

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-76-86>

РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ P2Y12-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

Р.М. Шахнович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Информация об авторе

Шахнович Роман Михайлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150–44–19; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Резюме

Двойная антитромбоцитарная терапия, которая включает аспирин и ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов (далее – ингибитор P2Y12), является основным компонентом лечения и вторичной профилактики после ОКС. В последние годы широко дискутируется вопрос о целесообразности раннего назначения ингибиторов P2Y12 больным с ОКС – до проведения коронарной ангиографии, когда коронарная анатомия неизвестна. В обзоре представлена исчерпывающая актуальная информация по этой теме, основанная на данных рандомизированных исследований, регистров, официальных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел

Для цитирования: Шахнович Р.М. Раннее назначение ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов больным с острым коронарным синдромом: польза или вред? *Атеротромбоз*. 2018; 2: 76–86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-76-86>

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

EARLY PRESCRIPTION OF PLATELET P2Y12 RECEPTOR INHIBITORS TO PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: A BENEFIT OR A HARM?

Roman M. Shakhnovich

National Medical Research Centre of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15a 3-ya Cherepkovskaya Str., 121552, Moscow

Author credentials:

Roman M. Shakhnovich – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Emergency Cardiology Department, National Medical Research Centre of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: 7 (495) 150–44–19; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Abstract

Double antiplatelet therapy, which includes aspirin and platelet P2Y12 receptor inhibitors (hereinafter P2Y12 inhibitor) is the main component of treatment and secondary prevention after ACS. In recent years, the issue of determining whether it is expedient for P2Y12 inhibitors to be early prescribed to patients with ACS – prior to coronary angiography, when coronary anatomy is unknown – has been widely debated. The review provides comprehensive up-to-date information on this topic based on data from randomized trials, registers, and official clinical guidelines.

Keywords: acute coronary syndrome, platelet P2Y12 receptor inhibitors, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

For citing: Shakhnovich R.M. Tearly prescription of platelet P2Y12 receptor inhibitors to patients with acute coronary syndrome: a benefit or a harm? *Atherothrombosis*. 2018; 2: 76–86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-76-86>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Двойная антитромбоцитарная терапия, которая включает аспирин и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (далее – ингибитор P2Y₁₂), является основным компонентом лечения и вторичной профилактики после острого коронарного синдрома (ОКС).

В последние годы широко дискутируется вопрос о целесообразности раннего назначения ингибиторов P2Y₁₂ у больных с ОКС – до проведения коронарной ангиографии (КАГ), когда коронарная анатомия неизвестна. Речь идет о назначении препаратов как догоспитально (бригадами СМП), так и в стационаре. Наиболее актуальным в условиях реальной клинической практики в РФ является вопрос об обоснованности назначения ингибиторов P2Y₁₂ бригадами СМП. Идея раннего назначения ингибиторов P2Y₁₂ основана на том, что быстрое начало лечения и профилактика внутрикоронарного тромбоза, являющегося основным патогенетическим звеном ОКС, могут положительно сказаться на течении и прогнозе заболевания. Эта концепция казалась настолько очевидной, что, несмотря на отсутствие доказательной базы, в официальных рекомендациях до последнего времени на вопрос о назначении ингибиторов P2Y₁₂ больным с ОКС ответ был однозначный: чем раньше, тем лучше. Ситуация существенно изменилась с 2014 г., когда были опубликованы результаты крупных рандомизированных исследований, метаанализов, регистров, обсервационных исследований и т.д., посвященных этой проблеме. Для удобства изложения материала в обзоре отдельно приведен анализ данных по раннему назначению всех доступных в РФ ингибиторов P2Y₁₂: клопидогрела, тикагрелора, прасугрела.

КЛОПИДОГРЕЛ

В крупных исследованиях по изучению эффективности клопидогрела, в частности CURE и CREDO, в большинстве случаев препарат назначали за несколько дней до проведения

инвазивных вмешательств, и такая терапия приводила к снижению частоты ишемических осложнений по сравнению с плацебо [1, 2]. При этом специальной задачи сравнения раннего назначения клопидогрела и назначения непосредственно перед вмешательством в этих исследованиях не было. В исследовании CURE более 80% больных, а в CREDO все больные, включая группу плацебо, получали тианопиридины после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 1 мес. в открытом режиме [3, 4]. Прогноз у больных с ранним началом терапии клопидогрелом был лучше, чем в контрольной группе, даже с учетом приема клопидогрела в течение 1 мес. после ЧКВ, что позволило косвенно судить о преимуществе такого подхода. Эти данные в значительной степени послужили основанием для включения в официальные рекомендации положения о назначении клопидогрела у больных с подозрением на ОКС при первом медицинском контакте, т.е. перед ЧКВ. Вместе с тем существует ряд аргументов в пользу того, что CURE и CREDO не могут служить серьезными доказательствами пользы предварительного назначения клопидогрела:

- Относительно короткий период приема клопидогрела в контрольной группе.
- Данные получены на основании субанализа (основная цель была другая).
- Ранняя инвазивная тактика использовалась редко (в основном ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) выполняли через 1 нед. и позднее) [5].

