

Современные принципы антитромбоцитарной терапии в лечении больных ишемической болезнью сердца

Мацкеплишвили С. Т., Арутюнова Я. Э.

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) все шире используются как метод реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС). Двойная антитромбоцитарная терапия, включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, вошла в рутинную практику лечения пациентов с ИБС, направляемых на ЧКВ для предотвращения развития тромбоза. Максимальная оптимизация двойной антитромбоцитарной терапии с оценкой степени агрегации тромбоцитов после проведенного ЧКВ может иметь дополни-

тельное влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, двойная анти-тромбоцитарная терапия, тромбоз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (4): 69–74

Поступила 04/06–2013

Принята к публикации 01/07–2014

Contemporary approaches to antiplatelet therapy in coronary heart disease treatment

Matskeplishvili S. T., Arutyunova S. Ya

The Scientific Centre for Cardiovascular surgery n.a. Bakulev A.N. Moscow, Russia

Transcutaneous interventions (PCI) are in growing usage as a method to revascularize myocardium in coronary heart disease. Double antiplatelet therapy, including acetylsalicylic acid clopidogrel, is now routinely prescribed for CHD patients preparing to undergo coronary intervention to prevent thrombosis. Reaching the maximum advantage in double antiplatelet therapy with control of platelet function after PCI

may have additional value in cardiovascular morbidity and mortality prevention.

Key words: ischemic heart disease, dual antiplatelet therapy, thrombosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 69–74

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОКС — острый коронарный синдром, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, МИ — нефатальный инсульт, НС — нестабильная стенокардия, ИМ — инфаркт миокарда, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЛП — лекарственный препарат, ГМ — гемостатический, ФЛТ — фибринолитическая терапия.

Ежегодно во всем мире от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает большое количество людей; в 2000г в структуре общей смертности 52% составила смертность от осложнений атеротромбоза, существенно опередив онкологическую патологию (24%) [1]. Для РФ эта цифра превышает 1 млн. человек в год. В настоящее время доказано, что к развитию наиболее тяжелых осложнений, таких, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт (МИ), приводит дестабилизация атеросклеротической бляшки (АБ) и повреждение ее поверхности с формированием внутрисосудистого тромбоза [2]. Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации сосудистого поражения и размеров формирующегося тромба. Тромбоз артерии приводит к развитию нестабильной стенокардии (НС), ИМ, МИ, перемежающейся хромоте и гангренозным поражениям конечностей [3].

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) произвели настоящую революцию в истории лече-

ния ишемической болезни сердца (ИБС). Но нельзя забывать, что ятрогенное повреждение эндотелия во время ЧКВ вызывает повышенное высвобождение тканевых факторов, активацию каскада коагуляции и образование активированного Ха фактора. Это, в конечном счете, приводит к выработке тромбина, формированию фибрина из фибриногена, и, как следствие, — к образованию тромба [3]. Кроме того, тромбин напрямую активизирует тромбоциты и является провоспалительным агентом.

С тех пор, как коронарное стентирование стало входить в практику, усовершенствовалась техника процедуры, стали использоваться препараты, уменьшающие риск развития неблагоприятных последствий в пери- и послеоперационном периодах, при этом тромбоциты стали главной мишенью влияния этих лекарств. В частности, для снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) пациентам после имплантации коронарных стентов рекомендован прием двойной

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (499) 414–77–55

e-mail: iko83@mail.ru

[Мацкеплишвили С. Т. — д.м.н., с.н.с. клинико-диагностического отделения, Арутюнова Я. Э. — аспирант отделения].

атнтромбоцитарной терапии (ДАТ) — комбинация ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела. С теоретической точки зрения одновременное применение комбинации антиагрегантов с разным механизмом действия может привести к суммированию или потенцированию их эффектов. При комбинированном применении клопидогрела и аспирина наблюдается синергический антитромботический эффект [4]. В исследовании CAPRIE (The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) были включены 19185 больных с проявлениями атеросклеротического процесса в различных участках артериального русла (перенесших ИМ, ишемический МИ и пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей). В этом исследовании сравнивали эффективность АСК и клопидогрела в лечении и профилактике развития осложнений. Клопидогрел показал большую эффективность по предупреждению тромботических событий: смерть от сердечно-сосудистых причин + ИМ + ишемический МИ, по сравнению с приемом АСК (на 8,7%) [4].

В клинических условиях это было подтверждено в исследовании CURE (The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС \downarrow ST), когда на фоне ДАТ наблюдалось снижение числа неблагоприятных исходов на 18,4% по сравнению с монотерапией АСК [5].

