

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПОВЫШЕНИЯ

А.Д. Эрлих

Лаборатория клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины ФМБА РФ

Статья посвящена обсуждению вопросов приверженности к применению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) или перенесших коронарное стентирование. Как известно, руководства Европейского кардиологического общества рекомендуют в большинстве случаев после ОКС или стентирования использовать сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в течение 12 мес. Отмечается, что в разных исследованиях выявляется разная степень приверженности к длительной ДАТ. Описаны результаты регистра SWEDEHEART, где продемонстрирована польза продления ДАТ > 3 мес., а также данные регистра PARIS, в котором длительное прекращение ДАТ в ранние сроки было связано со значимо большей частотой неблагоприятных исходов. Показаны данные исследований, в которых продление ДАТ > 12 мес. в большинстве случаев не приводило к улучшению исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, коронарное стентирование, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота

В статье описаны также причины низкой приверженности к ДАТ (коммуникативные, мотивационные и социоэкономические), а также возможности их преодоления. В качестве путей повышения приверженности к ДАТ одним из примеров по применению положительных мотивационных воздействий приводятся результаты исследования, где у пациентов, с которыми медики общались по телефону после коронарного стентирования, доля продолжавших принимать клопидогрел была достоверно выше, чем у тех, с кем подобных контактов не было. В качестве другого примера повышения приверженности к ДАТ описано исследование, в котором пациенты, принимавшие АСК и клопидогрел в одной таблетке, до-

стоверно реже прекращали ДАТ через 1 мес., чем те, кто использовал эти препараты по отдельности.

Согласно современным представлениям о механизмах развития острого коронарного синдрома (ОКС) ключевая роль в формировании внутрикоронарного тромбоза принадлежит тромбоцитам. Повреждение (разрыв, эрозии) покрышки атеросклеротической бляшки «запускает» процессы агрегации и адгезии тромбоцитов. Агрегаты тромбоцитов могут стать основой для формирования фибринового тромба в месте повреждения, а могут эмболизировать дистальное коронарное русло [1, 2].

Учитывая важную роль тромбоцитов в развитии ОКС, максимально полноценное подав-

ление тромбоцитарного звена является важнейшей задачей в ходе лечения. Крайне важно, чтобы антитромбоцитарные воздействия были не только мощными, но и работали в течение достаточно долгого времени. Дело в том, что «ранимость» атеросклеротической бляшки, т. е. наличие на ее покрышке повреждения, не исчезает сразу. Более того, факт образования такого повреждения на одной бляшке говорит о том, что существует высокая вероятность повреждения покрышек и других бляшек в коронарных артериях [3]. Таким образом, предупреждение формирования внутрикоронарного тромбоза путем подавления тромбоцитарного звена свертывания крови должно начинаться как можно быстрее после начала ОКС и продолжаться долгое время.

Не вдаваясь в детали механизмов действия различных антитромбоцитарных препаратов, можно сказать, что 2 группы этих препаратов рекомендованы пациентам с первых минут от начала ОКС и в течение долгого времени — это ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибитор рецепторов P2Y₁₂. Воздействуя на разные «точки» агрегации тромбоцитов, сочетание препаратов этих групп создает максимально возможную (на настоящее время развития медицинской науки) защиту от рецидивов интракоронарного тромбообразования как в ранние сроки, так и в отдаленный период после ОКС.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА (ЕКО)

Для пациентов с ОКС без подъемов сегмента ST (ОКСбпST) специалисты ЕКО рекомендуют [4] начать прием АСК вместе с одним из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов — т. н. двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) — как можно скорее после начала симптомов (класс рекомендаций IA).

Рекомендуемая длительность приема АСК формулируется как «неопределенно долгое время» (класс IA). Один из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел) рекомендуется принимать не менее 12 мес. после начала ОКС (класс IA). Отдельно отмечено, что длительное или постоянное прекращение приема ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в течение 12 мес. после ОКС нежелательно, если нет клинических показаний для этого (класс IC).

Для пациентов с ОКС с подъемами сегмента ST (ОКСпST) специалисты ЕКО также рекомендуют [5] обязательное использование сочетания АСК с одним из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, т. е. ДАТ (класс IA-B).