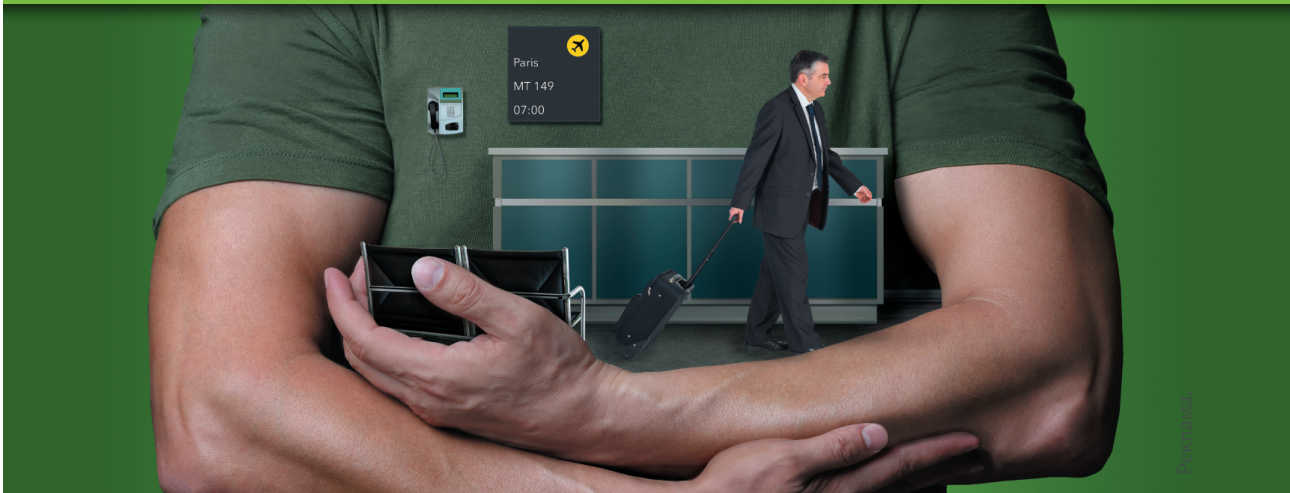
До появления результатов CURE и CREDO клопидогрел и тиклопидин назначали в конце процедуры ЧКВ после установки стента [6, 7].

Проведено два относительно небольших рандомизированных исследования, в которых изучали пользу от предварительного назначения клопидогрела у больных с ОКС. В исследование ARMYDA-5 PRELOAD включили 409 больных,

39% из которых – с ОКС. Больные рандомизированы на раннее назначение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг за 4–8 ч до ЧКВ и назначение клопидогрела в ангиографической лаборатории непосредственно перед проведением ЧКВ. Частота серьезных ишемических осложнений к 30-му дню (кардиальная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), незапланированная реваскуляризация) не отличалась между группами, т.е. польза от раннего назначения не показана [8]. В рандомизированном исследовании CAPTIM (337 пациентов) сравнивали назначение клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг догоспитально и после КАГ, когда принято решение о проведении первичного ЧКВ [9]. Основная конечная точка – достижение кровотока TIMI 2/3 по данным исходной ангиографии. Разница по времени инициации терапии клопидогрелом между группами составила 47 мин. Частота кровотока TIMI 2/3 не зависела от времени назначения препарата. В группе раннего назначения клопидогрела реже развивались ишемические осложнения (смерть, повторный ИМ, экстренная реваскуляризация) – 3% и 7%, но различия не достигали статистической значимости ($p = 0,09$). Частота тяжелых кровотечений была одинаковой. Следовательно, в рандомизированных исследованиях польза от раннего назначения клопидогрела не показана.

В 2008 г. опубликованы результаты мета-анализа 21 небольшого рандомизированного исследования (всего 8429 больных), в котором показано, что назначение клопидогрела до проведения ЧКВ у больных с ОКСпСТ приводит к увеличению частоты достижения кровотока TIMI 2/3 на исходной ангиографии и положительно сказывается на клинических исходах. По данным крупного испанского регистра ARIAM (9621 пациент), при раннем назначении клопидогрела больным с ОКСпСТ значительно снижается риск повторного инфаркта и тромбоза стента и смертности. При этом повышается риск неопасных кровотечений. В то же