Для подтверждения гипотезы, согласно которой добавление клопидогрела к аспирину перед ЧКВ может обеспечить более эффективное предупреждение основных ишемических осложнений, связанных с этой процедурой, и оценку вероятности того, что длительное применение клопидогрела (до 1 года) после ЧКВ способно обеспечить дополнительный клинически значимый эффект, было проведено исследование PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention) с участием 2658 пациентов. Результаты этого исследования свидетельствуют, что у пациентов с ОКС \downarrow ST — НС, подвергнутых ЧКВ, клопидогрел, назначенный на фоне аспирина, снижает риск сердечно-сосудистой смерти или ИМ на ~1/3 по сравнению с плацебо. Применение клопидогрела сопровождалось достоверным увеличением частоты малых геморрагических побочных эффектов, но не ассоциировалось с ростом риска серьезных, угрожающих жизни кровотечений. Ранний терапевтический эффект клопидогрела при назначении до ЧКВ обусловлен, главным образом, уменьшением частоты опосредованных тромбозом ИМ и ургентных повторных реваскуляризаций. Особенно отчетливо позитивное действие клопидогрела проявляется в отношении Q-ИМ. Результаты исследования PCI-CURE дают основание утверждать, что включение клопидогрела в комплексную ДАТ полезно, очевидно, не только

в специализированных центрах, где есть возможности для реваскуляризационных процедур, но и в тех, где они реально отсутствуют, т.к. это обеспечивает необходимое для стабилизации пациента время перед проведением ЧКВ в другом лечебном учреждении.

Значительное снижение частоты сердечно-сосудистой смерти или ИМ у принимавших клопидогрел пациентов в течение всего срока наблюдения является убедительным аргументом в пользу длительного проведения ДАТ после ЧКВ. Хотя по сравнению с консервативной стратегией это вмешательство в пораженном коронарном бассейне может уменьшить симптоматику ИБС и улучшить прогноз [6].

Исследование CLARITY (CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) открыло новые возможности применения клопидогрела. Известно, что проводимый, согласно стандартам лечения острого ИМ (ОИМ) \uparrow ST, тромболизис оказывается успешным немногим более чем у половины больных, причем у части больных даже после успешного тромболизиса развивается реокклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии (КА). Полагают, что это может быть связано с повышением активности тромбоцитов под действием тромболитиков. В исследовании CLARITY были включены больные (n=3491), доставленные в стационар в течение 12 ч от появления симптомов заболевания и со стойким \uparrow ST. Половине больных дополнительно к АСК и тромболитику назначался клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем — 75 мг/сут.), половине — плацебо. Через несколько дней всем больным проводили коронарную ангиографию. Первичная комбинированная конечная точка включала в себя зарегистрированную при коронарной ангиографии окклюзию инфаркт-связанной КА, смерть, рецидив ИМ. В группе (гр.) клопидогрела события, составляющие конечную точку, развивались на 36% реже (p<0,001). Больные, получавшие клопидогрел, значительно реже подвергались экстренной коронарной ангиографии в первые 2 сут. — 15,4% vs 18,6% (p=0,01) и неотложной реваскуляризации — 19,5% vs 23,3% (p=0,005). Частота крупных кровотечений и геморрагических МИ в обеих гр. достоверно не различались [7].

Назначение нагрузочной дозы клопидогрела перед ЧКВ стало общепринятой практикой, но критерием успешной терапии являются также оптимальные сроки начала ДАТ перед интервенцией. В частности, в испытании CREDO (the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), в котором пациенты были рандомизированы на прием клопидогрела в дозе 300 мг или плацебо в течение сут. перед ЧКВ, не было получено межгрупповых различий в частоте комбинированной конечной точки: смерть, ИМ, срочная повтор-

ная реваскуляризация целевой КА. Предварительный анализ показал, что только при назначении тиенопиридина за >12 ч до ЧКВ отмечена тенденция к снижению конечной точки — 37% снижение относительного риска (ОР) ($p=0,051$) [8].

При внесении в многофакторный анализ исходных клинических и ангиографических данных, терапия клопидогрелом в сроки ≥ 15 ч до ЧКВ оставалась независимым предиктором лучшей первичной конечной точки — отношение шансов (ОШ) 0,72 ($p=0,043$). Назначение ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов не повлияло на полученные результаты ($p=0,9$). Частота малых и больших кровотечений между гр. клопидогрела, принятого ≥ 15 ч, — 2,0% и 1,5%, соответственно, и <15 ч до ЧКВ — 2,2% и 2,3%, и плацебо — 1,4% и 1,7%, статистически не различалась ($p=0,52$ и $p=0,64$).