Говоря о длительности ДАТ после ОКСпST, специалисты ЕКО разделяют пациентов на тех, которым было выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) и проведена тромболитическая терапия, и тех, у кого реперфузионной терапии не было. Для пациентов с ОКСпST после пЧКВ рекомендовано использовать ДАТ до 12 мес. Эта же длительность ДАТ рекомендована для пациентов после тромболитической терапии (хотя отмечено, что имеющиеся данные относятся только к ДАТ длительностью 1 мес.). Для пациентов, оставшихся без реперфузионной терапии, длительность ДАТ определена от 1 до 12 мес.

В целом рекомендации по длительности для пациентов с ОКСпST утверждают необходимость использования ДАТ до 12 мес. (класс IC). При этом для пациентов, которым был установлен стент без лекарственного покрытия, рекомендованная минимальная длительность ДАТ — 1 мес. после ОКСпST (класс IA), оптимальная — 12 мес., а для пациентов, которым был установлен стент с лекарственным покрытием, — 6 мес. (класс IIbB).

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДАТ

Проблема приверженности к длительному использованию ДАТ является актуальной не только в рутинной клинической практике, но даже в крупных клинических исследованиях. Так, например в исследовании CURE 46,2% пациентов прерывали прием клопидогрела > 5 дней, а 21,1% прекратили прием препарата раньше времени. При этом, как выяснилось, это не относилось собственно к исследуемому препарату (клопидогрелу), такая же доля пациентов, прерывавших и прекративших прием ДАТ раньше времени, отмечалась и в группе с плацебо — 45,4% прерывали прием плацебо > 5 дней, а 18,8% прекратили прием плацебо раньше времени [6].

В исследовании PLATO, где пациенты с разными типами ОКС в качестве дополнения к АСК получали один из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, клопидогрел или тикагрелор, прекращение приема каждого из них встречалось относительно редко, но клопидогрела — достоверно реже, чем тикагрелора, — 6,0 против 7,4% ($p < 0,0001$) [7].

Похожее преимущество клопидогрела над другим ингибитором P2Y₁₂-рецепторов — прасугрелом было выявлено в исследовании TRILOGY, где медиана времени ДАТ у пациентов с ОКСбпСТ, лечившихся без реваскуляризации, составляла 14,8 мес. В группе получавших клопидогрел 22% пациентов прекратили ДАТ раньше времени, а в группе получавших прасугрел доля прекративших лечение составила 24% ($p = 0,03$) [8].

Приверженность к длительному использованию ДАТ в реальной жизни хуже по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями. Так, например, в регистре MINAP-GPRD (2003–2009 гг.) было показано, что через 1 год после ОКСбпСТ 54%, а после ОКСбпСТ 53% пациентов продолжали принимать клопидогрел [9].

Существует немного данных о приверженности к использованию ДАТ у российских пациентов. В регистре ОКС РЕКОРД (2007–2008 гг.) через 6 мес. после ОКС клопидогрел продолжали принимать 82% от тех, кому он был назначен при выписке. В регистре РЕКОРД «потеря» в использовании клопидогрела за время пребывания в стационаре составила 12% [10]. Спустя несколько лет в регистре РЕКОРД-2 относительное снижение числа пациентов, принимающих клопидогрел, от стационарного лечения к выписке также составило 12% [11], а в 2012 г. в первом московском регистре ОКС — 7% [12].

Данные московского регистра ОКС показали, что отсутствие клопидогрела в списке препаратов, которые пациенты получали в стационаре, стало одним из независимых предикторов смерти за 6 мес. после ОКС (отношение шансов 12,81; 95%-ный ДИ 1,80–91–21; $p = 0,011$).

ОПАСНОСТЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ ДАТ

Существует достаточно доказательств того, что раннее прерывание использования ДАТ у пациентов после ОКС связано с высокой частотой неблагоприятных исходов. Надо отметить, что среди всех ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов только в отношении сочетания АСК и клопидогрела как наиболее изученной комбинации на сегодняшний день существуют доказательства пользы непрерывной ДАТ.