время в группе ОКСбпСТ пользы от предварительного назначения клопидогрела не отмечено [10]. В крупном шведском регистре SCAAR (13 847 пациентов) также показано, что у больных с ОКСпСТ, которым проводилось первичное ЧКВ, в случае назначения клопидогрела догоспитально частота смертельных исходов и ИМ была ниже по сравнению с таковой у больных, которые получили препарат в стационаре [11]. По данным крупного многоцентрового австрийского регистра (5955 больных), при назначении клопидогрела до прибытия в инвазивный центр для проведения первичного ЧКВ госпитальная смертность была ниже по сравнению с таковой у больных, которые получили клопидогрел перед ЧКВ – 3,5% и 6,1%, $p = 0,01$ [12]. Данные наиболее масштабного объединенного анализа были опубликованы в 2012 г. Изучили результаты 7 рандомизированных исследований и 8 обсервационных исследований (регистров) – всего 37 814 больных с хронической ИБС, ОКСпСТ и ОКСбпСТ [13]. Согласно проведенному анализу, предварительная терапия клопидогрелом не приводила к достоверному снижению смертности, но снижался риск тяжелых ишемических осложнений (ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация) – 9,83% и 12,35%. Увеличения риска серьезных кровотечений при раннем назначении клопидогрела не было. В Польше на основании данных национального регистра National Registry of Drug-Eluting Stents (NRDES) изучили преимущество догоспитального назначения клопидогрела у больных с ИМпСТ в реальной клинической практике [14]. В анализ включили 1667 больных, из них 1215 (73%) получили препарат догоспитально, 452 (27%) – во время проведения ЧКВ. При раннем назначении клопидогрела по данным исходной КАГ чаще отмечались восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (TIMI 2–3) и менее выраженный внутрикоронарный тромбоз. Частота достижения оптимальной реперфузии (TIMI 3), перипроцедурные осложнения,



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ*

Эффидент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем²
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем²
- > Более высокая приверженность к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид 5,491/10,98 мг, соответствует прасугрелу (исходявнно) 5,000/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика; пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБС/СТ), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМБС/СТ), которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных синдромах (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Не рекомендуется разламывать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневно поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБС/СТ, которым проводится коронарная ангиопластика в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрескожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать аспирин/ацетилсалициловую кислоту (75–225 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышению риска тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела < 60 кг прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

Противопоказания. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при петлической язве); предшествующее нарушение мозгового кровообращения (ТИА) или

инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемые срочные АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеперационного кровотечения. При проведении плановой АКШ рекомендуется предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Общие указания. Тромбоэмболическая тромбоцитарная пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. Пациенты с пониженным артериальным давлением, тем, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентам с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБС/СТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиопластикой, увеличился риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими прасугрел в том числе у пациентов во время чрескожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротической отек. Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиапиридином в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Взаимодействие с оральными контрацептивами. С осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Другие антиагреганты, включая аспирин/ацетилсалициловую кислоту (АСА/АСАК), метаболитизирующиеся изомерометом СР226. Прасугрел – слабый ингибитор изофермента СР226. У здоровых субъектов прасугрел на 23 % снижал эффект гидрокобупролата – метаболита бутроптола, образованного гидрокобупролатом СР226. Такой эффект может быть клинически вы-

ражен только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболитизирующимися исключительно изоферментом СР226 (например, с циклофосфамидом или эфавирензом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболитизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-исторазбуждения.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекращать ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Внимание на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую высокой скорости психических и физических реакций**.

Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Внимание на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую высокой скорости психических и физических реакций**.

Побочные действия.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов). Кровотечения не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации ТММ (угрожающие жизни, в том числе фатальные, клинически выраженные ВЧК, требующие интродных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единиц)), малые кровотечения по ТММ. Кровотечения, связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации ТММ, малые кровотечения по классификации ТММ, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в глаз. Побочные эффекты геморрагического характера. Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто (>0,1% и <1%); кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны системы органов зрения. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов чувств, слуха и равновесия. Часто (>1% и <10%); носовое кровотечение; нечасто (>0,1% и <1%); кровавые слезы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%); желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0,1% и <1%); ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематоэзия), забрюшинное кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); экзема. Нарушения со стороны почек и мочеиспускательного тракта. Часто (>1% и <10%); гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%); гематома в месте пунктирования сосуда, кровотечение в месте пунктирования. Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%); ушиб; нечасто (>0,1% и <1%); подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры.

Побочные реакции негеморрагического характера.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%); анемия; редко (>0,01% и <0,1%); тромбоцитопения (содержание тромбоцитов < 50 x 10⁹/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием или отсутствием в анамнезе.

Спонтанные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0,01% и <0,1%. Промоцитарная пурпура встречалась с частотой <0,01%.

Перезировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y12 кадензидифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

© «Сервье», Россия, www.servier.ru
Номер регистрационного удостоверения:



в частности, no-reflow, частота проведения тромбоэкстракции и введения блокаторов P₂/P₃ рецепторов не отличались между группами. В течение 1 года наблюдения количество осложнений (смертность, повторный инфаркт, тромбоз стента, повторная реваскуляризация) в обеих группах достоверно не отличалось. Таким образом, результаты регистров, которые отражают реальную клиническую практику, противоречивы и не позволяют однозначно говорить о пользе раннего назначения клопидогрела у больных с ОКСпСТ. При ОКСбпСТ преимущество раннего назначения клопидогрела не показано. При этом нельзя исключить, что в группе ОКСпСТ ранний прием клопидогрела свидетельствует о более высоком качестве лечения в соответствии с официальными рекомендациями, в которых в течение длительного времени присутствовало положение о необходимости назначать ингибитор P₂Y₁₂ при первой возможности. Так или иначе в экспертном сообществе результаты регистров при отсутствии убедительных данных рандомизированных исследований не воспринимаются как исчерпывающие доказательства необходимости раннего назначения клопидогрела.

ТИКАГРЕЛОР

На настоящий момент проведено одно крупное многоцентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности догоспитального назначения тикагрелора у больных с ОКСпСТ. В 2014 г. опубликованы результаты исследования IV фазы ATLANTIC – в нем изучалось оптимальное время назначения тикагрелора у больных с ОКСпСТ, которым проводилось первичное ЧКВ [15]. Сравнивали догоспитальное назначение тикагрелора и назначение в стационаре. В исследование включено 1862 больных. Период наблюдения составил 30 дней. Первичные конечные точки – снижение подъема сегмента ST $\geq 70\%$ до проведения ЧКВ и отсутствие достижения 3-й степени

кровотока в пораженной артерии по критериям TIMI по данным первичной ангиографии. Между группами больных, получавших препарат на догоспитальном или госпитальном этапах, не наблюдалось статистически значимых различий в отношении первичных конечных точек. Исследование ATLANTIC не было специально направлено на анализ клинических исходов, тем не менее не наблюдалось различий между группами в отношении смерти, ИМ, инсульта, экстренной реваскуляризации. В то же время в первые 24 ч отличия по клиническим конечным точкам были достоверны в пользу раннего назначения [16]. Введение препарата на догоспитальном этапе сопровождалось значительным снижением риска тромбоза стента в течение 24 ч после ЧКВ (0% и 0,8%; $p = 0,0078$) и 30 сут (0,2% и 1,2%; $p = 0,023$). Положительное влияние на риск тромбоза стента было наиболее выражено, если время от начала симптомов до первого медицинского контакта не превышало 3 ч [17]. Частота смерти от всех причин была выше в группе догоспитального назначения тикагрелора (различия в первые сутки достоверны, через 30 дней достоверной разницы нет). Почти во всех случаях причинами смерти были кардиогенный шок, остановка сердца или разрыв сердца, а не кровотечение или ишемические осложнения. При этом отсутствовали различия в частоте геморрагических осложнений между группами пациентов, получавших антиагрегант на догоспитальном или госпитальном этапах. Не было отмечено гендерных различий при анализе эффективности и безопасности догоспитального назначения тикагрелора [18]. Недавно опубликованы результаты дополнительного анализа исследования ATLANTIC, касающегося преимуществ догоспитального назначения тикагрелора у пожилых больных (старше 75 лет) [19]. Риск тяжелых кардиальных осложнений у пожилых больных был в несколько раз выше, чем у молодых. Пользы от раннего назначения тикагрелора у пожилых

не отмечено. При интерпретации результатов ATLANTIC важно заметить, что средняя разница по времени при назначении тикагрелора между двумя стратегиями лечения составила всего 31 мин. В реальной клинической практике этот временной отрезок, как правило, больше. Так или иначе не удалось доказать преимущество догоспитального назначения тикагрелора. С другой стороны, нет оснований считать догоспитальное назначение более рискованным, поэтому можно проводить терапию тикагрелором на любом этапе лечения. В 2018 г. опубликованы данные шведского регистра SWEDENHEART (7433 больных). 5438 больных с ОКСпСТ получили тикагрелор заранее, 1995 больных – в ангиографической лаборатории [20]. Частота неблагоприятных событий (общая смертность, ИМ, тромбоз стента, серьезные кровотечения) к 30-му дню не отличалась между группами. Данные регистра говорят о том, что предварительное назначение тикагрелора не увеличивает риск кровотечений, т.е. безопасно, но не приносит особой пользы.

