

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-40-47

УДК 616.132.2-008.6-08

АКТУАЛЬНОСТЬ И НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БОЛЕЕ ГОДА НАЗАД: ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ, АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ. КОНСЕНСУС СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

С.Р. АБСЕИТОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-7037-3406>,
Г.Ш. АЛИПОВА², <https://orcid.org/0000-0003-1318-8105>,
Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА³, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>,
И.В. ГУСЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9500-3698>,
Г.А. ДЖУНУСБЕКОВА⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>,
К.Р. КАРИБАЕВ⁶, <https://orcid.org/0000-0002-2497-1464>,
Т.М. ОЙЛАРОВА⁷, <https://orcid.org/0000-0003-4673-4248>,
М.К. ТУНДЫБАЕВА⁸, <https://orcid.org/0000-0001-9202-7451>

¹АО «Национальный научный медицинский центр», г. Нур-Султан, главный научный сотрудник сектора кардиологических исследований отдела менеджмента научных исследований, доктор медицинских наук, профессор, врач-кардиолог высшей категории, Председатель правления РОО «Казахстанское кардиологическое общество специалистов по неотложной помощи», член президиума Ассоциации кардиологов РК,

²Городской кардиологический центр г. Шымкент, главный внештатный кардиолог, заместитель директора по медицинской части,

³Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Центра дополнительного профессионального образования,

⁴ГКП «Городская поликлиника №2» на праве хозяйственного ведения государственного учреждения «Управления здравоохранения Актюбинской области», г. Актюбе, главный внештатный кардиолог Западно-Казахстанской области, кардиолог высшей категории,

⁵Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии с курсом ревматологии,

⁶РГП «Центральная клиническая больница» Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Алматы, кандидат медицинских наук, доцент, кардиолог высшей категории, руководитель кардиоцентра,

⁷ГКП на ПХВ «Поликлиника №10», г. Нур-Султан, главный внештатный кардиолог г. Нур-Султан, Акмолинская область,

⁸Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии с курсом ревматологии.

В статье представлены современные данные, касающиеся продолжительности двойной антиагрегантной терапии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром более года назад. Проведен анализ актуальных клинических рекомендаций, касающихся этого вопроса, освещены результаты недавних клинических исследований и проведенных метаанализов. На основании результатов международных исследований постулируется необходимость тщательной оценки пользы и риска пролонгированной двойной антиагрегантной терапии. Представлены возможные алгоритм и рекомендации для продления терапии от 12 месяцев до 3 лет.

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия, тикагрелор, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Абсеитова С.Р., Алипова Г.Ш., Бедельбаева Г.Г., Гусева И.В., Джунусбекова Г.А., Кариебаев К.Р., Ойларова Т.М., Тундыбаева М.К. Актуальность и необходимость продолжительной двойной антиагрегантной терапии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром более года назад: профиль пациентов, алгоритм назначения и продолжительность двойной антиагрегантной терапии. Консенсус совета экспертов // Медицина (Алматы). – 2019. - №5 (203). – С. 40-47

Т Ы Ж Ы Р Ы М

БІР ЖЫЛДАН АСТАМ УАҚЫТ БҰРЫН ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМҒА ШАЛДЫҚҚАН ЕМДЕЛУШІЛЕРГЕ БЕРІЛГЕН ҰЗАҚ ҚОСАРЛАНҒАН АНТИАГРЕГАНТТЫ ТЕРАПИЯНЫҢ ӨЗЕКТІЛІГІ МЕН ҚАЖЕТТІЛІГІ: ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ПРОФИЛІ, ТАҒАЙЫНДАУ АЛГОРИТМІ ЖӘНЕ ҚОСАРЛАНҒАН АНТИАГРЕГАНТТЫ ТЕРАПИЯНЫҢ ҰЗАҚТЫҒЫ. САРАПШЫЛАР КЕҢЕСІНІҢ КОНСЕНСУСЫ

С.Р. ӘБСЕИТОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-7037-3406>,
Г.Ш. ӘЛІПОВА², <https://orcid.org/0000-0003-1318-8105>,
Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА³, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>,

Контакты: Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Центра дополнительного профессионального образования, Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, ул. Топе би, 88, индекс 050000. E-mail: bedelbaeva@mail.ru

Contacts: Gulnara G Bedelbayeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Disciplines of the Center for Additional Professional Education of the National Medical University, Almaty c., Tole bi str., 88, index 050000. E-mail: bedelbaeva@mail.ru

Поступила 14.05. 2019

И.В. ГУСЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9500-3698>,
Г.А. ЖҮНІСБЕКОВА⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>,
К.Р. КӘРІБАЕВ⁶, <https://orcid.org/0000-0002-2497-1464>,
Т.М. ОЙЛАРОВА⁷, <https://orcid.org/0000-0003-4673-4248>,
М.К. ТҮНДІБАЕВА⁸, <https://orcid.org/0000-0001-9202-7451>

¹«Ұлттық Ғылыми Медициналық Орталық» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Зерттеуді басқару департаментінің кардиологиялық зерттеулер секторының бас ғылыми қызметкері, медицина ғылымдарының докторы, профессор, жоғары санатты кардиолог дәрігер, Республикалық қоғамдық бірлестік «Қазақстандық кардиология қоғамы жедел жәрдем манандары бойынша» басқарма төрағасы, ҚР кардиологтар қауымдастығының президиумының мүшесі.