В качестве одного из примеров можно указать результаты регистра SWEDENEART [13], которые показали, что частота объединенных неблагоприятных событий (смерть от любой причины, инсульт или реинфаркт) была достоверно меньшей у пациентов, продолжавших использование ДАТ (АСК + клопидогрел) > 6 мес. Данные были получены при ретроспек-

тивном анализе данных более 56 тыс. пациентов с ОКС в шведском национальном регистре SWEDENEART (2006–2010 гг.). Использование ДАТ > 3 мес. по сравнению с длительностью ДАТ, равной 3 мес. было связано с меньшим риском объединенных неблагоприятных событий (на 16%; $p = 0,0042$). Это различие сохраняло статистическую достоверность также отдельно у пациентов, лечившихся по поводу ОКС инвазивно. Использование ДАТ > 6 мес. было связано с достоверно меньшей (на 25%; $p = 0,0155$) частотой объединенных неблагоприятных событий по сравнению с длительностью ДАТ, равной 6 мес. Частота объединенных неблагоприятных событий на 1 000 человеко-лет для длительности ДАТ, равной 3 мес., была 65,2, для ДАТ > 3 мес. — 45,3, для ДАТ в течение 6 мес. — 29,2, а для ДАТ > 6 мес. — 20,4. В регистре SWEDENEART использование ДАТ > 3 мес. было связано с достоверно большим риском геморрагических событий (преимущественно за счет желудочно-кишечных кровотечений), а частота кровотечений на 1 000 человеко-лет составила 11 для ДАТ 3 мес. и 8 для ДАТ > 3 мес.

В наблюдательном исследовании Р.М. Но и соавт. [14] было показано, что у пациентов с ОКС, которым были имплантированы коронарные стенты, прекращение приема клопидогрела было связано с достоверно более высокой смертностью (относительный риск (ОР) 2,4; 95%-ный ДИ 1,61–3,58). Эта зависимость отмечалась как для стентов без покрытия (ОР 2,65; 95%-ный ДИ 1,59–4,42), так и для покрытых стентов (ОР 2,00; 95%-ный ДИ 1,06–3,75).

Связь преждевременного прекращения ДАТ с неблагоприятными исходами показана также в работе R. Rossini и соавт. [15], где у пациентов после установки стента с покрытием, прекративших ДАТ раньше срока, достоверно чаще отмечались смертельные исходы (9,2 против 4,9%; $p = 0,01$), случаи тромбоза стента (7,6 против 3,4%; $p = 0,03$) и случаи крупных

неблагоприятных событий (25,5 против 13,3%; $p < 0,001$).

ДОЛГОВРЕМЕННОЕ И КРАТКОСРОЧНОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ДАТ

Существуют данные, показывающие зависимость частоты неблагоприятных исходов в зависимости от того срока, на который прерывалась ДАТ. Последним источником таких данных стали результаты регистра PARIS, в который было включено 5 018 пациентов после успешного ЧКВ (планового и после ОКС) в 15 центрах США и Европы [16]. В ходе оценки данных были выделены три вида прекращения ДАТ (АСК + клопидогрел):

- 1) плановое прекращение ДАТ (discontinuation) по решению врача;
- 2) прерывание (interruption) на срок не более 14 дней, например для выполнения хирургической операции;
- 3) «обрывание» (disruption), т. е. полное прекращение ДАТ из-за низкой приверженности, кровотечения или по другой причине.

За 2 года наблюдения 40,8% пациентов планово прекратили ДАТ, прерывали ДАТ на короткое время 14,4%, а оборвали ДАТ 10,5% пациентов.

Результаты регистра PARIS показали, что преждевременное «обрывание» ДАТ было связано с достоверно большим риском (ОР выше на 50%) развития объединенных неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, новый инфаркт миокарда, срочная реваскуляризация) — ОР 1,50; 95%-ный ДИ 1,14–1,97; $p = 0,004$. Эта связь была обусловлена в основном за счет «обрывания» ДАТ в первые 7 дней после ЧКВ (ОР 7,04; 95%-ный ДИ 3,31–14,95; $p < 0,001$). При этом прерывание ДАТ на короткий срок не было связано с риском объединенных неблагоприятных событий (ОР 1,41; 95%-ный ДИ 0,94–2,12; $p = 0,10$).

