

Двойная антитромбоцитарная терапия больных с острым коронарным синдромом

А.В. Родионов*, Д.Х. Айнетдинова, В.А. Сулимов

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome

A.V. Rodionov*, D.Kh. Aynetdinova, V.A. Sulimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

В работе рассматривается эволюция современных подходов к применению антитромбоцитарных препаратов (аспирин, клопидогрел) при остром коронарном синдроме, а также приводятся результаты исследований эффективности и безопасности новых перспективных ангиагрегантов — прасугрела и тикагрелора.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антиагреганты, антитромбоцитарная терапия, резистентность, аспирин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

The paper presents the evolution in the modern approaches towards antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel) in acute coronary syndrome, as well as the results of the studies on effectiveness and safety of such new anti-aggregant medications as prasugrel and ticagrelor.

Key words: Acute coronary syndrome, anti-aggregants, antiplatelet therapy, resistance, aspirin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Острый коронарный синдром (ОКС) развивается в результате спонтанного разрыва атеросклеротической бляшки (АБ). Аналогичные процессы происходят при повреждении интимы коронарной артерии (КА) при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). В ответ на повреждение запускается процесс адгезии тромбоцитов к стенке сосуда с их последующей агрегацией. Клинические исходы внутрисосудистой активации и агрегации тромбоцитов хорошо известны — это коронарная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), ишемия миокарда и нарушения сердечного ритма. Говоря об экономических потерях, в США на долю ОКС приходится ежегодно 1,57 млн. госпитализаций, из них — 1,24 млн. по поводу нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST (ИМ↓ST), а 330 тыс. — по поводу ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) [1].

В этой статье обсуждаются антиагреганты — препараты, влияющие на первичное тромбообразование в зоне повреждения АБ, назначение которых является одним из краеугольных камней в лечении ОКС.

Аспирин

Ацетилсалициловая кислота (АСК) (аспирин) является старейшим из используемых сегодня антиагрегантов. Коллаборация антитромботических исследований

(Antithrombotic Trialists' Collaboration) выполняет регулярные систематические обзоры рандомизированных исследований различных антитромботических препаратов (АТП) и их комбинаций (чаще всего на основе АСК) при различных острых и хронических сосудистых заболеваниях и факторах риска (ФР) [2]. АТП в различных схемах всегда оказывались эффективнее плацебо-контроля в отношении риска сосудистых осложнений у больных с ОКС или хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Что касается аспирина, то в мета-анализе показано, что его минимально эффективная доза составляет 75 мг, а увеличение дозы не приводит к значимому повышению эффективности.

АСК — это АТП первого поколения, который в настоящее время является наиболее доступным и широко используемым. Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A₂ (TxA₂) — мощного индуктора агрегации тромбоцитов (АТ). Клинические исследования показали эффективность применения аспирина как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В 2002г Antithrombotic Trialists Collaboration опубликовала крупнейший мета-анализ рандомизированных, клинических исследований (РКИ), свидетельствующий о преимущест-

вах аспирина у пациентов с высоким риском развития ССО [2]. В мета-анализ были включены результаты 287 исследований, в которых принимали участие 135 тыс. пациентов с высоким риском развития ССО. Результаты этого мета-анализа свидетельствуют о том, что назначение аспирина этой категории больных позволяет снизить риск развития серьезных ССО: нефатальный ИМ, нефатальный инсульт (МИ), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на ~ 25 %. В целом среди больных ИБС риск тяжелых ССО снижался на 37 % ($p < 0,0001$). При отдельном анализе результатов 12 исследований, включивших > 5 тыс. пациентов с нестабильной стенокардией (НС), было показано, что прием аспирина сопровождается снижением риска сосудистых событий на 46 %. Наиболее значительными в данной области явились результаты исследования ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [3], показавшего, что эффективность аспирина при ИМ сравнима по значимости с внутривенным (в/в) введением тромболитика стрептокиназы. При совместном назначении аспирина с тромболитиком эффективность терапии увеличивалась до 42 %, причем, если тромболитик вводили в течение первых 6 ч от начала ИМ, смертность снижалась на 53 %.

Клопидогрел

Сегодня стандартом лечения любого ОКС является двойная антитромбоцитарная терапия (АТТ), включающая аспирин в сочетании с еще одним антиагрегантом. Наиболее изученным и часто применяемым препаратом является клопидогрел — тиенопиридиновое производное, необратимый ингибитор связывания аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов.