ПРАСУГРЕЛ

На сегодняшний день проведено одно крупное рандомизированное исследование, направленное на изучение преимущества раннего назначения прасугрела у больных с ОКСбпСТ по сравнению с назначением препарата перед ЧКВ. В исследование ACCOAST включено 4033 больных с ОКСбпСТ с повышенным уровнем тропонина, т.е. с ИМбпСТ [21]. Всем больным проводилась КАГ через 2–48 ч после рандомизации, в последующем инвазивное лечение – ЧКВ или АКШ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой прасугрел в дозе 30 мг назначали до проведения КАГ и еще 30 мг после КАГ при наличии показаний для ЧКВ; во второй группе (контрольной) прасугрел назначали в дозе 60 мг после КАГ при наличии показаний для ЧКВ. Через 7 и 30 дней наблюдения не было

отмечено различия между группами в количестве первичных конечных точек (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, потребность в экстренной реваскуляризации, необходимость применения ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов). Предварительное назначение прасугрела приводило к увеличению риска тяжелых кровотечений по классификации TIMI к 7-му и 30-му дню – 2,6% и 1,4%; 2,8% и 1,5%; $p < 0,05$. Разницы по частоте фатальных кровотечений не было. После публикации результатов ACCOAST концепция догоспитального назначения ингибиторов P2Y12 при кажущейся для многих самоочевидности стала нуждаться в доказательстве. Прасугрел однозначно не рекомендуется назначать догоспитально больным с ОКСбпСТ. После публикации ACCOAST проведен крупный метаанализ (32 383 пациента) рандомизированных исследований и регистров, где изучалось раннее назначение тиенопиридинов – клопидогрела и прасугрела больным с ОКСбпСТ [22]. Тактика предварительного назначения клопидогрела не приводила к снижению смертности, тромбоза стента, инсульта, экстренной реваскуляризации. В то же время на 30–45% увеличивалась вероятность тяжелых кровотечений. Результаты для клопидогрела и прасугрела не отличались.

В исследовании TRITON-TIMI-38 сравнивали эффективность и безопасность клопидогрела и прасугрела у больных с ОКС, которым проводилось ЧКВ. Оба препарата в 75% случаев назначали во время и после ЧКВ [23]. При этом частота ишемических осложнений была не выше, чем при назначении ингибиторов P2Y12 заранее (по данным других исследований). Таким же образом, основываясь на том, что преимущество предварительного назначения ингибиторов P2Y12 у больных с ОКСбпСТ не доказано, в настоящее время проводится многоцентровое исследование EARLY, в котором сравнивают экстренную инвазивную тактику (ЧКВ в течение 2 ч от госпитализации) и ЧКВ через 12–72 ч. В обоих

случаях больные не будут получать ингибиторы P2Y12 перед вмешательством [24], т.е. такая практика считается обоснованной и приемлемой. Это подтверждают результаты небольшого observational исследования (299 больных), проведенного во Франции, в котором изучали частоту ишемических событий и кровотечений в случае назначения ингибиторов P2Y12 больным с хронической ИБС и ОКСбпСТ во время проведения КАГ при наличии показаний к ЧКВ [25]. За 30-дневный период наблюдения не было ни одного случая тромбоза стента. Частота ишемических осложнений и кровотечений была низкой.

Вопрос о целесообразности раннего назначения ингибиторов P2Y12 актуализировался после появления парентерального тиенопиридина короткого действия кангрелора (незарегистрированного в РФ на данный момент), который после внутривенного введения начинает действовать через несколько минут, его действие прекращается вскоре после окончания введения. Смысл предварительного назначения ингибиторов P2Y12 в этом случае практически сводится к нулю. Кангрелор позволяет избежать необоснованного назначения мощных дезагрегантов и дает возможность проводить в ранние сроки АКШ при наличии показаний. Использование кангрелора поддерживается в международных рекомендациях на уровне IIb, основываясь на результатах исследования CHAMPION PHOENIX [26].

Встает резонный вопрос: почему, несмотря на неоспариваемую важность быстрого и эффективного подавления функции тромбоцитов у больных с ОКС, не удается убедительно показать преимущество догоспитального назначения дезагрегантов? Возможно, ответ на этот вопрос в какой-то степени кроется в особенностях фармакокинетики ингибиторов P2Y12. Даже при назначении клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг больным с ОКС высокая