Результаты настоящего анализа показывают, что многие пациенты не получают достоверную антиагрегантную протекцию перед ЧКВ, если они принимают 300 мг клопидогрела за <12 ч до процедуры. Авторы полагают, что хотя оптимальная продолжительность терапии клопидогрелом, предшествующей коронарной интервенции, остается неясной, тиенопиридин должен назначаться, по крайней мере, за 15–24 ч до ЧКВ в нагрузочной дозе 300 мг. В случае, когда это невозможно, вероятно необходимо применять нагрузочную дозу в 600 мг, по крайней мере, за 2 ч до вмешательства [8].

Важным в изучении эффективности и безопасности комбинации клопидогрела с аспирином при длительном применении в крупных когортах пациентов с установленным ССЗ или с множественными факторами кардиоваскулярного риска стало международное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование CHARISMA (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance). В нем приняли участие 15603 пациента в возрасте ≥ 45 лет. Пациенты были рандомизированы в две гр.: одна получала клопидогрел (75 мг/сут.) в сочетании с низкой дозой аспирина (75–162 мг/сут.), вторая — плацебо в сочетании с низкой дозой аспирина. Все участники исследования также получали необходимую стандартную терапию, например, статины или β -адреноблокаторы (β -АБ) [9].

Результаты исследования CHARISMA свидетельствуют о том, что у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза использование комбинации клопидогрела и аспирина приводит к снижению частоты развития повторного МИ, ИМ и смертности от ССЗ на 12,5% в сравнении с использованием одного аспирина. В то же время комбинированная антитромбоцитарная терапия (АТТ) не рекомендована пациентам, которые имеют несколько факторов риска ССЗ, но не пере-

несли ишемического МИ, ИМ, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и не страдают стенокардией.

Наиболее обоснованным представляется использование комбинации клопидогрела + аспирина в тех случаях, когда имеется выраженное атеросклеротическое поражение сонных и других мозговых артерий у пациентов, перенесших ТИА или МИ, при сочетанном поражении артерий, а также при возникновении повторных ССС на фоне приема аспирина [9–12].

В 2006г в США FDA (Food and Drug Administration), основываясь на результатах исследований COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) [8] и CLARITY ($n=50$ тыс. пациентов), одобрило использование клопидогрела (совместно с аспирином) в лечении пациентов с ОИМ \uparrow ST, которым не планируется выполнение ангиопластики.

Таким образом, комбинация аспирин + клопидогрел в острой ситуации — ОКС, ОИМ, выполнение ЧКВ с последующим стентированием КА может обеспечить более высокую эффективность в предупреждении серьезных ССС, чем монотерапия аспирином. Данное утверждение оправдано и имеет большую доказательную базу. Но спорным остается вопрос о длительности приема ДАТ при различных вариантах нежелательных сосудистых явлений или после применения высокотехнологической медицинской помощи.

В 2007г было опубликовано сообщение [13] о необходимости более продолжительного, чем было рекомендовано ранее, приема клопидогрела после ЧКВ с установкой стентов, высвобождающих антипролиферативные лекарственные препараты (ЛП). В течение 2 лет осуществлялось наблюдение за больными, перенесшими ЧКВ с установкой обычных металлических (ГМ) стентов ($n=3165$) или стентов, обработанных сиролимусом или паклитакселем ($n=1501$). В той и другой гр. больных учитывались такие исходы, как смерть, развитие ОИМ или необходимость повторной реваскуляризации в зависимости от типа стента и приема в дополнение к аспирину клопидогрела или плацебо. У пациентов с высвобождающими ЛП стентами без перечисленных событий через 6 мес. после стентирования использование клопидогрела ассоциировалось со значительным снижением риска осложнений — смерть, смерть + ОИМ, в то время как у больных, которым были установлены ГМ стенты, влияние клопидогрела на риск осложнений было недовольным.