В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) изучали влияние двойной АТТ клопидогрелом и аспирином у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST). В исследование рандомизировано 12562 пациента с дебютом ОКС в течение 24 ч; больным назначали клопидогрел или плацебо в добавлении к аспирину на 3-12 мес. Клопидогрел назначали в нагрузочной дозе 300 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. У больных, получавших клопидогрел, на 20 % уменьшалась частота достижения первичной конечной точки — комбинации сердечно-сосудистой смерти, ИМ или МИ в течение 12 мес.: 9,3 % в группе (гр.) клопидогрела по сравнению с 11,4 % в гр. плацебо ($p = 0,00009$) [4].

Результаты исследования CURE были учтены при пересмотре клинических рекомендаций по лечению ОКС $\downarrow$ ST 2002г. С этого времени двойную АТТ аспирин+клопидогрел стали рассматривать в качестве обязательного элемента лечения этих пациентов.

Вслед за этим, в исследовании CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) было показано преимущество двойной АТТ аспирином 325 мг/сут. и клопидогрелом 75 мг/сут. после нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг при лечении больных, подвергнутых ЧКВ. В исследование рандомизировано 2116 пациентов; через 12 мес. частота тромботических осложнений у лиц, получавших двойную АТТ, была на 26,9 % ниже по сравнению с монотерапией аспирином [5].

Добавление клопидогрела к стандартной терапии аспирином продемонстрировало свою эффективность и при ОКС $\uparrow$ ST. В исследовании CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Thrombolysis

In Myocardial Infarction 28) показано, что применение клопидогрела у 3491 пациента с ИМ $\uparrow$ ST, улучшает проходимость КА и снижает частоту ишемических осложнений [6]. К 30-м сут. в гр. клопидогрела отмечалось достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, рецидива ишемии, требующей экстренной реваскуляризации, по сравнению с гр. плацебо на 20 % — 11,6 % vs 14,1 % ($p = 0,026$). В исследовании COMMIT-CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study) с участием 45852 пациентов с ОКС, лечившихся АСК 162 мг/сут., дополнительный прием клопидогрела 75 мг/сут. снижал относительный риск смерти, повторного ИМ и МИ во время пребывания в стационаре на 9 % — 9,3 % vs 10,1 % ($p = 0,002$) [7]. В частности, риск смерти и повторного ИМ снижался на 7 % и 13 %, соответственно, а риск МИ — на 14 % (последнее статистически незначимо). При этом клопидогрел не увеличивал частоту тяжелых кровотечений и геморрагических инсультов. Важно отметить, что исследование COMMIT выполнено на популяции больных, которые получали только медикаментозную терапию и которым не проводили ЧКВ, что позволяет применять его результаты к российской популяции, в которой, к сожалению, большинству пациентов с ОКС проводится лишь медикаментозное лечение.

В 2006г опубликованы результаты исследования ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis), в котором изучали более высокие нагрузочные дозы клопидогрела (600 и 900 мг) для больных, которым выполняли ЧКВ. Позитивные результаты этого и еще нескольких небольших клинических исследований позволили включить в европейские рекомендации возможность применения 600 мг клопидогрела при необходимости быстрого насыщения препаратом (в частности, перед ЧКВ) [8].

В 2010 г завершилось исследование OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes pilot study) 7 и были опубликованы его результаты, которые оказались несколько неожиданными. В это исследование с факториальным дизайном 2х2 были включены 25086 больных с ОКС, которым планировали инвазивное лечение. Больные были рандомизированы для терапии удвоенной дозой клопидогрела (600 мг нагрузочная доза в 1 сут., затем 150 мг/сут. в течение 6 сут., затем 75 мг/сут. ежедневно) и стандартной дозой клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг в 1 сут., затем поддерживающая доза 75 мг/сут. ежедневно). Второе сравнение проводили между высокой (300-325 мг/сут.) и низкой (75-100 мг/сут.) дозами аспирина. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и МИ в течение 30 сут.) достигнута у 4,2 % больных, получавших удвоенную дозу клопидогрела и у 4,4 % больных, получавших стандартную терапию — отношение рисков (ОР)=0,94, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,83-1,06 ($p = 0,30$). Частота тяжелых кровотечений на фоне удвоенной дозы клопидогрела составила 2,5 %, при стандартной терапии — 2,0 % (ОР=1,24, 95 % ДИ 1,05-1,46; $p = 0,01$). Удвоение дозы аспирина не повлияло ни на показатели эффективности, ни на риск кровотечений. Авторы исследования заключают, что у больных ОКС, в отношении которых избрана ранняя инвазивная тактика лечения, не выявлено достоверных различий между удвоенной и стандартной дозами клопидогрела в отношении первичной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти, ИМ и МИ [9].