остаточная реактивность тромбоцитов через 2 ч фиксируется не менее чем у 2/3 больных. Это связывают в том числе с замедленной абсорбцией препарата в кишечнике у больных с ОКС [27]. Новые представители ингибиторов P2Y12 тикагрелор и прасугрел начинают действовать быстрее и в большей степени подавляют агрегацию по сравнению с клопидогрелом. Быстрое начало действия продемонстрировано в основном на здоровых добровольцах и больных со стабильной стенокардией [28, 29]. У больных с ОКС действие препаратов начинается позже. В рандомизированном исследовании при сравнении тикагрелора и прасугрела у больных с ОКСбпСТ, которым проводилось первичное ЧКВ, оказалось, что только у 46% больных, которые получили тикагрелор, и у 35% больных, получавших прасугрел, через 2 ч определялось адекватное подавление функции тромбоцитов [30]. В исследовании RAPID у больных с ОКСбпСТ агрегационная способность тромбоцитов, измеренная через 2 ч после назначения нагрузочной дозы, была сохранена у 44% больных на фоне прасугрела и у 60% – на фоне тикагрелора. В исследовании FABOLUS PRO отмечено субоптимальное подавление агрегации у больных с ОКС через 2 ч после назначения 60 мг прасугрела [31]. Достаточное подавление агрегации тромбоцитов было достигнуто только через 3 ± 2 ч в группе прасугрела и через 5 ± 4 ч в группе тикагрелора [32]. Таким образом, у большинства больных с ОКС действие новых дезагрегантов реализуется со значительной задержкой. Вместе с тем известно, что при хорошо организованной маршрутизации и госпитальной логистике ЧКВ удается провести в более ранние сроки, чем через 2 ч после догоспитального назначения ингибитора P2Y12. Следовательно, даже при раннем назначении дезагреганта на момент ЧКВ действие препарата в полной

мере не реализуется, а значит, в догоспитальном назначении нет особого смысла. Об этом следует знать и при антитромботическом сопровождении ЧКВ ориентироваться на парентеральные антикоагулянты и антиагреганты.

В последних официальных рекомендациях Российского, Европейского и Американского обществ кардиологов обращают внимание на отсутствие серьезной доказательной базы и необходимость проведения дополнительных исследований, в связи с этим отсутствуют указания на необходимость догоспитального назначения ингибиторов P2Y12 у больных с ОКС. Ниже представлены цитаты из официальных рекомендаций, касающиеся рассматриваемой темы.

Российские рекомендации по лечению больных с ОКСбпST 2015 г.: *«Когда назначать ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов больному с ОКСбпST? При неинвазивном лечении следует назначить ингибитор P2Y12 рецепторов после того, как диагноз будет подтвержден. Единой точки зрения о целесообразности применения ингибитора P2Y12 рецепторов до диагностической КАГ в случаях, когда планируется раннее инвазивное лечение ОКСбпST, нет. Прасугрел нельзя использовать до принятия решения о коронарном стентировании».*

Европейские рекомендации по лечению больных с ОКСбпST 2015 г. [33]: *«Оптимальное время назначения клопидогрела и тикагрелора больным с ОКСбпST, которым планируется инвазивная стратегия лечения, адекватно не изучено. Рекомендации против предварительного назначения этих медикаментов нет. На основании результатов ACCOAST предварительное назначение прасугрела не рекомендовано. Если планируется консервативное лечение, ингибиторы P2Y12 рекомендованы при отсутствии противопоказаний сразу после подтверждения диагноза».*

Европейские рекомендации по лечению больных с ОКСпST 2017 г. [34]: *«Доказательная база по вопросу, когда начинать терапию*

ингибиторами P2Y12-рецепторов при ИМнST, ограничена. Несмотря на недостаточные доказательства преимущества раннего назначения ингибиторов P2Y12-рецепторов, в Европе сложилась практика назначения этих препаратов догоспитально, на основании фармакокинетических данных. ... Тем не менее в случае, если диагноз ИМнST неясен, представляется оправданным назначение ингибиторов P2Y12-рецепторов после уточнения коронарной анатомии».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обсуждении вопроса о раннем назначении ингибиторов P2Y12 следует отдельно рассматривать догоспитальное назначение и назначение в стационаре заранее перед ЧКВ. Диагностические возможности на этапе СМП ограничены. Более того, перед бригадой СМП не стоит задача постановки окончательного диагноза. Достаточно подозрения на наличие ОКС, чтобы в обязательном порядке госпитализировать больного в профильный стационар. Особенно велика вероятность диагностической ошибки в случае ОКСбпST, когда клиническая картина и изменения на ЭКГ не обладают высокой специфичностью. По сравнению с ОКСпST при подозрении на ОКСбпST диагноз впоследствии подтверждается гораздо реже – не более чем в 50% случаев. Нередко мощные антиагреганты назначают в ситуациях, когда они абсолютно противопоказаны (ЖК-кровотечения, расслаивающая аневризма аорты и т.д.). Необоснованное назначение ингибиторов P2Y12 в случае диагностирования ряда острых заболеваний, которые первоначально принимали за ОКС, может приводить к фатальным кровотечениям. С другой стороны, назначение ингибиторов P2Y12 препятствует проведению экстренных оперативных вмешательств в случаях, когда для них есть витальные показания. Примерно у 10% больных с ОКСбпST по данным КАГ определяется тяжелое многососудистое поражение, при котором показано

проведение АКШ. У больных, которые получили нагрузочную дозу ингибитора P2Y12, риск кровотечений во время операции крайне высок, в большинстве случаев приходится откладывать вмешательство на 5–7 дней. При невозможности стабилизации состояния больного с помощью консервативной терапии такая задержка может иметь трагические последствия.