Коронарное стентирование рутинно используется у пациентов с ОКС \uparrow ST. В сравнении с баллонной ангиопластикой, имплантация голометаллических (ГМ) стентов уменьшает риск потребности реваскуляризации инфаркт-связанной КА и воз-

можно риск повторного ИМ, но не уменьшает частоту смерти [14]. При сравнении стентов с ЛП и ГМ стентов, при имплантации первых реже наблюдается частота рестенозов и, соответственно, необходимости проведения повторных вмешательств. В то же время использование стентов с ЛП не увеличивает риск развития ранних и поздних тромбозов [15–20]. Спорным остается вопрос об увеличении риска развития очень позднего тромбоза у пациентов, которым имплантировали стенты с ЛП первого поколения по сравнению с ГМ стентами [20]. Наименьшая частота развития тромбозов стентов отмечается при использовании кобальто-хромовых стентов, покрытых эверолимусом [21].

В случае установки непокрытого стента (ACCF/ANA/SCAI-2011) в отсутствие ОКС, клопидогрел необходимо принимать минимум 1 мес. В идеале — до 12 мес., кроме больных с повышенным риском кровотечений, у которых прием ограничен минимум 2 нед. У больных с высоким риском кровотечений минимальная длительность проведения ДАТ составляет 2 нед. при ГМ стентах, 3 мес. после имплантации покрытых сиролимусом стентов, 6 мес. после покрытых паклитакселем и 3–6 мес. после имплантации стентов второго поколения. Такие сроки применимы только в отдельных случаях, и обычно рекомендуется терапия на более длительный срок.

В настоящее время тип установленного стента учитывается при определении продолжительности приема клопидогрела после ЧКВ, особенно у пациентов принимающих антикоагулянты *per os* по поводу фибрилляции предсердий, после операций протезирования клапанов сердца и др.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с ИМ[↑]ST от 2012г, ДАТ (комбинация аспирина с клопидогрелом, прасугрелем либо тикагрелолом) показана пациентам, которые направляются на первичную ЧКВ или после фибринолитической терапии (ФЛТ). При этом в первом случае рекомендовано продолжать прием ДАТ в течение 12 мес. вне зависимости от типа имплантируемого стента: стент с ЛП или ГМ стент [22,23], а после ФЛТ — минимум 1 мес., желательно 1 год; в этом случае исключительно с условием сочетания аспирина + клопидогрел.

Минимальный срок приема ДАТ для пациентов после имплантации ГМ стента составляет 1 мес., а для стентов с ЛП — 6 мес. При этом очень важно предупреждать и разъяснять пациентам степень риска развития неблагоприятных сосудистых событий в случае преждевременной отмены ДАТ.

Для пациентов с ИМ[↑]ST, имеющих сопутствующие клинические состояния (если при оценке по шкале CHA2DS2-VASc сумма баллов ≥ 2) — прием тройной антитромботической терапии показан для

уменьшения риска развития тромботического события [24]. Тем не менее, это связано и с повышением риска развития кровотечений, следовательно, обоснован подход максимального сокращения срока тройной антитромботической терапии [25, 26]. У этой категории пациентов предпочтение должно отдаваться ГМ, что дает право уменьшить срок приема тройной антитромботической терапии, а значит и риск развития кровотечения.

Данная стратегия ведения этой категории пациентов нашла отображение в рекомендациях ACCF/ANA/SCAI-2013: ГМ стенты должны использоваться у пациентов с высоким риском развития кровотечений, невозможностью принимать ДАТ в течение 1 года или если им планируется проведение операции в течение года после ЧКВ. Также, согласно рекомендациям 2013 ACCF/ANA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, больным с ИМ[↑]ST длительность приема ДАТ (сочетание блокатора аденозиндифосфата рецепторов 75 мг клопидогрела [27], или 10 мг прасугреля [28], или 180 мг тикагрелолола [29] и АСК) после установки любого стента — должна составлять 12 мес. Прием этих препаратов >12 мес. может рассматриваться у пациентов после имплантации стента с ЛП. При этом важно помнить, что прасугрел не должен назначаться пациентам, перенесшим МИ или ТИА. Касательно поддерживающей дозы АСК после проведенного ЧКВ, то, согласно ряду исследований, она должна соответствовать не менее 81 мг/сут., при которой наблюдается наибольший эффект с наименьшим риском развития кровотечений. Что же касается пациентов после ФЛТ, аспирин должен быть назначен на неопределенно длительный срок, а клопидогрел от 14 сут. [30, 31] до 12 мес.

Что касается пациентов со стабильной ИБС, то согласно рекомендациям 2012 (ACCF/ANA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary), всем пациентам без противопоказаний должна быть назначена АСК в дозе 75–162 мг/сут. на неопределенно долгий срок. В случае непереносимости аспирина рекомендован ежедневный прием клопидогрела. Комбинация АСК + клопидогрел показана пациентам с высоким риском развития неблагоприятных ССС [32].