Однако у 17263 пациентов, которым выполнены ЧКВ, удвоенная доза клопидогрела уменьшала частоту тромбозов стента — 1,6 % vs 2,3 %; ОР=0,68; 95 % ДИ 0,55–0,85 ($p=0,001$) [9]. Таким образом, рекомендация применения удвоенной нагрузочной дозы для больных, направляемых на ЧКВ, до настоящего времени остается в силе [10].

Стратегия повторной нагрузочной дозы клопидогрела у больных, уже получающих 75 мг препарата, изучена в исследовании RELOAD (Reload with clopidogrel before coronary Angioplasty in subjects treated long term with Dual antiplatelet therapy). В это открытое исследование включены 166 больных с ОКС, которые рандомизированы для назначения 300, 600 и 900 мг клопидогрела перед ЧКВ. Показано, что нагрузочная доза клопидогрела 900 мг достоверно уменьшала АТ, однако клинические результаты во всех 3 гр. достоверно не различались. Таким образом, к настоящему времени нагрузочная доза 300 мг для больных ОКС, уже принимающих клопидогрел, считается достаточной [11].

Прасугрел

В 2009г Европейское общество кардиологов (ЕОК) опубликовало пересмотр рекомендаций по лечению больных с ОКС†ST [12]. Одной из предпосылок пересмотра рекомендаций стало появление нового тииенопиридинового препарата — прасугрела. В исследовании TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) были рандомизированы 13608 больных с ОКС и планирующимся ЧКВ. Больные принимали прасугрел (нагрузочная доза 60 мг и ежедневная поддерживающая доза 10 мг/сут.) или клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг и ежедневная поддерживающая доза 75 мг/сут.) в течение 6–15 мес. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и МИ. Основной конечной точкой безопасности были клинически значимые тяжелые кровотечения. Первичная конечная точка эффективности была достигнута у 12,1 % больных, принимавших клопидогрел и у 9,9 % больных, получавших прасугрел — ОР прасугрел по отношению к клопидогрелу — 0,81, 95 % ДИ 0,73–0,90 ($p<0,001$). У больных, получавших прасугрел, частота ИМ была достоверно ниже — 9,7 % для клопидогрела vs 7,4 % для прасугрела ($p<0,001$), существенно реже возникали тромбоз стента — 2,4 % vs 1,1 % ($p<0,001$) и потребность в экстренной реваскуляризации — 3,7 % vs 2,5 % ($p<0,001$). Однако с точки зрения безопасности прасугрел несколько уступал клопидогрелу. Частота клинически значимых тяжелых кровотечений на фоне лечения прасугрелом составила 2,4 % vs 1,1 % в гр. клопидогрела. В гр. прасугрела была более высокой частота угрожающих жизни кровотечений — 1,4 % vs 0,9 % ($p=0,01$), включая несмертельные — 1,1 % vs 0,9 % ($p=0,23$) и смертельные кровотечения — 0,4 % vs 0,1 % ($p=0,002$) [13].

В субанализе исследования TRITON показано, что риск геморрагических осложнений повышается у лиц > 75 лет, у пациентов с низкой массой тела (МТ) < 60 кг, а также у больных, ранее перенесших МИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Соответственно у этих гр. пациентов назначения прасугрела следует избегать.

Таким образом, в исследовании TRITON-TIMI 38 было показано очевидное преимущество прасугрела перед клопидогрелом. Однако следует отметить, что

нагрузочная доза клопидогрела в гр. сравнения составляла 300 мг, тогда как в современных рекомендациях по миокардиальной реваскуляризации (2010 г) [10], указывается на необходимость назначения 600 мг клопидогрела. Возможно, что при использовании нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг результат мог бы быть иным. В дальнейшем в небольшом исследовании PRINCIPLE-TIMI 44 (Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial) было отмечено, что при использовании нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг ингибирование АТ было ниже, чем в гр., получавшей прасугрел в нагрузочной дозе 60 мг [14]. В 2012г должно завершиться широкомасштабное исследование III фазы TRILOGY ACS (Tailored platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes) у больных с ОКС, использующих только медикаментозное лечение без ЧКВ, которое, возможно, позволит получить окончательную информацию о преимуществе прасугрела перед клопидогрелом в двойной АТТ ОКС [15].

Ниже представлены существующие рекомендации по АТТ ОКС ЕОК [12,16].