В отношении риска развития нового ИМ преждевременное «обрывание» ДАТ также было сопряжено с достоверно более высоким риском (ОР 2,95; 95%-ный ДИ 1,99–4,38; $p < 0,001$). Одновременно этот риск сохранялся как в отношении раннего «обрывания», так и в отношении «обрывания» после 30 дней ДАТ (ОР 2,22; 95%-ный ДИ 1,42–3,46; $p < 0,001$). Краткосрочное прерывание ДАТ в отношении риска развития нового ИМ также оказалось безопасным (ОР 1,20; 95%-ный ДИ 0,55–2,63; $p = 0,65$).

Похожие закономерности были получены в отношении риска развития ключевого неблагоприятного события — сердечно-сосудистой смерти: с высоким риском смерти было связано «обрывание» ДАТ — ОР выше на 68% (ОР 1,68; 95%-ный ДИ 1,05–2,67; $p = 0,029$), но не короткий перерыв в ДАТ (1,06; 95%-ный ДИ 0,48–2,34; $p = 0,89$).

Кроме того, результаты PARIS показали, что пациенты с низкой приверженностью к ДАТ по сравнению с пациентами с высокой приверженностью были достоверно старше, среди них было достоверно больше женщин, лиц с дислипидемией в прошлом, меньше лиц с высоким уровнем образования. Пациенты с низкой приверженностью к ДАТ достоверно чаще получали ДАТ из-за ОКС, имели большую среднюю дозу АСК, им чаще были установлены стенты без лекарственного покрытия и реже — стенты, выделяющие лекарства.

Таким образом, в регистре PARIS было показано, что краткосрочное прерывание ДАТ не может нанести большого вреда пациенту в отличие от полного прекращения приема раньше срока по любым причинам.

ПРОДЛЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАТ БОЛЕЕ 1 ГОДА

Возможность использовать ДАТ дольше установленного срока проверялась в нескольких

клинических исследованиях. Так, например, S.J. Park и соавт. рандомизировали пациентов после ЧКВ и установки стентов, выделяющих лекарства, к приему ДАТ (АСК + клопидогрел) или только АСК на период не менее 12 мес. За период наблюдения (медиана 19,2 мес.) общий риск развития серьезных сердечных и мозговых событий, а также кровотечений был 1,8% для пациентов с ДАТ и 1,2% у тех, кто принимал только АСК (ОР 1,65; 95%-ный ДИ 0,80–3,36; $p = 0,17$) [17].

Схожие данные получены в рандомизированном открытом исследовании более 5 000 пациентов, которые после установки стентов, выделяющих лекарства, принимали либо ДАТ (АСК + клопидогрел), либо только АСК. Через 2 года наблюдения частота объединенных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда или инсульт) была 2,6% у тех, кто принимал ДАТ, и 2,4% у принимавших только АСК (ОР 0,94; 95%-ный ДИ 0,66–1,35; $p = 0,75$). Не было также выявлено различий между группами по частоте крупных кровотечений [18].

В рамках этой темы интересны также результаты исследования PRODIGY [19], в котором более 2 000 пациентов с ОКС и без ОКС после ЧКВ и стентирования были рандомизированы к ДАТ (АСК + клопидогрел) либо в течение 6 мес., либо в течение 24 мес. За 2 года наблюдения риск развития объединенных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда или цереброваскулярные события) среди пациентов с 6-месячной ДАТ и 24-месячной ДАТ существенно не отличался — 10,0 и 10,1% соответственно (ОР 0,98; 95%-ный ДИ 0,74–1,29; $p = 0,91$). При этом частота крупных кровотечений (критерий TIMI) оказалась достоверно меньше среди пациентов с ДАТ в течение 6 мес. по сравнению с теми, кто принимал ДАТ 24 мес., — 1,6 против 0,6% (ОР 0,38; 95%-ный ДИ 0,15–0,97; $p = 0,041$).

Важно отметить, что продленная ДАТ оказалась неэффективной для пациентов со стентами, выделяющими лекарства. Однако есть данные, что эффективность продленной ДАТ может зависеть от типа стента. Так, в исследовании X. Yu и соавт. [20] было показано, что ДАТ > 12 мес. была связана с меньшей частотой объединенных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт или инсульт) по сравнению с ДАТ 12 мес. только у пациентов со стентами первого поколения (выделяющими сирлимус) — 1,6 против 5,2%; $p = 0,016$. Наряду с этим у пациентов со стентами второго поколения (выделяющими зотаролимус) преимущества продленной ДАТ не было — 2,0 против 2,3%; $p = 0,99$.

ПРИЧИНЫ НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ДАТ

Причины низкой приверженности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к лечению обобщены S. Varotelli и H. Dell'Orfano [21] и разделены на три группы:

А. Коммуникативные (языковые барьеры, преклонный возраст пациента, низкая грамотность, алкоголизм или наркомания, психические заболевания).

Б. Мотивационные (недостаточное понимание/осознание серьезности заболевания, недостаточное представление о необходимости приема препаратов и их пользе, боязнь токсических действий препаратов или побочных действий).

В. Социальноэкономические (неадекватное медицинское страхование, бедность и безработица, высокая стоимость лечения).

Методами преодоления коммуникативных препятствий высокой приверженности лечения являются: использование различных мотивирующих стратегий, обсуждение необходимости приема препаратов с психиатра-

ми/социальными работниками, использование «напоминающих» пеналов для препаратов, подробно описывать пациенту схему приема препаратов, проверяя, как он ее запомнил.

Для преодоления мотивационных барьеров необходимы следующие шаги: внедрение программ по образованию пациентов, в которых бы объяснялась необходимость приема препаратов, формирование доверительных отношений с пациентом, вовлечение пациента в обсуждение его болезни и лечения, объяснение механизмов действия каждого препарата, объяснять пациенту признаки/симптомы побочных действий препаратов и рассказывать о действиях в случае их появления, если нет возможности уменьшить риски от лечения, нужно помогать пациенту в понимании соотношения пользы и риска.

В качестве путей по преодолению социальноэкономических причин низкой приверженности авторы предлагают следующие: привлечение социальных служб, сотрудничество с программами скидок на препараты, обсуждение более доступных страховых систем, медикаментов с режимом дозирования 1 раз в день, использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами.

ПРИЧИНЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПРЕКРАЩЕНИЯ ДАТ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

Причины преждевременного прекращения ДАТ пациентами, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием, в большей степени медицинские, а не социальные. Так, по данным R. Rossini и соавт., почти $\frac{1}{3}$ случаев перерыва в ДАТ связана с выполнением хирургических вмешательств, в 20% — это развившиеся кровотечения, в 25% случаев — другие медицинские причины (в т. ч. 8% — стоматологические манипуляции) [15]. Только в 6%

случаев прекращения ДАТ было связано с экономическими/бюрократическими причинами.

Схожие данные представлены и другими авторами. Так, например, в работе I. Ferreira-Gonzalez и соавт. [22] 50% случаев преждевременного приема ДАТ пациентами, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием, были связаны с хирургическими вмешательствами/кровотечениями, в 32% это было медицинским решением, а в 18% — решением пациента.

Отсутствуют точные данные о длительности и причинах преждевременного прекращения ДАТ у пациентов, получающих консервативную терапию, но очевидно, что приверженность терапии ДАТ в этой группе пациентов ниже, а среди причин отмены на первое место выступает решение пациента.

Показав несомненную пользу от продолжения использования ДАТ весь период времени, прописанный врачом, необходимо сказать, что пути повышения приверженности к ДАТ полностью совпадают с теми, которые были описаны выше. В качестве одного из примеров положительных мотивационных воздействий можно показать результаты исследования, в котором 300 пациентов после коронарного стентирования были рандомизированы в 2 группы: группу с 4 телефонными контактами за 12 мес., направленными на повышение приверженности к ДАТ, и группу контроля. Через 12 мес. доля принимающих клопидогрел в группе телефонных контактов составила 87,2%, а в группе контроля — 43,1% ($p < 0,0001$) [23].

