий по частоте больших кровотечений в группах лечения тикагрелором и клопидогрелом не было выявлено (11,6% и 11,2%; $p < 0,43$). Различий в частоте больших кровотечений по критериям TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (7,9% на фоне приема тикагрелора и 7,7% – клопидогрела; $p = 0,57$), а также фатальных и угрожающих жизни кровотечений (5,8% в обеих группах $p = 0,70$) также не было выявлено. Однако у получавших тикагрелор пациентов чаще отмечались большие кровотечения, не связанные с аорто-коронарным шунтированием (АКШ) (4,5% vs 3,8%; $p < 0,03$), включая увеличение количества фатальных внутричерепных кровотечений [26 (0,3%) по сравнению с 14 (0,2%); $p = 0,06$], при уменьшении частоты других фатальных кровотечений. В то же время количество связанных с АКШ кровотечений было меньше среди лиц, получавших тикагрелор (7,4 vs 7,9%). [54]. Касааясь профиля безопасности, стоит сказать, что благоприятные эффекты тикагрелора достигались без значимого увеличения частоты больших кровотечений. Однако некоторое замешательство в отношении сравнения риска развития внутричерепных кровотечений в исследовании PLATO вносят противоречивые сообщения об этих событиях в разных источниках. Примечательно, что из 13 фатальных внутричерепных кровотечений 11 случились в группе тикагрелора и только 2 у получавших клопидогрел [55]. По данным других источников [56, 57], разница по фатальным внутричерепным кровотечениям оказалась более значительной, так как в группе клопидогрела от такого кровотечения умер только 1 больной [56, 57]. Среди дополнительных аргументов в пользу лучшего профиля геморрагических осложнений у клопидогрела является вдвое меньшая частота отмены препарата из-за кровотечений. Необходимо уточнить, что в исследовании PLATO не изучалось применение тикагрелора у лиц, получавших тромболитическую терапию.

Наряду с этими исследованиями проводился анализ результатов 45073 пациентов с ОКС из реестра SWEDEHEART, получавших тикагрелор, против тех, кто получали клопидогрел. После 2-летнего периода наблюдения лечение тикагрелором ассоциировалось с более низким уровнем смертности (5,8% против 12,9%), а также с более низкими показателями ИМ и ТС по сравнению с клопидогрелом [58]. Эти результаты реальной клинической

практики согласуются с ранее полученными результатами рандомизированных испытаний [54].

Таким образом, в случае первичных ЧКВ, тикагрелор, на основании результатов прямого сравнения, представляет более предпочтительным, нежели клопидогрел и в качестве профилактики ТС. Эффективность тикагрелора сохраняются у больных с ОКС, в отношении которых избрана как инвазивная, так и консервативная стратегия 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 точки исследования за счет его большего влияния на риск нефатальных ишемических событий. Учитывая большее подавление активности тромбоцитов при использовании тикагрелора, одинаковая геморрагическая безопасность его и клопидогрела вызывает некоторые сомнения, что требует дальнейшего изучения [56, 59].

Что же касается нежелательных явлений, то тикагрелор отменялся по этой причине несколько чаще, чем клопидогрел (7,4% vs 6%, $p < 0,001$). Одышка чаще наблюдалась в группе тикагрелора, чем клопидогрела (13,8 vs 7,8%, $p < 0,001$), и стала причиной отмены препарата в 0,9% случаев.

Необходимо напомнить, что данных о возможности использования тикагрелора у больных, получивших тромболитическую терапию – нет, а значит, нет информации об эффективности и безопасности тикагрелора при фармакоинвазивном подходе и отсроченных ЧКВ у больных с ОИМпST.