Аспирин 250 мг нагрузочная доза, затем 75–100 мг/сут. внутрь ежедневно всем больным

Клопидогрел 600 мг нагрузочная доза для больных, в отношении которых планируется ЧКВ, и 300 мг для больных, получающих только медикаментозное лечение, затем 75 мг/сут. внутрь ежедневно всем больным

Прасугрел 60 мг нагрузочная доза, затем 10 мг/сут. внутрь ежедневно

В Европейских клинических рекомендациях по ОКС для больных перед ЧКВ предлагается нагрузочная доза 600 мг. В исследовании OASIS 7 (сентябрь 2010 г) выявлено снижение частоты тромбоза стентов на фоне удвоенной нагрузочной дозы клопидогрела, что, однако, не сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности, ИМ и МИ по сравнению с использованием стандартной нагрузочной дозы 300 мг.

В соответствии с результатами исследования TRITON, прасугрел, новый тииенопиридиновый препарат, может использоваться у больных ОКС перед ЧКВ. Назначения препарата следует избегать у пожилых больных (>75 лет), при низкой МТ < 60 кг и при наличии в анамнезе МИ или ТИА

Тикагрелор

Весьма перспективным препаратом для двойной АТТ ОКС является тикагрелор — новый обратимый блокатор рецепторов АДФ P2Y₁₂ с прямым механизмом действия. В фармакодинамических исследованиях показано, что тикагрелор приводит к более быстрому, выраженному и стойкому подавлению активности P2Y₁₂ по сравнению с клопидогрелом [17]. В исследованиях II фазы для применения у больных с ОКС была выбрана дозировка 90 мг 2 раза в сут. [18].

Ключевым исследованием, в котором сравнивали тикагрелор и клопидогрел у больных с ОКС, было исследование PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes). В это 12-месячное исследование были рандомизированы 18624 пациентов для терапии тикагрелором

(нагрузочная доза 180 мг 2 раза в сут. с последующим приемом 90 мг 2 раза в сут.) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим приемом 75 мг 1 раз в сут.). В исследование включали всех пациентов с ОКС (с $\uparrow$ ST и $\downarrow$ ST), как получающих только медикаментозное лечение, так и направляемых на ЧКВ или коронарное шунтирование (КШ). Первичной конечной точкой эффективности были смерть от ССЗ, развитие ИМ или МИ [19].

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в первичную конечную точку, в гр. тикагрелора и гр. клопидогрела в течение 12 мес. развились у 9,8 % и 11,7 % больных, соответственно — ОР=0,84, 95 % ДИ 0,77-0,92 ($p<0,001$). Смертность от всех причин (ОС) составила 4,5 % в гр. тикагрелора и 5,9 % в гр. клопидогрела — ОР=0,78, 95 % ДИ 0,69-0,89 ($p<0,001$). Также достоверно различалась частота ИМ — 5,8 % и 6,9 %, соответственно — ОР=0,84, 95 % ДИ 0,75-0,95 ($p<0,001$). Различие между гр. по эффективности применяемой терапии отмечалось уже в течение первых 30 сут. лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Частота развития МИ статистически значимо не различалась между гр., хотя в гр. тикагрелора по сравнению с гр. клопидогрела отмечалась тенденция к увеличению частоты развития геморрагических МИ, которая достигала 0,2 % и 0,1 %, соответственно ($p=0,10$).

Гр. тикагрелора и гр. клопидогрела статистически значимо не различались по частоте развития тяжелых кровотечений, которые зарегистрированы у 11,6 % и 11,2 % больных, соответственно ($p=0,43$). Отсутствовали статистически значимые различия по частоте развития тяжелых кровотечений, соответствующих критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), которые в гр. тикагрелора и гр. клопидогрела отмечались у 7,9 % и 7,7 % больных, соответственно ($p=0,57$), а также по частоте развития смертельных или угрожающих жизни кровотечений, которые в каждой гр. отмечались у 5,8 % больных ($p=0,70$) [19].

В дальнейшем опубликовано несколько субанализов исследования PLATO. Анализ в подгруппе больных, в отношении которых была избрана инвазивная стратегия лечения (ЧКВ или КШ) ($n=13408$), продемонстрировал, что уменьшение частоты достижения первичной конечной точки — ОР=0,84, 95 % ДИ 0,75-0,94 ($p=0,025$), ОС — ОР=0,81, 95 % ДИ 0,68-0,95 ($p=0,0103$) и частота тромбоза стентов — ОР=0,73, 95 % ДИ 0,59-0,92 ($p=0,0068$) на фоне терапии тикагрелором не отличались от общей когорты больных исследования PLATO; при этом частота тяжелых кровотечений также не увеличивалась — ОР=0,99, 95 % ДИ 0,89-1,10 ($p=0,88$). Таким образом, эффективность и безопасность тикагрелора сохраняются у больных с ОКС, в отношении которых избрана инвазивная стратегия лечения [20].