Очевидным способом повысить приверженность к ДАТ является объединение двух препаратов в одной таблетке. Учитывая тот факт, что большинству пациентов, помимо ДАТ, приходится принимать несколько других препаратов, уменьшение их числа за счет использования комбинаций с фиксированными дозами

является, несомненно, полезным. Более того, существуют доказательства того, что такая комбинация повышает приверженность к ДАТ. Так, например, в исследовании P. Dehago и соавт. [24] 274 пациента после ОКС получали АСК и клопидогрел в виде отдельных препаратов, а 106 — в виде фиксированной комбинации. Достоверных различий по клиническим характеристикам между группами не было. Спустя 1 мес. оказалось, что в группе с фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела достоверно меньше пациентов прекратили ДАТ по сравнению с группой, где препараты принимались отдельно — 7% против 17% (ОР 0,32; 95%-ный ДИ 0,14–0,74; $p = 0,01$). Результат этой работы, показывающий преимущество приверженности к ДАТ при использовании фиксированных комбинаций АСК и клопидогрела, особенно важен, если помнить, что наиболее опасно прекращение ДАТ в ранние сроки.

Фармакокинетика АСК и клопидогрела позволяет использовать их в виде комбинации в одной таблетке. Так, клопидогрел быстро абсорбируется, и через 1 ч после приема наблюдается пик его концентрации в плазме, но до образования активного метаболита препарат должен пройти гидролиз, регулируемый в печени цитохромом P450. Метаболиты клопидогрела на 50% выводятся с мочой, а на 50% с калом. АСК, попадая в плазму, быстро гидролизуется до салициловой кислоты, пик концентрации которой в плазме также отмечается через 1 ч после приема. Затем салициловая кислота связывается в печени с мочевиной кислотой и выводится с мочой.

Европейское медицинское агентство, проверив биоэквивалентность и фармакокинетику фиксированной дозы АСК и клопидогрела, одобрило ее к использованию на рынке [25].

Таким образом, в заключение можно сказать, что приверженность к использованию ДАТ после ОКС или процедуры ЧКВ со стенти-

рованием является одним из факторов, связанных с более благоприятным прогнозом, во время как продолжительное, и особенно раннее, прерывание ДАТ ассоциировалось с тяжелыми неблагоприятными исходами.

Можно предположить, что среди многих способов повышения приверженности к ДАТ одними из наиболее важных являются разъяс-

нительные работы с пациентами, специальные программы поддержки пациентов, своевременное возвращение ДАТ после вынужденного перерыва из-за хирургических операций или стоматологических вмешательств, а также использование фиксированных комбинаций препаратов (АСК + клопидогрел).



ИСТОЧНИКИ

- Libby P. The interface of atherosclerosis and thrombosis: basic mechanisms. *Vasc Med*, 1998, 3: 225-229.
- Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 7-14.
- Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation*, 2003, 107: 2072-2075.
- ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2011, doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- The Clopidogrel instable 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.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009, 361: 1045-57.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012, 367: 1297-1309.
- Boggon R, van Staa TP, Timmis A et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction — a hospital registry-primary care cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J* 2011, 32 (19): 2376-2386.
- Эрлих АД, Грацианский НА. от имени участников регистра РЕКОРД. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология* 2011, 12: 11-16.
- Шевченко И.И., Эрлих АД., Исламов Р.Р. и соавт. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология* 2013, 8: 4-10.
- Эрлих АД., Мацкеллишвили С.Т., Грацианский НА., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013, 12: 4-13.
- Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2013, DOI:10.1093/eurheartj/ehs438. Доступно: <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
- Ho PM, Fihn SD, Wang L, et al. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007, 154(5): 846-851.
- Rossini R, Capodanno D, Lettieri C et al. Prevalence, predictors and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Card* 2011, 107: 186-194.
- Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after per-

cutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *The Lancet*. 23, 382(9906): 1714–1722.

17. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010, 362 (15): 1374-1382.
18. Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014, 129 (3): 304-312.
19. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicentre trial. *Circulation* 2012, 125 (16): 2015-2026.
20. Yu X, Chen F, He J, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of the first generation and second-generation drug-eluting stents. *Coron Artery Dis* 2013, 24 (3): 217-223.
21. Barotelli S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation* 2010, 121: 1455-1458.
22. Ferreira-Gonzalez I, Marsal J, Ribera A, et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2010; 122: 1017-1025.
23. Rinfert S, Rodes-Cabau J, Bagur R, et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013, 99 (8): 562-569.
24. Deharo P, Quilici J, Bonnet G, et al. Fixed-dose aspirin-clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014, 172.
25. Электронный документ. Доступен: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001143/WC500087028.pdf.