Приверженность к ДАТ, как один из предикторов тромбоза стента

Самостоятельное прекращение пациентами приема ДАТ достоверно увеличивает риск ТС в течение 1 года после имплантации [40]. По некоторым наблюдениям, было показано, что прекращение ДАТ особенно связано с тромбозом DES. Стоит отметить, что у пациентов с имплантированными DES стентами может рекомендоваться более длительный прием ДАТ по сравнению с BMS стентами после тщательной оценки риска ишемических событий и кровотечений [41]. Данных, подтверждающих длительность ДАТ после стентирования DES более 1 года у больных ОКСбпST, пока недостаточно. Однако у пациентов, перенесших ИМ при сохраняющемся высоком риске повторных атеротромботических событий и низком риске кровотечений, по современным данным 2017 г., может быть рекомендовано продление приема тикагрелора в составе ДАТ более 12 месяцев в дозе 60 мг 2 раза в день [42].

Проблема приверженности к длительному применению ДАТ является актуальной не только в клинической практике, но также в крупных клинических исследованиях [54, 60, 61].

Так, в исследовании CURE 46,2% пациентов прерывали прием клопидогрела более 5 дней, а 21,1% прекратили прием препарата раньше времени. Но, как выяснилось, это не относилось собственно к исследуемому препарату (клопидогрелу); такая же доля пациентов, прерывавших и прекративших прием ДАТ раньше времени, отмечалась и в группе с плацебо – 45,4% прерывали прием плацебо больше 5 дней, а 18,8% прекратили прием плацебо раньше времени [60]. В исследовании PLATO, где пациенты с разными типами ОКС в качестве дополнения к АСК получали один из ингибиторов P2Y12-рецепторов, клопидогрел или тикагрелор, прекращение приема каждого из них встречалось относительно редко, но клопидогрел достоверно реже, чем тикагрелора – 6,0 против 7,4% ($p < 0,0001$) [54]. В данном случае причиной отмены препарата могло быть появление нежелательных клинических явлений, таких как одышка, и др.

Похожее преимущество клопидогрела над другим ингибитором P2Y12-рецепторов – прасугрелом было выявлено в исследовании TRILOGY, где медиана времени ДАТ у пациентов с ОКСбпST, лечившихся без реваскуляризации, составляла 14,8 мес. В группе получавших клопидогрел 22% пациентов прекратили ДАТ раньше времени, а в группе получавших прасугрел доля прекративших лечение составила 24% ($p = 0,03$) [61]. Оказалось, что приверженность к длительному использованию ДАТ в реальности хуже по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями [62]. Так, например, в регистре MINAP-GPRD (2003–2009 гг.) было показано, что через 1 год после ОКСпST 54%, а после ОКСбпST 53% пациентов продолжали принимать клопидогрел [62].

Существуют некоторые данные о приверженности к использованию ДАТ в России. В регистре ОКС РЕКОРД (2007–2008 гг.) через 6 мес. 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% [63]. Спустя несколько лет в регистре РЕКОРД-2 относительное снижение числа пациентов, принимающих клопидогрел, от стационарного лечения к выписке также составило 12% [64], а в 2012 г. в первом Московском регистре ОКС – 7% [65]. Данные Московского регистра ОКС показали, что отсутствие клопидогрела в списке препаратов, которые пациенты получали в стационаре, стало одним из независимых предикторов смерти за 6 мес. после ОКС [66].

Одним из примеров опасности преждевременного прекращения ДАТ являются результаты регистра SWEDENHEART, которые показали, что частота объединенных неблагоприятных событий (смерть от любой причины, инсульт или повторный инфаркт) была достоверно меньшей у пациентов, продолжавших использование ДАТ (АСК + клопидогрел) > 6 мес. [67].

Результаты другого регистра-PARIS показали, что преждевременное прекращение ДАТ было связано с досто-

верно большим риском развития объединенных неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, новый ИМ, срочная реваскуляризация). Эта связь была обусловлена в основном за счет прекращения ДАТ в первые 7 дней после ЧКВ [68–70]. По результатам PARIS установлено, что пациенты с низкой приверженностью к ДАТ по сравнению с пациентами с высокой приверженностью были достоверно старше, среди них было достоверно больше женщин, лиц с дислипидемией в прошлом, меньше лиц с высоким уровнем образования. Пациенты с низкой приверженностью к ДАТ достоверно чаще получали ДАТ из-за ОКС, имели большую среднюю дозу АСК, им чаще устанавливали стенты BMS и реже – стенты DES [68].