Равно успешной оказалась терапия тикагрелором у больных, получавших только медикаментозное лечение ОКС. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ) составила в 12,0 % гр. тикагрелора и 14,3 % в гр. клопидогрела — ОР=0,85, 95 % ДИ 0,73-1,00 ($p=0,045$). В гр. тикагрелора достоверно ниже были показатели ОС и сердечно-сосудистой смер-

ности — 6,1 % и 5,5 % vs 8,2 % и 7,2 % в гр. клопидогрела ($p<0,05$ для обоих сравнений). Частота тяжелых кровотечений в подгруппе, получавших тикагрелор, была достоверно выше — 11,9 % vs 10,3 %; ОР=1,17; 95 % ДИ 0,98-1,39 ($p=0,079$) [21].

Немало публикаций последних лет посвящено проблеме резистентности к АТП и, прежде всего, к клопидогрелу. Показано, что одним из прогностических факторов, генетически обуславливающих резистентность, является полиморфизм гена CYP2C19 [22, 23]. Еще один субанализ исследования PLATO представляет собой фармакогенетическое исследование эффективности тикагрелора в зависимости от полиморфизма генов CYP2C19 и ABCB1. Показано, что тикагрелор сохранял свою эффективность во всех подгруппах независимо наличия нефункционирующей аллели CYP2C19 (*2, *3, *4, *5, *6, *7 и *8). Частота наступления первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ) у пациентов с какой-либо нефункционирующей аллелью CYP2C19 в гр. тикагрелора составляла 8,6 % vs 11,2 % в гр. клопидогрела — ОР=0,77, 95 % ДИ 0,60-0,99 ($p=0,038$). Для генотипа ABCB1 частота событий, составляющих первичную конечную точку, в гр. тикагрелора (8,8 %) также была достоверно ниже по сравнению с гр. клопидогрела (11,9 %) — ОР=0,71, 95 % ДИ 0,55-0,92 ($p=0,0104$). Авторы резюмируют, что применение тикагрелора у больных ОКС избавляет от необходимости выполнения генетических тестов для определения потенциальной чувствительности пациента к двойной АТТ [24].

На основании результатов исследования PLATO тикагрелор был включен в качестве ААТ для больных с ОКС (с $\uparrow$ и без $\downarrow$ ST) в европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации (2010 г) с уровнем доказательности I B [10].

Кангрелор

С 2003г проводятся исследования препарата кангрелор — в/в ингибитора P2Y₁₂ с коротким периодом полувыведения, который был разработан для того, чтобы обеспечить возможность быстрого прекращения антиагрегантного эффекта у больных с ОКС, нуждающихся в КШ. Однако в исследованиях CHAMPION-PLATFORM (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) и CHAMPION-PCI (A Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel in Subjects who Require Percutaneous Coronary Intervention) кангрелор не продемонстрировал существенного преимущества ни перед плацебо, ни перед клопидогрелом, в связи с чем, исследования были досрочно прекращены [25].

Таким образом, антиагрегантная терапия больных ИБС, а в особенности ОКС, является одним из наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии в кардиологии. Большое внимание уделяется механизмам резистентности к АТП, методам их определения и способам преодоления. Продолжается изучение новых препаратов и схем их назначения, обеспечивающих максимальную эффективность при сохранении приемлемой безопасности.

Литература

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) 2002.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention

- of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 332: 349-60.
 4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT for the CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
 6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
 7. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
 8. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *JACC* 2006; 48: 931-8.
 9. The CURRENT-OASIS 7 Investigators Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2010; 363: 930-42.
 10. 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). *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501-55.
 11. Collet J-P, Silvain J, Landivier A, et al. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: the Reload with clopidogrel before coronary Angioplasty in subjects treated long term with Dual antiplatelet therapy (RELOAD) study *Circulation* 2008; 118: 1225-33.
 12. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
 13. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.
 14. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. **Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel** in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.
 15. Chin CT, Roe MT, Fox KA, et al. TRILOGY ACS Steering Committee. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010; 160(1): 16-22.e1.
 16. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
 17. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038-47.
 18. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *JACC* 2007; 50: 1844-51.
 19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
 20. Cannon CP, Harrington RA, James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-93.
 21. James S, Roe M, Cannon CP. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for a non-invasive management in the PLATO trial. Presented at the European Society of Cardiology, Stockholm, 2010.
 22. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 735-41.
 23. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-7.
 24. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *The Lancet*, Early Online Publication, 29 August 2010.
 25. Kastrati A, Ndrepepa G. Cangrelor — A Champion Lost in Translation? *N Engl J Med* 2009; 361: 2382-4.

Поступила 27/10-2010