²Қалалық кардиологиялық орталық, Шымкент қ., ДСБ штаттан тыс бас кардиологы, емдеу ісі жөнінен директорының орынбасары.

³С.Ж.Асфендияров атындағы Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., медицина ғылымдарының докторы, профессор, қосымша кәсіптік білім беру орталығының терапевтік пәндер кафедрасының меңгерушісі

⁴Ақтөбе облысының денсаулық сақтау басқармасы ШЖҚ МКК «№2 қалалық емханасы», Батыс Қазақстан облысының штаттан тыс бас кардиологы, жоғары санаттағы кардиолог.

⁵Қазақ Медициналық үздіксіз білім беру Университеті, Алматы қ., Медицина ғылымдарының докторы, профессор, ревматология курсы көзделген кардиология кафедрасының меңгерушісі

⁶Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының «Орталық клиникалық ауруханасы» РМК, Алматы қ., медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, жоғары санаттағы кардиолог, кардиологиялық орталықтың жетекшісі

⁷Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің "№10 қалалық емханасы" ШЖҚ МКК, Нұр-Сұлтан қ., Ақмола облысының штаттан тыс бас кардиологы.

⁸Қазақ Медициналық Үздіксіз білім беру Университеті, Алматы қ., Медицина ғылымдарының докторы, ревматология курсы көзделген кардиология кафедрасының профессоры.

Мақалада бір жылдан астам уақыт бұрын, жедел коронарлық синдромға шалдыққан емделушілерге қос антиагрегантты терапияның ұзақтығына қатысты заманауи деректер берілген. Осы мәселеге қатысты өзекті клиникалық ұсыныстарға талдау жүргізілді, жуырдағы клиникалық зерттеулер мен жүргізілген мета-талдаулардың нәтижелері көрсетілді. Халықаралық зерттеулердің нәтижелері негізінде мерзімі ұзартылған қос антиагреганттық терапияның пайдасы мен тәуекелін мұқият бағалау қажеттігі тұжырымдалады. 12 айдан 3 жылға дейін емдеу мерзімін өзгерту үшін ықтимал алгоритмдер мен ұсыныстар берілген.

Негізгі сөздер: қос антиагрегантты терапия, тикагрелор, миокард инфарктісі.

SUMMARY

RELEVANCE AND NECESSITY OF LONG-TERM DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME MORE THAN A YEAR AGO: THE PROFILE OF PATIENTS, THE ALGORITHM OF APPOINTMENT AND DURATION OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY. COUNCIL OF EXPERT CONSENSUS

SR ABSEITOVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-7037-3406>,
GSh ALIPOVA², <https://orcid.org/0000-0003-1318-8105>,
GG BEDELBAYEVA³, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>,
IV GUSSEVA⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9500-3698>,
GA JUNUSBEKOVA⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>,
KR KARIBAYEV⁶, <https://orcid.org/0000-0002-2497-1464>,
TM OILAROVA⁷, <https://orcid.org/0000-0003-4673-4248>,
MK TUNDYBAYEVA⁸, <https://orcid.org/0000-0001-9202-7451>

¹JSC «National Scientific Medical Center», Nur-Sultan c., Chief Researcher of the Cardiac Research Sector of the Research Management Department, Doctor of Medical Science, Professor, Cardiologist of the Highest Category, Chairman of the Board of the Republican Public Association "Society of Emergency Care Specialists of Kazakhstan", Member of the Presidium of the Cardiology Association of the Republic Kazakhstan,

²Regional Cardiology Center of the Turkestan district, Shymkent c., Chief Visiting Cardiologist, Deputy Chief Physician,

³Asphendiyarov National Medical University, Almaty c., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Disciplines of the Center for Additional Professional Education,

⁴State Communal Enterprise "City Polyclinic №2" on the Right of Economic Management of the State Institution «Healthcare Department of Aktobe region», Aktobe c., Chief Visiting Cardiologist of West Kazakhstan region, the Highest Category Cardiologist,

⁵Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c., Medical Science Doctor, Professor, Head of the Chair of Cardiology with Rheumatology Course