Таким образом, приверженность к использованию ДАТ после ОКС или процедуры ЧКВ и стентирования является одним из факторов, связанных с более благоприятным прогнозом, в то время как продолжительное, и особенно раннее, прерывание ДАТ ассоциируется с неблагоприят-

ными исходами и, конечно, является одним из основных факторов, влияющих на развитие ТС.

Заключение и выводы

Проблема ТС продолжает интенсивно изучаться в настоящее время. Многофакторный характер данного осложнения у пациентов с ОКС дает повод для дальнейшего поиска предикторов несостоятельности стентов. По-прежнему остаются важными вопросы баланса между лучшей эффективностью и разумной безопасностью применения двойной антитромбоцитарной терапии, длительности применения ДАТ у пациентов с разными типами стентов, персонализации ДАТ, включая подбор оптимальных доз дезагрегантов. Также особенно важна разработка путей повышения приверженности к ДАТ, т.к. именно ДАТ является основой стратегии предупреждения ТС, а преждевременное прекращение приема препаратов заметно увеличивает риск ТС после ЧКВ. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения для улучшения прогноза кардиологических пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(2):119–27. DOI:10.1016/j.jacc.2007.04.031
- Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):954–9. DOI:10.1016/j.jacc.2004.11.065
- Riegger J, Byrne RA, Joner M, Chandraratne S, Gershlick AH, Ten Berg JM et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1538–49. DOI:10.1093/eurheartj/ehv419
- Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher regist/ry. *Circulation*. 2006;113(11):1434–41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532242
- Roy P, Torguson R, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(2):167–72. DOI:10.1002/ccd.21122
- Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1267–74. DOI:10.1016/j.jcin.2013.06.015
- Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125(9):1110–21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560
- Абрамов А. С., Сальников Д. В., Никеров К. Ю. Тромбозы стентов у пациентов с острым ИМ. *Кремлевская медицина Клинический вестник*. 2011;(2):17–9. [Abramov A.S., Salnikov D.V., Nikerov K.Yu. Stent thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Kremlin medicine. Clinical bulletin*. 2011;2:17–9.]
- Monassier JP, Hamon M, Elias J, Maillard L, Spaulding C, Raynaud P et al. Early versus late coronary stenting following acute myocardial infarction: results of the STENTIM I Study (French Registry of Stenting in Acute Myocardial Infarction). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;42(3):243–8. PMID:9367093
- Aoki J, Lansky AJ, Mehran R, Moses J, Bertrand ME, McLaurin BT et al. Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation*. 2009;119(5):687–98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804203
- Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353(22):2373–83. DOI:10.1056/NEJMra052717
- Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation*. 2007;116(17):1952–65. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683995
- Иоселиани Д. Г., Роган С. В., Семитко С. П. Стентирование инфаркт-ответственной артерии в первые часы острого ИМ: ближайшие и среднеотдаленные результаты. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2003;(2):24–9. [Iosseliani D. G., Rogan S. V., Semitko S. P. Stentirovanie infarkt-otvetstvennoj arterii v pervye chasy ostrogo infarkta miokarda: blizhajshie i sredneotdalennye rezul'taty. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2003;2:24–9. [In Russ.]]
- Буза В. В., Карпов Ю. А., Самко А. Н., Деев А. Д., Лопухова В. В., Левицкий И. В. и др. Оценка течения ИБС после установки стентов с лекарственным покрытием и непокрытых металлических стентов: данные трехлетнего наблюдения. *Кардиология*. 2009;49(1):9–13. [Buza V.V., Karpov Yu.A., Samko A.N., Deev A.D., Lopukhova V.V., Levitsky I.V., Sozykin A.V. Assessment of the Course of Ischemic Heart Disease After Placement of Stents With Drug Covering and Uncovered Metal Stents: Data of 3 Years Follow-up. *Kardiologija*. 2009;49(1):9–13.]
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126–30. DOI:10.1001/jama.293.17.2126
- 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
- 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 standar-

Трайкор

145 мг Фенофибрат

Для лечения дислипидемии*
при сахарном диабете II типа

Поможет остановить разрушения*

Осложнения
сахарного диабета
II типа

* В соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» гиплипидемическая терапия (статины, фибраты) должна назначаться для профилактики макрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом и с целью коррекции дислипидемии.

ООО «Збботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»,
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.abbott-russia.ru



Трайкор, 145 мг

МНН: Фенофибрат. **Регистрационный номер:** ЛСР-002450/09. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксон) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидотемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидотемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс C по шкале Чайлд-Пью (включая билирубинный широк и персистирующее нарушение функции печени несанкционной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетогеном; заболевание желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктозурия; недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственным продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипотриглицеридемией. **С осторожностью:** У пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии (или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем (см. раздел «Особые указания»)); применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания, Фertility:** Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют, однако исследования на животных продемонстрировали обратное действие на фертильность препарата Трайкор. **Беременность:** Отсутствуют достаточные данные о применении фенофибрата беременными. В экспериментах на животных тератогенный эффект фенофибрата не наблюдался. Эмбриотоксичность отмечалась при назначении в ходе доклинических испытаний доз, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. **Период грудного вскармливания:** Недостаточная информация об экскреции фенофибрата и/или его метаболитов в грудное молоко. Нельзя исключать риск для грудных детей. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** Необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Таблетки Трайкор 145 мг следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. **Взрослые:** По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Пациенты, принимающие по одной капсуле фенофибрата микронизированного 200 мг или по одной таблетке фенофибрата микронизированного 160 мг (возможно применение препарата Трайкор в дозе 160 мг) в сутки, могут перейти на прием 1 таблетки препарата Трайкор 145 мг без дополнительной коррекции дозы. **Пожилые пациенты без почечной недостаточности:** Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). Эффективность терапии следует оценивать по концентрации липидов (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов) в сыворотке крови. При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. **Пациенты с нарушениями функции печени:** В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. **Пациенты с нарушениями функции почек:** Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** Признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка:** В большинстве случаев о симптомах передозировки не сообщалось. Специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повышать риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратного снижения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такого комбинированного лечения следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глицерола сообщалось о нескольких случаях обратного парадоксального снижения холестерина ЛПНП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПНП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПНП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, корректировать дозы этих препаратов. **Особые указания. Функции печени:** рекомендуется контролировать активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатита, отменить препарат Трайкор. **Пациенты:** были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. **Мышцы:** при приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гиповидеинемии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит. Мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. **Повышение функции:** в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50% выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами:** Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения). **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 30.03.2017 на основании ИМП от 10.03.2017.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