Основные выводы:

1. Раннее/догоспитальное назначение ингибиторов P2Y12 больным с ОКСпST можно рассматривать при соблюдении двух условий: нет сомнений в диагнозе (характерная клиническая картина и типичные изменения ЭКГ); существуют согласованность между догоспитальным звеном и инвазивным стационаром и высокая вероятность проведения экстренного ЧКВ. При этом неназначение P2Y12

ингибитора до ЧКВ не может являться причиной задержки вмешательства.

2. С учетом отсутствия доказательной базы, гетерогенности больных, высокой вероятности диагностической ошибки на догоспитальном этапе, относительно невысокой частоты экстренных коронарных вмешательств раннее/догоспитальное назначение ингибиторов P2Y12 больным с ОКСбпST до получения дополнительной информации представляется нецелесообразным, особенно бригадами СМП.

3. Нет оснований включать догоспитальное назначение ингибиторов P2Y12 в перечень критериев качества лечения больных с ОКС и, соответственно, нельзя считать неназначение ингибиторов P2Y12 тактической ошибкой.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.
2. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd, Fry E.T., DeLago A., Wilmer C., Topol E.J. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411–2420.
3. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K., Malmberg K., Rupprecht H., Zhao F., Chrolavicius S., Copland I., Fox K.A. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001; 358: 527–533.
4. Steinhubl S.R., Berger P.B., Brennan D.M., Topol E.J. CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 939–943.
5. Collet J.-Ph., Silvain J., Bellemain-Appaix A., Montalescot G. Pretreatment with P2Y12 Inhibitors in Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome: An Outdated and Harmful Strategy. *Circulation.* 2014; 130: 1904–1914.
6. Schömig A., Neumann F.J., Kastrati A., Schühlen H., Blasini R., Hadamitzky M., Walter H., Zitzmann-Roth E.M., Richardt G., Alt E., Schmitt C., Ulm K.A. Randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1084–1089.
7. Giambartolomei A., Diver D.J., Lasorda D.M., Williams D.O., Pocock S.J., Kuntz R.E. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1665–1671.
8. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., Gatto L., Colonna G., Montinaro A. ARMYDA-5 PRELOAD. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for

- Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 10; 56(7): 550–557. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.067.
9. Zeymer U., Arntz H.-R., Mark B., Fichtlscherer St., Werner G., Schöller R., Zahn R., Diller F., Darius H., Dill Th., HuberClin K. Efficacy and safety of a highloading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Res Cardiol*. 2012; 101: 305–312.
 10. Almendro-Delia M., Almendro-Delia M., Almendro-Delia M., Gonzalez-Torres L., Garcia-Alcantara Á., Reina-Toral A. et al., on behalf of the ARIAM-Andalucía Group. Prognostic Impact of Clopidogrel Pretreatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Managed Invasively. *The American Journal of Cardiology*. 2015 April 15; 115(Issue 8): 1019–1026.
 11. Koul S., Smith J.G., Scherstein F., James S., Lagerqvist B., Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2989–2997. doi: 10.1093/eurheartj/ehr202.
 12. Dörler J., Edlinger M., Hannes F., Alber H.F., Altenberger J., Benzer W. et al. Clopidogrel pretreatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2011 December 1; 32(Issue 23): 2954–2961.
 13. Bellemain-Appaix A., O'Connor S.A., Silvain J. et al. for the ACTION group. Association of Clopidogrel Pretreatment With Mortality, Cardiovascular Events, and Major Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308(23): 2507–2516. doi: 10.1001/jama.2012.50788.
 14. Rakowski T., Siudak Z., Dziewierz A., Sawina A., Dudek D. Prehospital Clopidogrel Administration in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary PCI: Real-Life Experience From the Multicenter NRDES Registry. *J Invasive Cardiol*. 2016 Jun; 28(6): E56-8.
 15. Montalescot G., van 't Hof A.W., Lapostolle F. et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11; 371(11): 1016–1027.
 16. Montalescot G., van 't Hof A.W., Bolognese L. et al. Effect of Pre-Hospital Ticagrelor During the First 24 h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The ATLANTIC-H² Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Apr 11; 9(7): 646–656.
 17. Bagai A., Goodman S.G., Cantor W.J., Vicaut E., Bolognese L., Cequier A., Chettibi M., Hammett C.J., Huber K., Janzon M., Lapostolle F., Lassen J.F., Merkely B., Storey R.F., Ten Berg J.M., Zeymer U., Diallo A., Hamm C.W., Tsatsaris A., El Khoury J., Van't Hof A.W. Duration of ischemia and treatment effects of pre- versus in-hospital ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from the ATLANTIC study. Montalescot G. *Am Heart J*. 2018 Feb; 196: 56–64. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.021. Epub 2017 Nov 4.
 18. Venetsanos D., Sederholm Lawesson S., Alfredsson J., Janzon M., Cequier A., Chettibi M., Goodman S.G., Van't Hof A.W., Montalescot G., Swahn E. Association between gender and short-term outcome in patients with ST elevation myocardial infarction participating in the international, prospective, randomised Administration of Ticagrelor in the catheterisation Laboratory or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) trial: a prespecified analysis. *BMJ Open*. 2017 Sep 21; 7(9): e015241. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015241.
 19. Collet J.P., Kerneis M., Lattuca B., Yan Y., Cayla G., Silvain J., Lapostolle F., Ecollan P., Diallo A., Vicaut E., Hamm C.W., Van 't Hof A.W., Montalescot G. The effect of prehospital P2Y₁₂ receptor inhibition in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: the ATLANTIC-Elderly analysis. *Euro Intervention*. 2018 Jul 3; pii: EIJ-D-18-00182. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00182.
 20. Koul S., Smith J.G., Götberg M., Omerovic E., Alfredsson J., Venetsanos D., Persson J., Jensen J., Lagerqvist B., Redfors B., James S., Erlinge D. No Benefit of Ticagrelor Pretreatment Compared With Treatment During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Mar; 11(3): e005528. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005528.
 21. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., Goldstein P., Hamm C., Tanguay J.F., ten Berg J.M., Miller D.L., Costigan T.M., Goedicke J., Silvain J., Angioli P., Legutko J., Niethammer M., Motovska Z., Jakubowski J.A., Cayla G., Visconti L.O., Vicaut E., Widimsky P. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12; 369(11): 999–