⁶Central Clinical Hospital of the Office of the President, Almaty c., Candidate of Medical Science, Associate Professor, the Highest Category Cardiologist, Head of the Cardio Center,

⁷State Communal Enterprise "City Polyclinic №7", Nur-Sultan c., Chief Visiting Cardiologist of the Nur-Sultan c., Akmola district,

⁸Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c., Medical Science Doctor, Professor of the Chair of Cardiology with Rheumatology Course

The article presents current data on the duration of the double antiplatelet therapy of patients that had acute coronary syndrome more than a year ago. The analysis of current clinical guidelines on this issue was conducted and the results of recent clinical studies and meta-analyses were highlighted. Based on the results of international studies, the need for a thorough assessment of the benefits and risks of prolonged double antiplatelet therapy is postulated. The possible algorithm and recommendations for changes in the terms of therapy from 12 months to 3 years are presented.

Keywords: double antiplatelet therapy, ticagrelor, myocardial infarction.

For reference: Abseitova SR, Alipova GSh, Bedelbayeva GG, Gusseva IV, Junusbekova GA, Karibayev KR, Oilarova TM, Tundybayeva MK. Relevance and necessity of long-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome more than a year ago: the profile of patients, the algorithm of appointment and duration of dual antiplatelet therapy. Council of Expert Consensus. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;5(203):40-47 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-40-47

2 марта 2019 года в Алматы при поддержке Представительства ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед» в Республике Казахстан состоялся Совет Экспертов, целью проведения которого было обсуждение актуальности и необходимости двойной антиагрегантной терапии спустя год после ОКС на основании результатов исследования PEGASUS-TIMI 54.

С острым коронарным синдромом (ОКС), особенно при наличии осложнений и коморбидности, связаны высокие показатели госпитальной летальности и отдаленной сердечно-сосудистой смертности [1]. За период 2006-2015 гг. стандартизированные показатели смертности в России от инфаркта миокарда (ИМ) в целом снизились на 13,91% [2], в Казахстане - в 1,8 раза в течение 2009-2016 гг.

Экспертный совет проходил под председательством доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела менеджмента научных исследований Национального Научно-медицинского центра (г. Нур-Султан) Абсеитовой С.Р.

Открыла заседание приветственным словом медицинский советник АстраЗенека Назаренко С., которая представила цели Экспертного совета: ознакомиться и обсудить результаты исследования PEGASUS-TIMI 54; выделить клинические профили пациентов, перенесших ОКС, которым показана ДААТ более 12 месяцев от перенесенного события; усовершенствовать алгоритм назначения и продолжительности ДААТ терапии свыше 12 месяцев у пациентов, перенесших ОКС; разработать рекомендации для продолжения ДААТ у пациентов, перенесших ОИМ более года назад, определить тактику ДААТ терапии в Казахстане.

Об эпидемиологической ситуации ОКС в Казахстане, базовых схемах и рекомендуемой продолжительности ДААТ, согласно международным и национальным стандартам терапии, сообщила в своем докладе доктор медицинских наук, профессор Абсеитова С.Р.

В широкую клиническую практику внедрены инвазивные подходы, доказавшие свою эффективность в лечении ОКС в ранние сроки заболевания, а также методы вторичной профилактики после перенесенного острого сосудистого события [3, 4]. При этом определяющим фактором успешного ведения больного после ИМ является комплаентность (приверженность лечению) – согласие пациента следовать всем рекомендациям лечащего врача,

включая прием медикаментозных препаратов в течение всей жизни после установления диагноза ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Это особенно важно с позиции необходимости приема двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) в течение, как минимум, 12 месяцев после любого типа ОКС, что крайне актуально у пациентов с коморбидной патологией, которая может повышать риск развития повторных ишемических событий [6].

Современные клинические рекомендации придают антитромбоцитарному компоненту комплексной медикаментозной реабилитации пациента с ОКС особое значение с позиции профилактики повторных сердечно-сосудистых событий [7]. Показания для ДААТ (назначение ацетилсалициловой кислоты и второго антиагреганта) с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий определены у лиц высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относят пациентов после перенесенного ИМ независимо от факта проведения и способа реваскуляризации, а также перенесших плановую чрескожную реваскуляризацию с имплантацией стента [8].

Основой для определения срока ДААТ – 1 год для пациентов ОКС – явились результаты крупномасштабного исследования PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором сравнивались эффективность и безопасность применения тикагрелора в сравнении с клопидогрелом у пациентов с ОКС. Гипотеза этого исследования строилась на представлении о том, что высокий риск смертельного исхода у пациентов с перенесенным ИМ сохраняется как в ранние (в первые 30 дней) сроки, так и в течение 1 года после перенесенного сердечно-сосудистого события [9]. В данном исследовании продемонстрированы преимущества ДААТ в составе ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора продолжительностью до 1 года перед терапией ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом при ОКС, – доказана эффективность тикагрелора в отношении снижения частоты развития основных сосудистых событий у больных ОКС без существенного повышения риска кровотечений. Положительный эффект очевиден независимо от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной) у пациентов с ОКС, а также от приема более высоких нагрузочных доз клопидогрела.

Заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Центра дополнительного профессионального образова-

ния Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, доктор медицинских наук, профессор Бедельбаева Г.Г.: в настоящее время активно дискутируется возможность продления приема ДААТ более 1 года после ОКС на основании результатов исследования PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) [10]. Аргументом в пользу такой точки зрения являются данные о том, что высокая вероятность развития повторного ИМ не заканчивается промежуток в 1 год после перенесенного эпизода ОКС. Примерно 40% повторных ИМ возникают в период через 2–5 лет после первого [11]. Можно утверждать, что для определенной категории пациентов продление ДААТ более 12 месяцев позволит значительно снизить риск ишемических событий, в т. ч. фатальных [12].

В двух крупных исследованиях (PEGASUS-TIMI 54, DAPT) продемонстрировано преимущество длительного приема ДААТ (>12 месяцев) в отношении снижения нефатальных ишемических событий [13, 14]. Исследование DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) включило примерно 10% пациентов ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), и до настоящего времени не представлено никакой информации о пользе продления клопидогрела или прасугрела с 12 до 30 мес. в исследуемой когорте больных. Следовательно, однозначных рекомендаций для назначения клопидогрела или прасугрела после 1 года нет [14].

Руководитель кардиоцентра Центральной клинической больницы Управления делами Президента, г. Алматы, кандидат медицинских наук, доцент, кардиолог высшей категории Карибаев К.Р. представил Совету доклад на тему «Частота повторных событий у пациентов ОКС в клинической практике».

Важным аргументом в пользу продленной ДАТТ у пациентов после ИМ явились данные Udell JA, et al. (2015), представивших метаанализ рандомизированных исследований, включивший 33435 пациентов, средний срок наблюдения составил 31 месяц [19]. Критерий включения исследований в анализ — пациенты с перенесенным более чем 1 год назад ОКС (93% с ИМ) и наличием дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска — пожилого возраста, сахарного диабета, мультифокального атеросклероза. При этом критериями исключения из исследований явились факторы, повышающие риск развития кровотечений: исключали пациентов, принимавших антикоагулянты, пациентов со стабильной ИБС и недавним элективным ЧКВ. У малого количества пациентов в анамнезе были инсульт или ТИА, 84% пациентов ранее перенесли ЧКВ. Таким образом, результаты метаанализа в первую очередь распространяются на пациентов с анамнезом ИМ, успешно перенесших лечение в течение 12 месяцев ДАТТ без значительных кровотечений и сохранения его риска. Сравнивали эффективность и безопасность двух стратегий — монотерапии АСК и ДАТТ, основанной на приеме аспирина + любого антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Одно из исследований включало только пациентов с перенесенным более 1 год назад ИМ (PEGASUS-TIMI 54), в других в анализ включались данные по подгруппам па-

циентов ИМ. В качестве второго антиагреганта в состав ДАТТ включены все 3 известных препарата: клопидогрел (DES-LATE, CHARISMA MI, PRODIGY, ARCTIC-Interruption, DAPT), тикагрелор (PEGASUS-TIMI 54) и прасугрел (ARCTIC-Interruption, DAPT). Определено, что продление ДАТТ снижает риск больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с приемом одного аспирина (6,4% vs. 7,5%; ОР=0,78; ДИ 0,67-0,90; p=0,001) и сердечно-сосудистой смертности (2,3% vs. 2,6%; ОР=0,85; ДИ 0,74-0,98; p=0,03). При этом повышение некардиальной смертности в группе пролонгированной ДАТТ не произошло (ОР=1,03; 0,76). Продление сроков приема ДАТТ также позволило снизить частоту повторных ИМ (p=0,003), инсультов (p=0,02) и тромбозов стентов (p=0,02). В группе продленной ДАТТ значимо повышался риск больших кровотечений (1,85% в группе пролонгированной ДАТТ vs. 1,09% в группе аспирина, ОР=1,73; ДИ 1,19-2,50; p=0,004), однако без значимого повышения частоты фатальных кровотечений (0,14% vs. 0,17; ОР=0,91; ДИ 0,53-1,58; p=0,75). Не было различий в снижении риска развития комбинированной конечной точки (ККТ) в выбранных исследованиях (исследования не были гетерогенны). Преимущество ДАТТ не зависело от того, включались или не включались в исследования пациенты с ЧКВ.

Таким образом, на большом количестве наблюдений у пациентов с анамнезом перенесенного ИМ, независимо от факта проведенного ЧКВ, получены доказательства преимущества длительной ДАТТ, что позволяет расценивать этот факт не только как “профилактику тромбоза стента”.