- dized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
18. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2714–21. DOI:10.1093/eurheartj/ehp275
 19. Farb A, Kolodgie FD, Hwang J-Y, Burke AP, Tefera K, Weber DK et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation*. 2004;110(8):940–7. DOI:10.1161/01.CIR.0000139337.56084.30
 20. Del Pace S, Boddi M, Rasoini R, Micheli S, Alderighi C, Caciolli S et al. Acute infection-inflammation and coronary stent thrombosis: an observational study. *Intern Emerg Med*. 2010;5(2):121–6. DOI:10.1007/s11739-010-0350-4
 21. Chia S, Megson IL, Ludlam CA, Fox KA, Newby DE. Preserved endothelial vasomotion and fibrinolytic function in patients with acute stent thrombosis or in-stent restenosis. *Thromb Res*. 2003;111(6):343–9. PMID:14698651
 22. Niccoli G, Calvieri C, Flego D, Scalone G, Imaeva A, Sabato V et al. Allergic Inflammation Is Associated With Coronary Instability and a Worse Clinical Outcome After Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(8):e002554. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002554
 23. Leytin V, Mykhaylov S, Starkey AF, Allen DJ, Lau H, Ni H et al. Intravenous immunoglobulin inhibits anti-glycoprotein IIb-induced platelet apoptosis in a murine model of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2006;133(1):78–82. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.05981.x
 24. Gabbasov ZA, Kozlov SG, Saburova OS, Titiov VN, Liakishev AA. [Stromal progenitor cells and blood leukocytes after implantation of drug-eluting stents]. *Kardiologiya*. 2010;50(1):36–41. PMID:20144156
 25. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003;9(11):1370–6. DOI:10.1038/nm948
 26. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003;108(17):2049–53. DOI:10.1161/01.CIR.0000089507.19675.F9
 27. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Киприна Е.С., Барбараш О.Л., Веремеев А.В., Груздева О.В. и др. Предикторы тромбоза стента у больных с ОКС подъемом сегмента ST, подвергшихся первичной процедуре на коронарной артерии. *Кардиология*. 2011;51(4):10–5. [Berns S.A., Shmidt E.A., Kiprina E.S., Barbarash O.L., Veremeev A.V., Gruzdeva O.V., Moiseenkov G.V. Predictors of Stent Thrombosis in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Subjected to Primary Coronary Artery Intervention. *Kardiologiya*. 2011;51(4):10–5.]
 28. Biondi-Zoccai GGL, Agostoni P, Sangiorgi GM, Airoldi F, Cosgrave J, Chieffo A et al. Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(5):540–6. DOI:10.1093/eurheartj/ehi618
 29. Hoye A, Iakovou I, Ge L, van Mieghem CAG, Ong ATL, Cosgrave J, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the «crush» technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1949–58. DOI:10.1016/j.jacc.2005.11.083
 30. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2584–91. DOI:10.1016/j.jacc.2006.10.026
 31. 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
 32. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):657–66. DOI:10.1016/j.jacc.2006.10.050
 33. Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1043–51. DOI:10.1016/j.jacc.2007.01.015
 34. Ge L, Airoldi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):613–20. DOI:10.1016/j.jacc.2005.05.032
 35. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha S-W, Clavijo LC et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113(8):1108–13. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.600155
 36. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):175–81. DOI:10.1016/j.jacc.2005.07.071
 37. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701–5. DOI:10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4
 38. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1020–9. DOI:10.1056/NEJMoa067731
 39. Руда М.Я., Кузьмин А.И., Меркулова И.Н., Самко А.Н., Меркулов Е.В., Акашева Д.У. Спонтанная реперфузия артерии, ответственной за развитие ИМ, у больных ИМ с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2009;81(5):20–9. [Ruda M. Ya., Kuzmin A.I., Merkulova I.N., Samko A.N., Merkulov E.V., Akasheva D.U. Spontaneous reperfusion of infarct-related artery in patients with ST elevation myocardial infarction. *Therapeutic archive*. 2009;81(5):20-9.]
 40. Савченко А.П., Черкавская О.В., Руденко Б.А. Отдаленная клиническая эффективность эндоваскулярного лечения у больных ИБС с применением коронарных рапамидин-покрытых стентов Cypher. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2006;(6):4–17. [Savchenko A.P., Cherkavskaya O.V., Rudenko B.A., Bolotov P.A. Long-term clinical efficiency of endovascular treatment using Cypher rapamycin-eluting stents in patients with coronary heart disease. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2006;6:4-17.]
 41. 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). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320
 42. 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). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393
 43. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419
 44. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-

- patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389 (10073):1025–34. DOI:10.1016/S0140-6736 (17) 30397-5
45. Чесникова А.И. Возможность повышения эффективности лечения ИБС: от аспирина к тикагрелору. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013;12 (1/ (69)):3–12. [Chesnikova A.I. Efficacy potential of the treatment of coronary heart disease: from aspirin to ticagrelor. *Russian Heart Journal*. 2013;12(1):3-12.]
 46. Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(1):107–15. [Puchinian N.F., Furman N.V., Malinova L.I., Dolotovskaya P.V. Monitoring of the effectiveness of antiplatelet therapy in cardiology practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):107-115.]
 47. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlstrom-Lundqvist C et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215
 48. Комаров А.А. Оценка чувствительности к клопидогрелу: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз*. 2015; (2):95–106. [Komarov A. L. Ocenka chuvstvitel'nosti k klopidogrelu: sovremennoe sostoyanie problemy. *Atherothrombosis Journal*. 2015;2:95-106. [In Russ.]]
 49. Kei AA, Florentin M, Mikhailidis DP, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Review: Antiplatelet drugs: what comes next? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17 (1):9–26. DOI:10.1177/1076029610385222
 50. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35 (4):209–15. DOI:10.1093/eurheartj/ehf375/
 51. Явелов И. С. Роль определения функциональной активности тромбоцитов при применении клопидогрела в практике лечения больных с коронарной болезнью сердца. *Атеротромбоз*. 2014;(1):22–32. [Yavelov I. S. Rol opredeleniya funktsionalnoy aktivnosti trombocitov pri primenenii klopidogrela v praktike lecheniya bolnyih s koronar-noy boleznью serdtsa. *Atherothrombosis Journal*. 2014;(1):22-32. [In Russ.]] DOI:10.21518/2307-1109-2014-1-22-32
 52. Комаров А.А., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. *Российский кардиологический журнал*. 252015;(3 (119)):25–34. [Komarov A. L., Panchenko E. P. Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications. *Russian journal of cardiology*. 2015;3(119):25-34.]
 53. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JL. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines./Chest. 2012;141(2 Suppl):e89S–e119S. DOI:10.1378/chest.11-2293
 54. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327
 55. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2933–44. DOI:10.1093/eurheartj/ehf422
 56. 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. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):1739–44. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.06.135
 57. Drug Approval Package: Brilinta (ticagrelor) NDA #022433 [Internet]. 2011 [cited 2018].
 58. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDHEART registry. *Eur Heart J*. 2016;37(44):3335–42. DOI:10.1093/eurheartj/ehw284
 59. De Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2919–21. DOI:10.1093/eurheartj/ehf424
 60. 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. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. DOI:10.1056/NEJMoa010746
 61. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297–309. DOI:10.1056/NEJMoa1205512
 62. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, Hemingway H, Ray KK, Begg A et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction—a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J*. 2011;32(19):2376–86. DOI:10.1093/eurheartj/ehf340
 63. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с ОКС в Российском регистре Рекорд. *Кардиология*. 2011;51(12):11–6. [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.]
 64. Шевченко И.И., Эрлих А. Д., Исламов Р.Р., Будяк В.А., Провоторов В.М., Грацианский Н.А. Сравнение данных регистров ОКС РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*. 2013;53(8):4–10. [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 noninvasive hospitals. *Kardiologiya*. 2013;53(8):4-10.]
 65. Эрлих А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Грацианский Н. А., Бузиашвили Ю.И. Первый московский регистр ОКС: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013;53 (12):4–13. [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.]
 66. Эрлих А. Д. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения. *Атеротромбоз*. 2014; (2):25–33. [Erlikh A. D. Dvoynaya antitromboticheskaya terapiya: neobhodimost priverzhennosti k lecheniyu i vozmozhnosti ee povysheniya. *Atherothrombosis Journal*. 2014;(2):25-33. [In Russ.]] DOI:10.21518/2307-1109-2014-2-1-13
 67. Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T, Sundström A, Hasvold P, Held C et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35(15):969–78. DOI:10.1093/eurheartj/ehf438
 68. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382 (9906):1714–22. DOI:10.1016/S0140-6736 (13) 61720-1
 69. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Nijaradze T, Romano M et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):186–94. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.08.067
 70. Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, García-Del Blanco B, Martí G et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2010;122(10):1017–25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938290