1010. doi: 10.1056/NEJMoa1308075. Epub 2013 Sep 1.
22. Bellemain-Appaix A., Kerneis M., O'Connor S.A. et al. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 349: g6269.
 23. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S.A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C.M., Antman E.M. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.
 24. Lemesle G., Laine M., Pankert M., Puymirat E., Cuisset T., Boueri Z., Maillard L., Armero S., Cayla G., Bali L., Motreff P., Peyre J.P., Paganelli F., Kerbaul F., Roch A., Michelet P., Baumstarck K., Bonello L. Early versus delayed invasive strategy for intermediate- and high-risk acute coronary syndromes managed without P2Y12 receptor inhibitor pretreatment: Design and rationale of the EARLY randomized trial. *Clin Cardiol*. 2018 Jan; 41(1): 5-12. doi: 10.1002/clc.22852. Epub 2018 Jan 22.
 25. Lattuca B., Belardi D., Demattei C., Schmutz L., Cornillet L., Ledermann B., Macia J.C., Iemmi A., Gervasoni R., Roubille F., Cung T.T., Robert P., Messner-Pellenc P., Leclercq F., Cayla G. Safety of Percutaneous Coronary Intervention Without P2Y12 Inhibitor Pretreatment From a Cohort of Unselected Patients. *J Invasive Cardiol*. 2018 Jul 15; pii: JIC2018715-2.
 26. Bhatt D.L., Stone G.W., Mahaffey K.W., Gibson C.M., Steg P.G., Hamm C.W., Price M.J., Leonardi S., Gallup D., Bramucci E., Radke P.W., Widimsky P., Tousek F., Tauth J., Spriggs D., McLaurin B.T., Angiolillo D.J., Genereux P., Liu T., Prats J., Todd M., Skerjanec S., White H.D., Harrington R.A. CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1303–1313.
 27. Heestermans A.A., van Werkum J.W., Taubert D. et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res*. 2008; 122: 776–781.
 28. Wallentin L., Varenhorst C., James S. et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2008; 29: 21–30.
 29. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009; 120: 2577–2585.
 30. Alexopoulos D., Xanthopoulou I., Gkizas V., Kassimis G., Theodoropoulos K.C., Makris G., Koutsogiannis N., Damelou A., Tsigkas G., Davlouros P., Hahalis G. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 797e804.
 31. Valgimigli M., Tebaldi M., Campo G. et al. Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 268–277.
 32. Parodi G., Valenti R., Bellandi B., Migliorini A., Marcucci R., Comito V., Carrabba N., Santini A., Gensini G.F., Abbate R., Antoniucci D. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1601e1606.
 33. 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; 37: 267–315.
 34. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci Ch., Bueno H., Caforio A.L.P., Cremonesi F., Goudevenos J.A., Halvorsen S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018 January 7; 39(Issue 2): 119–177.

Поступила/Received 12.09.2018