Длительная ДАТТ у пациентов с анамнезом перенесенного ИМ, отличающихся большей активацией тромбоцитов [20] и неспецифической воспалительной реакцией [21, 22], чем у стабильных пациентов, имеет больше аргументов, снижая вероятность ишемических событий не только в коронарном бассейне. Так, результаты метаанализа подчеркнули интересный факт — продленная ДАТТ у пациентов с ИМ в анамнезе снижает вероятность развития ишемического инсульта на 19% (ОР=0,81; 95% ДИ 0,68-0,97; p=0,02).

Заведующая кафедрой кардиологии с курсом ревматологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, г. Алматы, доктор медицинских наук, профессор Джунусбекова Г.А. представила Обзор данных исследования PEGASUS-TIMI 54 о применении тикагрелора в составе ДААТ в течение 36 мес после ОКС.

Исследование PEGASUS-TIMI 54 — первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее эффекты долгосрочной ДААТ в популяции пациентов после перенесенного ранее ИМ, основанной на использовании низких доз ацетилсалициловой кислоты (до 100 мг в сутки) и тикагрелора в различных дозировках [10]. В исследование PEGASUS-TIMI 54 включено 21162 пациента с перенесенным ранее (от 1 до 3 лет) ИМ. Медиана времени от перенесенного ИМ до включения в исследование составила 1,7 года, у половины (56,3%) пациентов ранее диагностирован ИМпST. У 83% пациентов в анамнезе были ЧКВ, и 59,4% имели многососудистое поражение коронарного русла. У трети (28%) пациентов диагностирован сахарный диабет. Большинство

(99,9%) пациентов до включения в исследование принимали аспирин, 97,3% — в дозе от 75 до 100 мг в сутки, статины (92,2-93,2%), бета-адреноблокаторы (82,2-82,4%) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II (79,9-80,9%). Таким образом, категория пациентов, включенных в исследование, характеризовалась максимально высоким риском ишемических событий и высокой комплаентностью в отношении терапии в постинфарктном периоде. Наблюдение за пациентами длилось в среднем 33 месяца. В данном исследовании показано, что по сравнению с плацебо (группой, использующей только аспирин) применение тикагрелора в дозе 60 мг или 90 мг 2 раза в сутки ассоциируется с абсолютным преимуществом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий: приводит к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт. Так, в течение 3 лет первичная конечная точка, оценивающая эффективность пролонгированной ДААТ, развилась только у 7,85% в группе пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки, у 7,77% — в группе принимавших тикагрелор в дозе 60 мг в сутки и 9,04% — в группе плацебо (ОР тикагрелор 90 мг vs плацебо 0,85; 95% ДИ 0,75-0,96; $p=0,008$; ОР тикагрелор 60 мг vs плацебо 0,84; 95% ДИ 0,77-0,96; $p=0,004$). Кроме того, применение тикагрелора в дозе как 90, так и 60 мг в сутки было более эффективно в снижении смертности от ИБС, ИМ или инсульта. Применение дозы тикагрелора 60 мг в сутки на 25% снижало, по сравнению с плацебо, риск развития любого инсульта (ОР=0,75; 95% ДИ 0,57-0,98; $p=0,03$).

Частота развития первичной конечной точки безопасности, включающей большие кровотечения по классификации TIMI, оказалась выше у пациентов, принимавших тикагрелор, по сравнению с плацебо. Так, в течение 3-летнего периода она зарегистрирована у 2,6% пациентов, принимавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, у 2,3% — 60 мг в сутки и только у 1,06% — в группе плацебо. Закономерно на фоне комбинированной терапии отмечено увеличение частоты больших кровотечений согласно определению TIMI, по сравнению с плацебо, однако частота внутричерепных кровоизлияний или летальных кровотечений была небольшой (менее 1% за 3 года) и не различалась во всех терапевтических группах. Тикагрелор в дозировке 90 мг 2 раза в сутки значительно учащал кровотечения, в том числе крупные по классификации TIMI, требующие гемотрансфузий и прекращения лечения дезагрегантами. С позиции соотношения эффективности и безопасности доза тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки оказалась оптимальной.

Эти данные позволяют надеяться, что у сопоставимого контингента больных в повседневной врачебной практике, когда после принятия решения о продлении ДААТ за пределы 1 года, она продолжается без перерыва, и во многих случаях будет продолжен прием тикагрелора, начатый в ранние сроки ИМ, соотношение пользы и риска продленного использования тикагрелора после ИМ может оказаться более благоприятным.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии с курсом ревматологии Казахского медицинского

университета непрерывного образования, г. Алматы Тундыбаева М.К. представила Совету доклад о клиническом профиле пациентов, которым показана ДААТ спустя 12 мес. после ОКС, критериях для определения высокого кардиоваскулярного риска как маркера для назначения.