Согласно всем вышеперечисленным исследованиям, у части пациентов, несмотря на прием антиагрегантов, все же наблюдаются различные ССС, и самое грозное из них — это острый тромбоз стента. Случаи позднего тромбоза в стентах с антипролиферативным покрытием возникают на протяжении всего года после ЧКВ [33].

По мере накопления опыта использования аспирина и клопидогрела было установлено, что,

несмотря на их высокую антитромбоцитарную эффективность, у некоторых пациентов ответ на лечение может значительно варьировать. Большинство реагирует “стандартно”, но есть пациенты, как с повышенной, так и с пониженной реакцией. Обычно недостаточный ответ на терапию преодолевается увеличением дозы. Однако такая тактика без лабораторного контроля неприменима к антитромботическим препаратам, т.к. значительно увеличивает риск кровотечений.

Ситуация осложняется тем, что отсутствуют стандартные общепризнанные методы оценки реактивности тромбоцитов и соответствующие пороговые величины их активности, вследствие чего в Руководстве ESC (2007) по лечению ОКС↓ST указано: “Рутинная оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию АСК и/или клопидогрелом, не рекомендована (Класс рекомендаций: Ib, C)”.

Однако согласно рекомендациям ACCF/ANAUA\NSTEMI 2012г у пациентов с НС/ИМ↓ST (или после ОКС и ЧКВ) тестирование функции тромбоцитов при терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ может рассматриваться, если результаты тестирования могут изменить лечение и дальнейшую тактику ведения пациента.

Оценка функции тромбоцитов широко применяется в клинической практике, т.к. от этого показателя зависят гемостаз и тромбоз. У пациентов с ССЗ показатель функции тромбоцитов используется, в основном, как возможный предиктор неблагоприятных исходов и для оценки эффективности лечения антиагрегантами. В настоящее время золотым стандартом изучения функции тромбоцитов является трансмиссионная или оптическая агрегометрия.

С учетом всего вышесказанного, становится очевидно, что распознавание факторов риска развития острого тромбоза стента крайне важно для предотвращения потенциально фатального осложнения. Из многочисленных, преимущественно небольших исследований, известно, что преждевременная отмена антиагрегантных препаратов, неполное раскрытие стента, множественное стентирование, использование стентов с ЛП, гиперкоагуляция и некоторые другие факторы предрасполагают к острому тромбозу стента.

В последние годы появились новые препараты, блокирующие рецепторы P2Y₁₂ тромбоцитов. На сегодняшний день практическое применение получили производное тиенопиридина прасугрел и прямой конкурентный обратимый блокатор рецептора P2Y₁₂ тикагрелор. Эти лекарственные средства в значительно большей степени, чем принятые дозы клопидогрела угнетают агрегацию тромбоцитов и характеризуются меньшей частотой выявления больных с пониженной реакцией

на лечение. Возможно, это объясняется отсутствием влияния некоторых генетических факторов. Как известно прасугрел, являясь пролекарством, для активизации подвергается меньшему числу реакций, а значит, при участии меньшего количества представителей системы цитохрома. В испытании TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction) у больных ОКС прасугрел (нагрузочная доза — 60 мг, поддерживающая доза — 10 мг) оказался более эффективным, чем клопидогрел, в профилактике ишемических событий после выполненного ЧКВ. В частности, терапия прасугрелом привела к 19% редукции первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный МИ); к 24% снижению риска ИМ и на 42% риска фатального ИМ, к 34% снижению риска повторных экстренных реваскуляризаций целевой КА и к 52% снижению риска тромбозов стентов. Однако терапия прасугрелом сопровождалась повышенным риском больших кровотечений на 32%, жизнеугрожающих геморрагий, включая смертельные — на 52% [34].