Исследование PEGASUS-TIMI 54 дало информацию о соотношении пользы и риска продления ДААТ за пределы 1 года у больных с высоким риском атеротромботических осложнений, перенесших ИМ, и установило целесообразность уменьшения дозы тикагрелора до 60 мг 2 р/сут через 1 год после начала заболевания. Кроме того, появилась новая информация о возможном контингенте больных, для которых длительное усиленное антитромботическое лечение представляется оправданным.

В действующих клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества [16] не исключена возможность продления ДААТ более 1 года после ОКС с использованием сочетания ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y12 рецептора тромбоцитов после тщательной оценки риска ишемических осложнений и кровотечений у конкретного больного [класс IIb, степень доказанности A]. Эксперты американских Коллегий кардиологов и Ассоциации сердца [17] предлагают рассматривать подобный подход у больных, не имеющих высокого риска кровотечений (без кровотечений на фоне предшествующей ДААТ, коагулопатии, не нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов) [класс IIb, степень доказанности A]. Таким образом, речь идет не об обязательном («рутинном») подходе, а об избирательном, индивидуализированном решении для каждого конкретного больного. До появления новых фактов для отбора таких больных через 1 год после перенесенного ИМ разумно ориентироваться на критерии включения и невключения в исследование PEGASUS-TIMI 54.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2017) по ведению пациентов ИМпСТ конкретизирована ДААТ - «Предпочтительным ингибитором рецепторов P2Y12 являются прасугрел (однократная нагрузочная доза 60 мг, затем ежедневно по 10 мг) или тикагрелор (однократная нагрузочная доза 180 мг, затем по 90 мг дважды в день). Действие данных препаратов начинается быстрее, и они более эффективны и ассоциированы с лучшими клиническими исходами, по сравнению с клопидогрелом (уровень доказательности IA)» [19]. Поскольку прасугрел в Республике Казахстан не зарегистрирован, то в реальной клинической практике используется тикагрелор при ИМпСТ. Также в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2015) тикагрелор упоминается и в терапии острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (IIA,C) [16].

Главный внештатный кардиолог г. Нур-Султан и Акмолинской области, Поликлиника №10 г. Нур-Султан, Ойларова Т.М. выделила, что однозначно выведено положение по ведению пациентов ИМпСТ - «У пациентов с высоким риском ишемических событий с хорошей переносимостью ДААТ без геморрагических осложнений, ДААТ (тикагрелор 60 мг два раза в день и аспирин) может быть рекомендована на срок более 12 мес., до 3 лет» (IIb, B) [19].

Кардиолог высшей категории Поликлиники №2 г. Ак-

тобе, главный внештатный кардиолог Западно-Казахстанской области Гусева И.В. отметила, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2017) по ДААТ при ИБС в разделе «Длительность ДААТ у пациентов ОКС и последующим ЧКВ» уточнено, что «У пациентов с ИМ и высоким ишемическим риском может быть предпочтительно использование тикагрелора в дозе 60 мг дважды в день в дополнение к аспирину в течение более 12 мес. (по сравнению с назначением клопидогрела или прасугрела), при условии хорошей переносимости терапии и отсутствии кровотечений» (Ib, B), а в разделе «Рекомендации по длительности ДАТТ у пациентов с консервативным медикаментозным ведением ОКС» - «Пациентам с консервативным медикаментозным ведением ОКС и анамнезом перенесенного ИМ, имеющим высокий ишемический риск, может быть рекомендовано назначение ДААТ в виде тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день в дополнение к аспирину на период 12-36 мес., при условии хорошей переносимости лечения и отсутствии геморрагических осложнений на фоне ДААТ» (Ib, B) [7].

Заместитель главного врача по лечебной работе Областного кардиоцентра Туркестанской области, г. Шымкент, главный внештатный кардиолог Алипова Г.Ш. отметила, что отдельно в международных рекомендациях выделена группа пациентов с сахарным диабетом (СД). European Society Cardiology отмечает, что относительно антитромбоцитарной терапии наиболее сильные пероральные P2Y₁₂-ингибиторы (prasugrel или ticagrelor) демонстрируют неизменно больший относительный эффект с большим снижением абсолютного риска у пациентов с СД, в сравнении с клопидогрелом.

Рекомендации ESC 2018 укрепили позицию тикагрелора в терапии ОКС, и отдельно вынесена на обсуждение и утверждена экспертами необходимость длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого риска - с предшествующим ИМ и АКШ, которые переносят ДАТ без геморрагических осложнений с хотя бы одним дополнительным фактором риска ишемических событий, можно рассмотреть ДАТ более чем на 12 месяцев и до 36 месяцев.

Таким образом, *взрослые пациенты с ИМ (многососудистое поражение) в анамнезе (перенесенным 1 год и более назад) и высоким риском развития атеротромботического осложнения (сахарный диабет, хроническая болезнь почек) - клинический профиль пациентов, перенесших ОКС, которым показана ДААТ (ацетилсалициловая кислота и тикагрелор 60 мг/2 р/сут) более 12 месяцев от перенесенного острого коронарного события.*

С целью единого унифицированного подхода и продолжительности ДААТ терапии свыше 12 месяцев у пациентов, перенесших ОКС, экспертами предлагается пошаговый алгоритм действий для назначения долгосрочной ДААТ:

Шаг 1 – Первичный отбор пациентов: больные ИМ, принимавшие ДАТТ 1 год (после ИМ).

Шаг 2 - Обеспечение безопасности (исключить больных с НМК в прошлом, оценить СКФ и исключить больных с тяжелой ХПН (ХБП 5), оценить функцию печени и исключить больных с явным нарушением, исключить больных старше 75 (80) лет.

Шаг 3 – Выбор пациентов высокого риска – отбор пациентов с наибольшим риском ишемических событий (сахарный диабет, периферический атеросклероз, многососудистое поражение, нарушение функции почек (ХБП 3-4))

Шаг 4 - Работа с пациентом: обсуждение с отобранными больными ожидаемые пользу и риск. У согласившихся снизить дозу аспирина до 75 мг в сутки.

Шаг 5 – Назначение терапии - решение о назначении длительной ДАТТ должно быть максимально близко к прекращению ДАТТ по поводу ИМ (идеально – на следующий день, оптимально – в пределах месяца, спорно - в период от месяца до года, опасно – год спустя и позже).

Следовательно, учитывая приведенный выше факт о том, что риск развития последующих ишемических событий у пациентов, ранее перенесших ИМ, в течение 3 лет продолжает расти, по-видимому, наиболее разумным является пожизненное лечение пациентов крайне высокого ишемического риска малыми дозами АСК и тикагрелором (60 мг 2 раза в сут) на фоне постоянного мониторинга показателей, обеспечивающих безопасность лечения. Безусловно, вопрос о необходимости длительной ДАТТ и сроках ее проведения должен решаться *индивидуально*. В перспективе у каждого пациента, перенесшего сердечно-сосудистое событие, следует оценивать *необходимость пролонгирования ДАТТ и подбирать длительность приема последней, исходя из наличия объективных факторов, способствующих развитию ишемических событий, и риска кровотечений.*

Эксперты пришли к заключению:

1. Клинический профиль пациентов, которым показана ДААТ, соответствует критериям включения в исследование PEGASUS. ДААТ свыше 12 мес. показана пациентам с многососудистым поражением коронарных артерий; имеющим более одного инфаркта миокарда в анамнезе; с сахарным диабетом; ХБП (3-4); возраст старше 65 лет. Без перерыва сменить дозу 90 мг, принимавшуюся на протяжении первого года после ИМ, на 60 мг.

2. Разработанный алгоритм действий для назначения долгосрочной ДААТ необходим для внедрения в практическое здравоохранение.

3. Практические рекомендации для продолжения ДААТ у пациентов, перенесших ОИМ более года назад, призваны установить приоритет индивидуального подхода к каждому пациенту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать» // Профилактическая медицина. – 2012. - №2. – С. 3-10
- 2 Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Старинская М.А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда

REFERENCES

- 1 Boitsov SA. Prevention of noncommunicable diseases in the country: from “what to do” to “how to do”. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2012;2:3-10 (In Russ.)
- 2 Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Starinskaya MA. Analysis of mortality from myocardial infarction in the Russian