Что касается тикагрелора, то это прямой ингибитор P2Y₁₂, а, следовательно, сам является активным веществом. В крупное, (n=18624) проспективное, многоцентровое, (862 лечебных учреждения в 43 странах) двойное слепое исследование PLATO (PLAtelet Inhibition and patient Outcomes) включали больных ОКС и началом симптомов в предшествующие 24 ч. Сравнивали эффективность применения тикагрелора (180 мг нагрузочная доза и далее по 90 мг 2 раза в сут.) и клопидогрела (300 или 600 мг нагрузочная доза и далее по 75 мг/сут.) для предотвращения развития ССС. ОР развития сосудистой смерти, ИМ, тромбозов стента или МИ в ближайший год была достоверно ниже в гр. тикагрелора на 16% (p<0,001). ОР развития несомненного тромбоза стента в гр. тикагрелора наблюдался на 33% меньше (p=0,009). Частота развития крупных кровотечений в обеих гр. была сопоставима. Однако при более тщательном анализе оказалось, что у получавших тикагрелор чаще возникали крупные кровотечения, не связанные с операцией коронарного шунтирования. Также в гр. тикагрелора чаще развивались внутричерепные кровотечения — 0,3% vs 0,2% на клопидогреле (p=0,06), также чаще наблюдались смертельные внутричерепные кровотечения — 0,1 vs 0,01%, соответственно (p=0,02). И наоборот, реже наблюдались смертельные кровотечения другой локализации — 0,1 vs 0,3%, соответственно (p=0,03) [35].

В Северной Америке не выявлялось преимущества тикагрелора перед клопидогрелом по влиянию на сумму случаев сосудистой смерти, ИМ или МИ; напротив, тенденция была противоположной. При

детальном анализе была выдвинута гипотеза, согласно которой данное различие может объясняться использованием более высоких доз аспирина в США, чем в ряде европейских стран.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать заключение, что современные рекомендации и результаты многих исследований

не дают однозначного ответа на вопрос о необходимости рутинного определения степени агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС, имеющих показания к приему аспирина + клопидогрела, что, несомненно, приводит к частым разногласиям и неоднозначному подходу к назначению подобного лечения у большого количества пациентов.

Литература

1. The World Health Report 2001. Geneva: WHO; 2001.
2. Panchenko EP. The concept is the basis of the pathogenesis of atherothrombotic cardiovascular disease. Russian Medical Journal 2005; 15: 433–9. Russian (Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза — основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал 2005; 15: 433–9).
3. Choi BG, Fuster V. Clinical approach to the patient with thrombosis. In: Platelets in hematologic and cardiovascular disorders—Cambridge University Press 2008; 261–78.
4. Phillips DR, Conley PB, Sinha U, Andre P. Therapeutic approaches in arterial thrombolysis. Thrombosis Journal 2005; 8: 1577–89.
5. Baryshnikova GA. The role of clopidogrel in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. CONSILIUM MEDICUM 2008; 11 (10): 130–7. Барышников Г.А. Роль клопидогрела в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. CONSILIUM MEDICUM 2008; 11 (10): 130–7.
6. Kurlyanskaya EK, Atroschenko ES, Gervorgyan TT, Denisevich TL. Topical issues of antiplatelet therapy. Cardiology in Belarus 2008; 1 (1): 75–9. Russian (Курлянская Е.К., Атрошенко Е.С., Геворгян Т.Т., Денисевич Т.Л. Актуальные вопросы антиагрегационной терапии. Кардиология в Беларуси 2008; 1 (1): 75–9).
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179–89.
8. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. Optimal Timing for the Initiation of Pre-Treatment With 300 mg Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2006; 47: 939–43.
9. Deepak L, Bhatt MD, Keith AA. Fox, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med 2006; 354: 1706–17.
10. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass L, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients. Lancet 2004; 364: 331–7.
11. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–21.
12. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179–89.
13. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA 2007; 297 (2): 159–68.
14. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004; 116: 253–62.
15. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. Circulation 2007; 115: 813–8.
16. Park D-W, Park S-W, Park K-H, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. Am J Cardiol 2006; 98: 352–6.
17. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. Circulation 2004; 109: 1930–2.
18. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, 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. JACC 2006; 48: 2584–91.
19. Stone GW, Witzencbier B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2218–30.
20. Rauber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. Circulation 2011; 123: 2819–28.
21. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Lancet 2012; 379: 1393–402.
22. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. 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.
23. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. Circulation 2007; 115: 813–8.
24. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. The CME text ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). Eur Heart J 2010; 31: 2501–55.
25. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010; 170: 1433–41.
26. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31: 1311–8.
27. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010; 376: 1233–43.
28. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.
29. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. Circulation 2010; 122: 2131–41.
30. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–21.
31. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179–89.
32. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. JACC 2007; 49: 1982–8.
33. Bavy A, Kumbhani D. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Med 2006; 119: 1056–61.
34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.
35. Yavelov I.S. On the approach to the selection of antiplatelet agents for dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2012; 21 (3): 46–53. Russian (Явелев И.С. О подходе к выбору антиагрегантов для двойной антитромботической терапии острого коронарного синдрома. Клиническая фармакология и терапия 2012; 21 (3): 46–53).