- да в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 11 (151). – С. 22–26. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-22-26>
- 3 Timmis A. Invasive strategy in acute coronary syndrome // *Lancet*. - 2016 Jun 18. – Vol. 387 (10037). – 2503 p. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30790-5
- 4 Fanaroff A.C., Hasselblad V., Roe M.T., Bhatt D.L., James S.K., Steg P.G., Gibson C.M., Ohman E.M. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis // *Int J Cardiol*. - 2017 Aug 15. – No 241. – P. 87-96. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.046
- 5 El Hajj M.S., Jaam M.J., Awaisu A. Effect of pharmacist care on medication adherence and cardiovascular outcomes among patients post-acute coronary syndrome: A systematic review // *Res Social Adm Pharm*. - 2018 Jun. – Vol. 14(6). – P. 507-520. doi: 10.1016/j.sapharm.2017.06.004
- 6 Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? // *Кардиосомадика*. – 2015. – Т. 6 (2). – С. 12-19
- 7 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal*. - 2017. – Vol. 39 (3). – P. 213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
- 8 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) // *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014*. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278
- 9 Bellavia A., Wallentin L., Orsini N., James S.K., Cannon C.P., Himmelmann A., Sundström J., Renlund H., Lytsy P. Time-based measures of treatment effect: reassessment of ticagrelor and clopidogrel from the PLATO trial // *Open Heart*. - 2017 Jun 1. – Vol. 4 (2). – e000557. doi: 10.1136/openhrt-2016-000557. eCollection 2017
- 10 Bonaca M.P., Storey R.F., Theroux P., Steg P.G., et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54 // *J Am Coll Cardiol*. - 2017 Sep 12. – Vol. 70 (11). – P. 1368-1375. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.768
- 11 Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janzon M. Cardiovascular risk in postmyocardial infarction patients: nationwide real world datademonstrate the importance of a long-term perspective // *Eur Heart J*. - 2015 May 14. – Vol. 36 (19). – P. 1163-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505
- 12 Price M.J. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation // *Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65 (13). – P. 1311-1313
- 13 Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction // *N Engl J Med*. - 2015 May 7. – Vol. 372 (19). – P. 1791-800. doi: 10.1056/NEJMoal500857
- 14 Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., Driscoll-Shempp P., et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents // *N Engl J Med*. - 2014 Dec 4. – Vol. 371 (23). – P. 2155-66. doi: 10.1056/NEJMoal409312. Epub 2014 Nov 16
- 15 Bonaca M.P., Goto S., Bhatt D.L., et al. Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. Insights from PEGASUS-TIMI 54 // *Circulation*. – 2016. – No 134. – P. 861-71
- 16 Roffi M., Patrono C., Collet J.P., 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. – No 37. – P. 267-315
- 17 Correction to: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline Federation in 2006 and 2015. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2017;11(151):22–26 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-22-26>
- 3 Timmis A. Invasive strategy in acute coronary syndrome. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2503. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30790-5
- 4 Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT, Bhatt DL, James SK, Steg PG, Gibson CM, Ohman EM. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 15;241:87-96. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.046
- 5 El Hajj MS, Jaam MJ, Awaisu A. «Effect of pharmacist care on medication adherence and cardiovascular outcomes among patient's post-acute coronary syndrome: A systematic review». *Res Social Adm Pharm*. 2018 Jun;14(6):507-520. doi: 10.1016/j.sapharm.2017.06.004
- 6 Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV. Patient after myocardial infarction: how to reduce the risk of recurrent ischemic events? *Kardiosomatika = Cardiomatrics*. 2015;6(2):12-19 (In Russ.)
- 7 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2017;39(3):213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
- 8 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). *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014*. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
- 9 Bellavia A, Wallentin L, Orsini N, James SK, Cannon CP, Himmelmann A, Sundström J, Renlund H, Lytsy P. Time-based measures of treatment effect: reassessment of ticagrelor and clopidogrel from the PLATO trial. *Open Heart*. 2017 Jun 1;4(2):e000557. doi: 10.1136/openhrt-2016-000557. eCollection 2017
- 10 Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, Steg PG, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 12;70(11):1368-1375. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.768
- 11 Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in postmyocardial infarction patients: nationwide real world datademonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015 May 14;36(19):1163-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505
- 12 Price MJ. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1311-1313. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.039
- 13 Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800. doi: 10.1056/NEJMoal500857
- 14 Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoal409312. Epub 2014 Nov 16
- 15 Bonaca MP, Goto S, Bhatt DL, et al. Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. Insights from PEGASUS-TIMI 54. *Circulation*. 2016;134:861-71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024637
- 16 Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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;37:267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
- 17 Correction to: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline

for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery // *Circulation*. - 2016 Sep 6. - Vol. 134(10). - e192-4

18 Ibanez B, James S, Agewall S, 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 Jan 7. - Vol. 39(2). - P. 119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393

19 Ubell J.A., Bonaca M.C., Collet J.P., et al. Long-term antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials // *European Heart Journal* - 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443

20 Stone G.W., Witzenbichler B., Weisz G., et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study // *Lancet* - 2013. - No 382. - P. 614-23

21 Urbano-Moral J.A., Lopez-Haldon J.E., Fernandez M., et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Heart*. - 2012. - No 98. - P. 1153-9

22 Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // *Кардиология*. - 2011. - № 3. - С. 24-30

for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):e192-4, DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404

18 Ibanez B, James S, Agewall S, 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 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393

19 Ubell JA, Bonaca MC, Collet JP, et al. Long-term antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443

20 Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382:614-23, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8

21 Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE, Fernandez M, et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2012;98:1153-9, DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301636

22 Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, et al. The predictive value of various markers of inflammation in myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologija = Cardiology*. 2011;3:4-30 (in Russ.)

Статья опубликована при поддержке Общественного Объединения "Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике"