



Современный взгляд на антитромбоцитарную терапию у пациентов с острым коронарным синдромом: место клопидогрела

О.О. Шахматова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4616-1892>, olga.shahmatova@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Клопидогрел является наиболее изученным блокатором рецепторов P2Y12 и по-прежнему не имеет альтернативы у целого ряда категорий пациентов с ОКС, у которых тикагрелор или прасугрел не изучались, либо их применение сопряжено с неприемлемо высоким риском кровотечений. Обзор посвящен подробному рассмотрению этих клинических ситуаций как в свете доказательной базы преимуществ клопидогрела, так и практических аспектов его применения. Клопидогрел остается препаратом выбора у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым проводится тромболитиз, реализуется фармакоинвазивная стратегия, реперфузионная терапия не проводится совсем. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST клопидогрел предпочтителен при высоком риске кровотечений. В статье более подробно рассмотрены некоторые частные случаи высокого риска кровотечений у пациентов с ОКС, в которых целесообразно использовать клопидогрел: сопутствующий прием пероральных антикоагулянтов, активный рак, хроническая болезнь почек IV–V стадий. Обсуждены относительно новые данные об особенностях антиагрегантной терапии ОКС у представителей монголоидной расы, что актуально для Российской Федерации. В реальной клинической практике клопидогрел достаточно часто используется по причине непереносимости, наличия противопоказаний или недоступности более мощных блокаторов рецепторов P2Y12. Экономическая доступность, хорошая переносимость, большая безопасность (в т. ч. в отношении развития рецидивирующих малых «надоедливых» кровотечений), однократный прием клопидогрела и наличие фиксированных комбинаций с ацетилсалициловой кислотой обуславливают лучшие показатели приверженности к лечению этим препаратом, чем у более мощных блокаторов рецепторов P2Y12, что в условиях реальной практики может давать более оптимальный итоговый результат лечения. В статье рассматриваются подходы к вынужденной деэскалации антитромбоцитарной терапии – переходу с более мощного блокатора рецепторов P2Y12 на клопидогрел. Также представлены данные по изучению рутинной деэскалации по завершении острого периода ОКС, как эмпирической, так и контролируемой функциональными или генетическими тестами, характеризующими эффективность клопидогрела. Хотя в настоящее время рутинная деэскалация не рекомендована, проведенные рандомизированные исследования говорят о перспективности такой стратегии лечения, направленной на предотвращение геморрагических осложнений и снижение затрат на ведение пациентов с ОКС.

Ключевые слова: клопидогрел, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, деэскалация, кровотечения, фармакогенетика

Для цитирования: Шахматова О.О. Современный взгляд на антитромбоцитарную терапию у пациентов с острым коронарным синдромом: место клопидогрела. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):30–45. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-30-45>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Current views on antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: the place of clopidogrel

Olga O. Shakhmatova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4616-1892>, olga.shahmatova@gmail.com

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Clopidogrel is the most studied P2Y12 receptor blocker and still has no alternative in a number of categories of ACS patients in whom ticagrelor or prasugrel have not been studied or their use is associated with an unacceptably high risk of bleeding. The review is devoted to a detailed consideration of these clinical situations, both in the light of the evidence base for the benefits of clopidogrel and the practical aspects of its use. Clopidogrel remains the drug of choice in ST-segment elevation ACS patients undergoing thrombolysis, pharmacoinvasive strategy is implemented, and reperfusion therapy is not used at all. In patients with ACS without ST-segment elevation, clopidogrel is preferable in high risk of bleeding. The article discusses in more detail some particular cases of high bleeding risk in ACS

patients, in which it is advisable to use clopidogrel: concomitant use of oral anticoagulants, active cancer, chronic kidney disease stages IV-V. Relatively new data on the peculiarities of ACS antiplatelet therapy in the mongoloid race are discussed, which is relevant to the Russian Federation. In real clinical practice, clopidogrel is often used because of intolerance, contraindications or unavailability of more powerful P2Y₁₂ receptor blockers. Affordability, good tolerability, greater safety (including in relation to the development of recurrent minor “annoying” bleedings), single dose clopidogrel and availability of fixed combinations with acetylsalicylic acid result in better adherence to treatment with this drug than with more powerful P2Y₁₂ receptor blockers, which in real-world settings may provide a more optimal treatment outcome. The article discusses approaches to forced de-escalation of antiplatelet therapy - switching from a more potent P2Y₁₂ receptor blocker to clopidogrel. Data is also presented on the study of routine de-escalation at the end of the acute ACS period, both empirical and controlled by functional or genetic tests characterizing the efficacy of clopidogrel. Although routine de-escalation is not currently recommended, randomized trials suggest that this treatment strategy is promising for preventing hemorrhagic complications and reducing the cost of managing patients with ACS.

Keywords: clopidogrel, myocardial infarction, acute coronary syndrome, de-escalation, bleeding, pharmacogenetics

For citation: Shakhmatova O.O. Current views on antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: the place of clopidogrel. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):30–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-30-45>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых звеньев патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) является активация тромбоцитов различными агонистами (тромбин, коллаген, АДФ и др.) в месте повреждения сосудистой стенки. Происходит стимуляция их протромботических функциональных реакций, таких как адгезия тромбоцитов и образование тромбоцитарных агрегатов, экзоцитоз внутриклеточных гранул, появление на поверхности тромбоцитов фосфатидилсерина и последующая активация каскада коагуляции [1]. Подавление протромботических функций тромбоцитов лежит в основе лечения ОКС. Максимального эффекта можно достигнуть при комбинации антиагрегантов с разным механизмом действия, блокирующим разные пути активации тромбоцитов, – ацетилсалициловой кислоты и блокаторов рецепторов P2Y₁₂.

Клопидогрел стал первым блокатором рецепторов P2Y₁₂, доказавшим свою эффективность у пациентов с ОКС как без подъема сегмента ST (исследование CURE) [2], так и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым проводился тромболизис, либо реперфузионная терапия не проводилась вовсе по каким-либо причинам (исследования

CLARITY-TIMI 28 [3] и COMMIT [4]). Поскольку к моменту проведения исследований на выборке пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST уже было доказано, что стентирование требует двойной антитромбоцитарной терапии [5], пациентам, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), не включались в исследование COMMIT, а в рамках исследования CLARITY-TIMI 28 такие пациенты получали клопидогрел в открытом режиме.

Несколько позже в практику ведения пациентов с ОКС вошли более сильные блокаторы рецепторов P2Y₁₂ – тикагрелор и прасугрел. По данным рандомизированных исследований PLATO и TRITON-TIMI 38, прием этих препаратов при сопоставлении с клопидогрелом снижал частоту тромбоцитарных осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) ценой увеличения риска больших кровотечений [6, 7].

Далеко не всегда применение наиболее сильных блокаторов рецепторов P2Y₁₂ является оптимальной стратегией. Клопидогрел остается препаратом выбора у целого ряда категорий пациентов с ОКС, у которых более мощные блокаторы рецепторов P2Y₁₂ не изучались, ассоциируются с неприемлемо

высоким риском кровотечений, либо пациенты отказываются от их применения в силу развития побочных эффектов и экономических причин. Отдельного внимания заслуживает т. н. «стратегия деэскалации» антиагрегантной терапии, в рамках которой после первичного периода терапии тикагрелором или прасугрелом пациент переводится на прием клопидогрела. Все эти клинические ситуации будут подробно освещены ниже.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ P2Y12. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ ТИКАГРЕЛОРА И ПРАСУГРЕЛА

Многочисленные исследования реальной клинической практики демонстрируют весьма противоречивые результаты в отношении сравнительной эффективности и безопасности клопидогрела и более мощных блокаторов рецепторов P2Y12 [8, 9]. Часть из них не подтверждает преимуществ тикагрелора и прасугрела в отношении ишемических событий в рутинной практике. Самым простым объяснением этому феномену является меньшая приверженность к лечению более мощными препаратами в сравнении с клопидогрелом вне клинических испытаний вследствие более высокой стоимости, побочных эффектов, двукратного приема в случае тикагрелора. Так, по данным исследования POPularAGE [10], в течение 12 мес. после ОКС 47% пациентов старше 70 лет, принимавших тикагрелор, прекратили его прием (препарат был отменен или заменен на другое лекарство). Для сравнения: аналогичные показатели для клопидогрела составили 22%. В итоге частота ишемических осложнений между группами достоверно не различалась, а риск кровотечений все равно был выше в группе тикагрелора. Из 238 пациентов, прекративших прием тикагрелора, 35 сделали это

в связи с потребностью в приеме антикоагулянтов, 38 – в связи с перенесенным кровотечением, 40 – в связи с одышкой.

Частота развития одышки на фоне приема тикагрелора очень варьирует, достигая в условиях реальной клинической практики 38,6% [11]. Одышка является специфичным для тикагрелора побочным эффектом, который может быть весьма выраженным и приводить к отмене препарата со всеми потенциальными рисками прекращения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС. Чаще одышка бывает не очень тяжелой и не требует отмены препарата: так, согласно данным исследования PLATO, одышка была причиной прекращения приема тикагрелора лишь у 1% пациентов. Но есть и другие результаты: в исследовании ONSET/OFFSET прекратить прием тикагрелора вынуждены были 21,4% пациентов с одышкой [12].

Еще одним немаловажным ограничением к применению тикагрелора и прасугрела является их более высокая, в сравнении с клопидогрелом, стоимость. В рандомизированном исследовании PRAGUE-18 в течение года после ОКСбпСТ перешли на клопидогрел по экономическим соображениям 34,1% пациентов, получавших прасугрел, и 44,4% пациентов, получавших тикагрелор [13]. Медиана времени до смены препаратов составила 8 дней. Переход на клопидогрел по экономическим соображениям ассоциировался не только со снижением риска кровотечений, но и с уменьшением частоты больших сердечно-сосудистых событий (следует отметить, что эти пациенты изначально характеризовались меньшим риском ишемических осложнений). К сожалению, в условиях реальной клинической практики до 50% пациентов с ОКС, преждевременно отменивших мощный блокатор рецепторов P2Y12, не получают какой-либо замены [14].

В подобной ситуации итоговый результат лечения на фоне более мощной, но чаще отменяемой терапии может не иметь преимуществ перед препаратом, к которому пациенты оказываются более привержены. Дополнительным преимуществом клопидогрела с точки зрения приверженности к лечению может быть наличие фиксированных комбинаций этого препарата с ацетилсалициловой кислотой.

Для прасугрела, помимо экономических, существует еще целый ряд медицинских ограничений. Абсолютным противопоказанием является инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе. С осторожностью в сниженной дозе 5 мг прасугрел используется у пациентов старше 75 лет или с массой тела менее 60 кг: суммарная клиническая эффективность прасугрела у лиц этих категорий не превышает таковую для клопидогрела за счет увеличения риска кровотечений [15–18]. Перечисленные ограничения не являются редкостью. Так, частота ишемического инсульта в анамнезе у пациентов с ОКС, по данным Федерального регистра ОКС за 2019 г., составила 6,8% [19]. Согласно регистру РЕКОРД-3, в возрастной категории старше 75 лет в РФ находится 24% пациентов с ОКС [20].

ПАЦИЕНТЫ С ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, У КОТОРЫХ ПРОВОДИЛСЯ ТРОМБОЛИЗИС, ЛИБО РЕПЕРFUЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ НЕ ОСУЩЕСТВЛЯЛСЯ

У прасугрела и тикагрелора есть и еще одно ограничение: в отличие от клопидогрела они изучены не у всех категорий пациентов с ОКС. Так, в исследование с прасугрелом TRITON-TIMI 38 [7] включались только пациенты, которым выполнялось ЧКВ; важным критерием исключения был прием клопидогрела до рандомизации (в т. ч. на догоспитальном этапе). Тикагрелор

изучен лучше: его применение оценивалось как при первичном ЧКВ, так и у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, получающих консервативную терапию [6]. У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым не проводилась реперфузионная терапия, а также в качестве антиагрегантного сопровождения тромболитической терапии (ТЛТ) изучен только клопидогрел.

Доказательную базу применения клопидогрела у пациентов, получающих тромболитическую терапию, составляют результаты исследований CLARITY-TIMI 28 и COMMIT CCS2 [3, 4]: назначение клопидогрела в комбинации с аспирином ассоциируется с существенным снижением частоты ишемических осложнений и смертности в сравнении с плацебо.

При проведении тромболиза пациентам младше 75 лет клопидогрел назначается в нагрузочной дозе 300 мг, у лиц 75 лет и старше лечение начинается сразу с суточной дозы 75 мг. Препарат должен быть назначен до или во время тромболиза. Догоспитальное назначение препарата целесообразно в случае проведения догоспитального тромболиза [16, 18].

Безопасность перехода с клопидогрела на тикагрелор в течение суток после ТЛТ у пациентов моложе 75 лет оценивалась в открытом рандомизированном исследовании TREAT [21]. Большинство пациентов (89,4%) обеих групп до рандомизации получили клопидогрел, в основном в нагрузочной дозе 300 мг. Медиана времени от ТЛТ до рандомизации составила 11,4 ч. В группе клопидогрела при проведении последующего ЧКВ допускалось дополнительное назначение нагрузочной дозы 300 мг на усмотрение лечащего врача, а также в соответствии с локальной практикой. В течение последующих 12 мес. наблюдения терапия тикагрелором не увеличивала число кровотечений.

Исследование не было достаточно мощным, чтобы оценивать ишемические осложнения, однако следует отметить, что каких-либо преимуществ по частоте ишемических осложнений тикагрелор не продемонстрировал. Возможности применения тикагрелора в качестве альтернативы клопидогрелу после ТЛТ у пациентов младше 75 лет присвоено экспертами американских профессиональных сообществ класс рекомендаций IIb [22]; в рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST кардиограммы 2020 г. такая опция обсуждается лишь в качестве комментария [18].

Клопидогрел применялся также в большинстве исследований, оценивающих эффективность и безопасность фармакоинвазивной стратегии (ЧКВ после тромболитика), поэтому именно он является препаратом выбора в данной клинической ситуации [16, 18, 23, 24]. В упомянутом выше исследовании TREAT [21] фармакоинвазивная стратегия использовалась у 56,8% пациентов. Анализа в подгруппах в данном исследовании не проводилось, но, как уже было сказано выше, во всем исследовании тикагрелор не продемонстрировал преимуществ в сравнении с клопидогрелом. Выбор нагрузочной дозы клопидогрела у пациентов, которым планируется ЧКВ после ТЛТ, должен быть индивидуализирован. Допустимо применение 600 мг, но у пациентов старших возрастных категорий, либо при высоком риске кровотечений следует использовать 300 мг [18, 22].

Применение клопидогрела у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получающих только консервативную терапию, основывается на результатах исследования COMMIT [4], в котором у половины пациентов реперфузионная терапия не проводилась. Анализ в подгруппах показал, что применение клопидогрела в сравнении с плацебо

у таких пациентов снижает частоту смерти, повторного ИМ и инсульта. К сожалению, реперфузионная терапия при ИМ с подъемом сегмента ST не проводится достаточно часто преимущественно вследствие поздней диагностики, реже – вследствие наличия противопоказаний. Так, по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома за 2019 г. [19], включившего 9 237 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST из 32 регионов РФ, реперфузионная терапия не проводилась у 24,2% пациентов, тромболитик и фармакоинвазивное лечение применялись у 29,5% пациентов. Таким образом, исходя из данных реальной клинической практики, клопидогрел является препаратом выбора не менее чем у половины пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в РФ.

ПАЦИЕНТЫ С ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST С ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Самыми частыми и клинически значимыми побочными эффектами антиагрегантной терапии являются кровотечения, число которых с внедрением в клиническую практику более «мощных» блокаторов рецепторов P2Y₁₂ (prasugrela и ticagrelora) увеличилось [25]. Помимо непосредственных и очевидных последствий в виде кровопотери, большие кровотечения увеличивают риск ишемических осложнений, в т. ч. за счет отмены антитромботической терапии, в итоге приводя к существенному увеличению смертности [26, 27]. Повторяющиеся малые кровотечения могут неблагоприятно сказываться на приверженности к лечению антиагрегантами. Именно поэтому современная концепция лечения ОКС предполагает индивидуальный подход к назначению антитромботических препаратов исходя из соотношения рисков ишемических и геморрагических осложнений у каждого конкретного пациента.

Поскольку клопидогрел последовательно демонстрировал наиболее благоприятный профиль безопасности из всех блокаторов рецепторов P2Y₁₂ в рандомизированных исследованиях, метаанализах [26] и исследованиях реальной клинической практики [28], именно этот препарат рекомендуют выбирать эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и высоким риском кровотечений [15]. В рекомендациях 2020 г. предложен четкий алгоритм выбора режима антиагрегантной терапии в зависимости от риска кровотечений. Пациентам с низким риском кровотечений следует предпочесть комбинацию прасугрела или тикагрелора с аспирином сроком на 12 мес. (при отсутствии противопоказаний к назначению этих препаратов).

Пациентам с высоким риском кровотечений рекомендовано использовать комбинацию клопидогрела и аспирина в течение 3 (до 6) мес. с дальнейшим переходом на монотерапию аспирином. Риск кровотечения может быть оценен, например, с использованием шкалы PRECISE-DAPT [29] либо критериев высокого риска кровотечений Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) [30]. На популяции российских пациентов с ОКС была разработана и валидирована шкала оценки риска кровотечений при ОКС ОРАКУЛ [31].

Наконец, по мнению экспертов ЕОК, пациентам с очень высоким риском кровотечений целесообразно назначить клопидогрел и аспирин сроком на 1 мес. с последующим переходом на монотерапию клопидогрелом. Критериями очень высокого риска кровотечений являются перенесенное в течение предшествующего месяца клинически значимое кровотечение, а также необходимость проведения безотлагательного хирургического вмешательства.

В рекомендациях РКО по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST также указывается, что прасугрел или тикагрелор предпочтительнее клопидогрела при условии отсутствия высокого риска кровотечений [15].

ПОТРЕБНОСТЬ В ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Клопидогрел является ингибитором P2Y₁₂ с оптимальным профилем эффективности и безопасности у пациентов данной категории. В первую очередь речь идет о пациентах с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП). Современная парадигма назначения антитромботической терапии пациентам с ОКС/ЧКВ и ФП основывается на том, что антиагрегантной терапии (даже двойной) недостаточно для профилактики кардиоэмболических осложнений ФП, а антикоагулянта недостаточно для профилактики тромбоза стента. Соответственно, у таких пациентов возникает потребность в многокомпонентной терапии, включающей как антикоагулянт, так и 1–2 антиагреганта.

Длительная тройная терапия ассоциируется с неприемлемо высоким риском кровотечений, что инспирировало проведение рандомизированных исследований [32–35], сравнивавших двойную терапию прямым оральным антикоагулянтом в комбинации с ингибитором P2Y₁₂ (аспирин использовался только перипроцедурно), с длительной тройной терапией (антикоагулянт + ингибитор P2Y₁₂ + аспирин). Выбор ингибитора P2Y₁₂ оставался на усмотрение лечащих врачей. Поскольку примерно половина пациентов, включенных в данное исследование, страдала ОКС, в ряде случаев врачи выбирали не клопидогрел, а тикагрелор или прасугрел. В исследовании RE-DUAL PCI [32] тикагрелор назначался у 12% пациентов в рамках ДАТ, у 8% – в рамках ТАТ, прасугрел не назначался; в исследовании

PIONEER AF-PCI [33] тикагрелор получали 4% участников, прасугрел – 1%, в исследовании ENTRAST-AF PCI [34] тикагрелор назначался в 7% случаев, прасугрел – менее 1% и, наконец, в исследовании AUGUSTUS [35] 6% участников получали тикагрелор, 1% – прасугрел. Соответственно, подавляющее число пациентов получали клопидогрел, что делает комбинацию «ПОАК/варфарин + клопидогрел» наиболее изученным вариантом антитромботической терапии при ОКС и ФП.

Анализ в подгруппах исследования RE-DUAL PCI [36] показал, что частота больших и клинически значимых кровотечений составила 26,3% у принимавших тикагрелор и 20,1% у принимавших клопидогрел (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,05–1,72). Метаанализ всех четырех перечисленных выше исследований [37] показал, что выбор более сильного ингибитора P2Y₁₂ (тикагрелора или прасугрела) в сравнении с клопидогрелом ассоциируется с увеличением риска больших и клинически значимых кровотечений на треть без каких-либо преимуществ по большим ишемическим осложнениям. Крупное наблюдательное исследование TRANSLATE ACS показало, что применение прасугрела в комбинации с антикоагулянтом ассоциируется с большим риском кровотечений в сравнении с клопидогрелом как в составе тройной, так и двойной антитромботической терапии (соответственно, 39,0% vs 24,4%, $p = 0,003$ и 26,7% vs 19,7%, p не представлено). Частота больших ишемических осложнений у принимавших прасугрел и клопидогрел не различалась [38]. Именно поэтому на данном этапе возможность применения тикагрелора и прасугрела в комбинации с пероральными антикоагулянтами имеет невысокий класс рекомендаций – IIb, а в составе тройной терапии не рекомендована совсем (класс рекомендаций III) [15–18]. Если у пациента

с ОКС, исходно получающего тикагрелор или прасугрел, возникает потребность в назначении АКГ (например, развивается первый в жизни пароксизм ФП в постинфарктном периоде), в большинстве случаев необходимо перевести его на клопидогрел.

У пациентов с ФП и ОКС *без подъема сегмента ST, получающих консервативное лечение*, следует сразу назначать двойную антитромботическую терапию (один антиагрегант и ПОАК) сроком до 12 мес. [15, 17]. Результаты исследования AUGUSTUS [35], в котором 23% пациентов с ОКС получали консервативное лечение, говорят о том, что возможным вариантом такого лечения с доказанной эффективностью и безопасностью может быть комбинация клопидогрела и апиксабана по меньшей мере на 6 мес.

Специальных исследований у пациентов с другими показаниями к длительной терапии пероральными антикоагулянтами, такими как венозная тромбоземболия, механические протезы клапанов сердца, тромбоз левого желудочка, не проводилось. На перечисленные клинические ситуации экстраполируются результаты исследований у пациентов с фибрилляцией предсердий. Эксперты Европейского общества кардиологов полагают, что у пациентов с механическими протезами клапанов и ОКС, получающими варфарин, и характеризующимися высоким риском кровотечений, возможно сразу назначить двойную терапию с клопидогрелом без использования аспирина (класс рекомендаций IIa), даже в случае проведения ЧКВ [39].

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ОКС И ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Ниже мы рассмотрим несколько частных случаев высокого риска кровотечений у пациентов с ОКС, когда клопидогрел может являться предпочтительной опцией.

Активный рак

Онкологические заболевания сами по себе и проводимая химиолучевая терапия ассоциируются с увеличением риска развития тромботических осложнений, в т. ч. ОКС. С другой стороны, у пациентов с активным раком повышен риск кровотечений, высока вероятность развития анемии и тромбоцитопении (за счет самой болезни и противоопухолевой терапии), что существенно усложняет лечение и вторичную профилактику ОКС. Ассоциация неотложной сердечно-сосудистой помощи (ACVC) и совет Европейского общества кардиологии по кардиоонкологии выпустили консенсусный документ, освещающий, помимо прочего, подходы к лечению ОКС у этой непростой категории пациентов [40]. Согласно этому документу, антитромбоцитарная терапия при ОКС требует индивидуального подхода в зависимости от типа и стадии рака, проведения химиотерапии, а также наличия и выраженности анемии и тромбоцитопении. Рак, выявленный менее 12 мес. назад, рассматривается как один из критериев высокого риска кровотечений у пациентов после ЧКВ согласно критериям ARC-HBR. Для таких пациентов, а также для пациентов, получающих химиотерапию независимо от давности выявления опухоли, препаратами первой линии являются аспирин (300/75–100 мг) и клопидогрел (300–600/75 мг). Следует избегать назначения тикагрелора и прасугрела у таких пациентов (за исключением случаев тромбоза стента на фоне терапии клопидогрелом в анамнезе). В случае высокого риска кровотечений продолжительность ДАТ может быть снижена до 3 мес. Назначение клопидогрела возможно при количестве тромбоцитов более 30 тыс/мкл, аспирин – более 10 тыс/мкл. Достаточным для проведения ЧКВ при ОКС является количество тромбоцитов более 30 тыс/мкл. Если возникает

потребность в проведении хирургического вмешательства, клопидогрел отменяют по общим правилам.

Если пациент перенес онкологическое заболевание более года назад, антитромбоцитарная терапия при ОКС проводится по общим правилам.

Хроническая болезнь почек

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) ОКС развивается чаще в сравнении с лицами с сохранной почечной функцией. После перенесенного инфаркта миокарда ХБП является значимым фактором риска как повторных ишемических осложнений, так и кровотечений, причем чем хуже почечная функция, тем выше риск. Такая ситуация создает определенные трудности в выборе оптимальной антитромботической терапии при ОКС. С одной стороны, чем хуже почечная функция, тем выше реактивность тромбоцитов у принимающих клопидогрел пациентов и тем больше риск ишемических осложнений, что должно давать преимущества мощным блокаторам P2Y₁₂. С другой стороны, у пациентов с выраженной ХБП существенно повышается риск кровотечений, что может нивелировать преимущества по тромбозам. В регистрационные исследования с тикагрелором и прасугрелом не включались пациенты с ХБП 5-й стадии, пациенты 4-й стадии были представлены достаточно слабо, поэтому данные об оптимальной антиагрегантной терапии у этих пациентов весьма ограничены. Субанализы рандомизированных исследований и проведенные в дальнейшем исследования реальной клинической практики показали, что у пациентов с ХБП 3 (pСКФ 30–59 мл/мин) тикагрелор и прасугрел сохраняют свои преимущества по ишемическим осложнениям, а вот для ХБП 4–5 (pСКФ менее 30 мл/мин) все не так однозначно.

Анализ данных Бременского регистра пациентов с ИМпST показал, что за период с 2006 по 2019 г. у пациентов с ХБП (рСКФ менее 60 мл/мин) существенно увеличилась доля используемых прасугрела и тикагрелора. Эта тенденция ассоциировалась со снижением риска ишемических осложнений, но отчетливой тенденцией к увеличению риска кровотечений после выписки, что реализовалось в отсутствие снижения общей смертности [41]. В крупном когортном исследовании SWEDENHEART, включившем 45 тыс. пациентов с ИМ, было показано, что у пациентов с ХБП 4–5 тикагрелор в сравнении с клопидогрелом достоверно не снижал риск ишемических осложнений, увеличивая риск повторных госпитализаций в связи с кровотечениями на 79%; не было даже тенденции к снижению смертности у получающих тикагрелор пациентов [42]. В когорте пациентов с ОКС из Восточной Азии было показано, что у пациентов с терминальной ХБП применение тикагрелора в сравнении с клопидогрелом может увеличивать общую смертность за счет кровотечений [43]. Наконец, системный обзор и метаанализ 12 исследований показал, что у пациентов с ОКС и ХБП 4–5-й стадий применение стандартной терапии клопидогрелом и аспирином ассоциируется с достоверно более низкой частотой кровотечений (на 30%), чем более интенсивные режимы антитромбоцитарной терапии. Существенная доля пациентов, перенесших кровотечения на фоне более интенсивной терапии, были переведены на терапию клопидогрелом. Авторы делают заключение, что у таких пациентов клопидогрел может быть предпочтительной опцией [44].

Вопрос оптимальной антиагрегантной терапии у пациентов с выраженной почечной дисфункцией требует дополнительного изучения. Формально действующие клинические рекомендации по лечению ОКС

напрямую не говорят о каких-либо модификациях стандартного подхода к лечению ОКС у пациентов с ХБП. Однако согласно критериям ABC-HBR, ХБП 4–5-й стадии является большим фактором риска кровотечений, ХБП 3 – малым фактором риска, а, как мы уже писали выше, высокий риск кровотечений у пациентов с ОКСбпST является основанием для выбора клопидогрела.

Также профессиональные сообщества не рекомендуют использовать тикагрелор и прасугрел у пациентов с терминальной ХБП [15]. Коррекции доз блокаторов рецепторов P2Y₁₂ в зависимости от функции почек не требуется [15].

Монголоидная раса

В близких по дизайну к PLATO исследованиях PHILLO и TICAKOREA, проведенных в Восточной Азии, населенной представителями монголоидной расы, тикагрелор не продемонстрировал каких-либо преимуществ по ишемическим осложнениям, а частота больших и фатальных кровотечений была ниже у принимавших клопидогрел в исследовании TICAKOREA; аналогичная тенденция отмечалась в исследовании PHILLO [45, 46]. В этих популяциях было выполнено множество наблюдательных исследований, большинство из которых также продемонстрировало отсутствие преимуществ тикагрелора и прасугрела [47]. Указанные различия могут быть обусловлены особенностями фармакокинетики и фармакогеномики у пациентов из популяций, отличных от европейской и североамериканской. Описан т. н. «восточно-азиатский парадокс», характеризующийся иным паттерном ишемических и геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антитромботические препараты (меньше пользы с точки зрения предотвращения тромбозов и больше кровотечений

в сравнении с европеоидами). Очевидно, что экстраполировать результаты исследований, выполненных преимущественно в Европе и Северной Америке, на российскую популяцию следует с определенной осторожностью, поскольку для каждой этнической группы существуют генетические особенности, касающиеся в т. ч. эффектов ингибиторов P2Y12. Так, например, носительство аллельных вариантов генов, кодирующих образование CYP2C19* с ослабленной функцией, ассоциирующейся с меньшей активностью клопидогрела, встречается примерно у 20–30% лиц европеоидной расы [48, 49], в то время как среди монголоидов такие полиморфные маркеры обнаруживается в 40–50% случаев [50]. В Российской Федерации доля населения, относящего к различным типам монголоидной расы и к смешанным формам между монголоидной и европеоидной расой, составляет около 9%. Если в европейской части территории России подавляющая часть населения относится к европеоидной расе, то в азиатской части страны доля представителей монголоидной расы значительно возрастает. Если учитывать мигрантов, абсолютное число жителей с монголоидными корнями будет весьма высоко, что нельзя не учитывать, выбирая оптимальную антитромботическую терапию для конкретного пациента.

Экстренное коронарное шунтирование

Порядка 12% пациентов с ОКС имеют показания к экстренной операции коронарного шунтирования (КШ). Формально, КШ может быть выполнено лишь через 5 сут. после отмены клопидогрела, однако крупный метаанализ показал, что выполнение КШ по экстренным показаниям у пациентов с ОКС на фоне терапии клопидогрелом не увеличивает риск ишемических осложнений и реопераций [51]. Для сравнения: проведение

КШ на фоне прасугрела ассоциируется с драматическим приростом числа больших кровотечений относительно проведения операции у принимающих клопидогрел – 18,8 vs 2,7%, $P = 0,003$ [52].

ДЕЭСКАЛАЦИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Деэскалация антитромбоцитарной терапии предполагает замену наиболее сильных блокаторов рецепторов P2Y12 прасугрела и тикагрелора, назначенных в полной дозе, на клопидогрел или прасугрел/тикагрелор в сниженной дозе. Такой подход изначально был инспирирован реальной клинической практикой, а нерандомизированными исследованиями, и был связан преимущественно с двумя причинами – высоким риском кровотечений на фоне полной антиагрегантной терапии после ОКС, а также стоимостью прасугрела и тикагрелора. В качестве теоретического обоснования плановой деэскалации как стратегии снижения риска кровотечений рассматривается то обстоятельство, что наибольшую пользу от назначения более сильных блокаторов рецепторов P2Y12 пациент с ОКС получает в течение первого месяца терапии (а особенно первой недели), когда риск ишемических осложнений, в т. ч. тромбоза стента, максимальный. Предполагается, что по истечении этого периода времени кровотечения могут в большей степени влиять на суммарный прогноз пациента.

В настоящее время существуют два подхода к деэскалации – эмпирический и контролируемый, когда смена лекарственных препаратов осуществляется только у пациентов с достаточной эффективностью клопидогрела, подтвержденной оценкой агрегационной активности тромбоцитов или фармакогенетическим тестированием с выявлением носительства полиморфизмов гена CYP2C19.

Суммарная клиническая эффективность обоих подходов была подтверждена в рамках рандомизированных исследований. Эмпирическая плановая деэскалация через 30 сут. после ОКС ассоциировалась с существенным снижением суммарной частоты ишемических и геморрагических осложнений, преимущественно за счет кровотечений, в исследованиях TOPIC [53] и TALOS-AMI [54]. Контролируемая деэскалация с оценкой остаточной реактивности тромбоцитов (исследование TROPICAL-ACS [55]) или фармакогенетическим тестированием (исследование POPular Genetics [56]) в более ранний период (в среднем неделя от манифестации ОКС) продемонстрировала близкие результаты: суммарная клиническая эффективность (тромбозы + кровотечения) между группами не различалась, число кровотечений было достоверно ниже (POPular Genetics) либо отмечалась тенденция к их снижению (TROPICAL-ACS). Наконец, было выполнено уже несколько метаанализов рандомизированных исследований, также продемонстрировавших снижение частоты комбинированной конечной точки, объединяющей основные ишемические и геморрагические осложнения, уменьшение числа кровотечений без увеличения риска ишемических осложнений [57–59].

Следует отметить, что в действующих клинических рекомендациях стратегия деэскалации рассматривается с большой осторожностью, класс рекомендаций для подобных мероприятий пока оценивается экспертами Европейского кардиологического общества как IIb [15, 16]. Экспертами РКО в качестве возможных оснований для деэскалации рассматривается целый ряд клинических ситуаций [17], из которых наиболее оправданными представляются следующие: возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами; клинически

значимые кровотечения (в т. ч. повторные), причину которых невозможно выявить или устранить; небольшие повторяющиеся кровотечения, источник которых устранить не удается, сказывающиеся на приверженности к лечению; ограниченная доступность прасугрела или тикагрелора, не позволяющая обеспечить их регулярный прием. Если деэскалация антиагрегантной терапии действительно необходима, предпочтительнее проводить ее по истечении первого месяца после ОКС. Если деэскалация проводится в течение 30 сут. после ОКС, прием клопидогрела следует начинать с насыщающей дозы 600 мг через сутки после последнего приема прасугрела или тикагрелора. Если прошло более месяца с момента манифестации ОКС, переход с прасугрела можно осуществлять сразу с поддерживающей дозы 75 мг, с тикагрелора – с насыщающей дозы 600 мг. При переходе на клопидогрел в связи с кровотечением следует рассмотреть возможность начала терапии без нагрузочной дозы независимо от срока с момента ОКС.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛОПИДОГРЕЛА В КОМБИНАЦИИ С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ И НИЗКОЙ ДОЗОЙ РИВАРОКСАБАНА

В исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 [60] добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ОКС сроком на 12 мес. снижало частоту комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта. Кроме того, отмечалось снижение сердечно-сосудистой и общей смертности, частоты тромбоза стента. К сожалению, подобное усиление терапии ассоциировалось с трехкратным повышением частоты больших кровотечений и двухкратным – внутричерепных кровоизлияний, поэтому

такой вариант терапии может быть рассмотрен у пациентов с низким риском геморрагических и высоким риском ишемических осложнений, не переносивших в прошлом инсульт или ТИА. Еще одним условием является отсутствие показаний к приему более высоких доз антикоагулянтов. Ривароксабан может быть добавлен к двойной антиагрегантной терапии клопидогрелом и аспирином после прекращения парентерального введения антикоагулянтов. Данный подход не изучался у пациентов, получающих тикагрелор или прасугрел.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клопидогрел является наиболее изученным блокатором рецепторов P2Y₁₂ и по-прежнему не имеет альтернативы у целого ряда категорий пациентов с ОКС, у которых тикагрелор или прасугрел не изучались, либо их применение сопряжено с неприемлемо высоким

риском кровотечений. Накапливаются данные о том, что клопидогрел может стать альтернативой тикагрелору/прасугрелу и у многих других пациентов с ОКС после завершения острого периода заболевания, по крайней мере в случае достаточного антиагрегантного эффекта клопидогрела, доказанного лабораторно. Потенциально такой подход может не только существенно снизить затраты на лечение пациентов с ОКС, но и избежать части кровотечений без прироста ишемических осложнений. Тем не менее следует помнить, что стратегия рутинной дезэскалации антитромбоцитарной терапии при ОКС на сегодня является изучаемым методом лечения и пока не рекомендуется к использованию вне клинических исследований.

Поступила / Received 20.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022

Принята в печать / Accepted 11.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1381–1389. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000031340.68494.34>.
2. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. et al. 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(7):494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
3. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., López-Sendón J.L., Montalescot G., Theroux P. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179–1189. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050522>.
4. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., Xie J.X., Pan H.C., Peto R. et al. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607–1621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X).
5. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K. et al. 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(9281):527–533. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4).
6. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.

7. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
8. You S.C., Rho Y., Bikdeli B., Kim J., Siapos A., Weaver J. et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Net Adverse Clinical Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2020;324(16):1640–1650. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16167>.
9. Sun M., Cui W., Li L. Comparison of Clinical Outcomes Between Ticagrelor and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:818215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.818215>.
10. Gimbel M., Qaderdan K., Willemsen L., Hermanides R., Bergmeijer T., de Vrey E. et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;395(10233):1374–1381. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1).
11. Parodi G., Storey R.F. Dyspnoea management in acute coronary syndrome patients treated with ticagrelor. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(6):555–560. <https://doi.org/10.1177/2048872614554108>.
12. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., Tantry U.S., Gesheff T., Wei C. 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(25):2577–2585. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550>.
13. Motovska Z., Hlinomaz O., Kala P., Hromadka M., Knot J., Varvarovsky I. et al. 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(4):371–381. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.008>.
14. Zeymer U., Cully M., Hochadel M. Adherence to dual antiplatelet therapy with ticagrelor in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention in real life. Results of the REAL-TICA registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(4):205–210. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy018>.
15. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020;ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
16. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. 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;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
17. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;(4):4449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
18. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;(11):4103. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
19. Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Чазова И.Е. Анализ оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в 2019 году (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). *Кардиологический вестник.* 2020;(3):37–45. Режим доступа: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovestnik_3_2020.pdf.
Sagaydak O.V., Oshchepkova E.V., Popova Yu.V., Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Chazova I.E. Treatment of patients with acute coronary syndrome in 2019 (data from federal registry of acute coronary syndrome). *Russian Cardiology Bulletin.* 2020;(3):37–45. (In Russ.) Available at: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovestnik_3_2020.pdf.
20. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2016;(4):16–24. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.4.16-24>.

- Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". characteristics of patients and treatment during initial hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;(4):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.4.16-24>.
21. Berwanger O., Lopes R.D., Moia D.D., Fonseca F.A., Jiang L., Goodman S.G. et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2819–2828. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.011>.
 22. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e18–e114. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001038>.
 23. Fernández-Avilés F., Alonso J.J., Peña G., Blanco J., Alonso-Briales J., López-Mesa J. et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2007;28(8):949–960. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl461>.
 24. Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B., Ducas J., Heffernan M., Cohen E.A. et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705–2718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808276>.
 25. Généreux P., Giustino G., Witzenbichler B., Weisz G., Stuckey T.D., Rinaldi M.J. et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036–1045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1323>.
 26. Ducrocq G., Schulte P.J., Becker R.C., Cannon C.P., Harrington R.A., Held C. et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short-andlongterm mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention*. 2015;11(7):737–745. https://doi.org/10.4244/EIJY14M09_11.
 27. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., Яровая Е.Б., Андреевская М.В., Шулепова А.Г., Панченко Е.П. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). *Терапевтический архив*. 2020;(9):30–38. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000699>.
 - Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Yarovaya E.B., Andreevskaya M.V., Shuleshova A.G., Panchenko E.P. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy "REGATTA" results). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(9):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000699>.
 28. Sun M., Cui W., Li L. Comparison of Clinical Outcomes Between Ticagrelor and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:818215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.818215>.
 29. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Räber L., Feres F. et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5).
 30. Urban P., Mehran R., Collieran R., Angiolillo D.J., Byrne R.A., Capodanno D. et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40(31):2632–2653. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372>.
 31. Минушкина Л.О., Эрлих А.Д., Бразник В.А., Затеищиков Д.А. Внешняя валидация шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ с помощью базы данных регистра РЕКОРД 3. *Кардиология*. 2019;(12):5–10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.12.n677>.
 - Minushkina L.O., Erlikh A.D., Brazhnik V.A., Zateyshchikov D.A. External validation of the ORACLE bleeding risk score using the database of the RECORD 3 registry. *Kardiologiya*. 2019;(12):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.12.n677>.
 32. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
 33. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.

34. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0).
35. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
36. Oldgren J., Steg P.G., Hohnloser S.H., Lip G.Y.H., Kimura T., Nordaby M. et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J*. 2019;40(19):1553–1562. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz059>.
37. Casula M., Fortuni F., Ferlini M., Fabris F., Oltrona Visconti L., Leonardi S. Meta-Analysis Comparing Potent Oral P2Y12 Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(2):231–240. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00436-8>.
38. Jackson L.R. 2nd, Ju C., Zettler M., Messenger J.C., Cohen D.J., Stone G.W. et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(14):1880–1889. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.08.018>.
39. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;ehac051. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac051>.
40. Gevaert S.A., Halvorsen S., Sinnaeve P.R., Sambola A., Gulati G., Lancellotti P. et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute Cardiovascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(8):947–959. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab056>.
41. Schmucker J., Fach A., Osteresch R., Mata Marin L.A., Retzlaff T., Rühle S. et al. Temporal trends in treatment strategies and clinical outcomes among patients with advanced chronic kidney disease and ST-elevation myocardial infarctions: results from the Bremen STEMI registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02573-1>.
42. Edfors R., Sahlén A., Szummer K., Renlund H., Evans M., Carrero J.J. et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function. *Heart*. 2018;104(19):1575–1582. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312436>.
43. Roh J.W., Lee S.J., Kim B.K., Hong S.J., Kim H.Y., Ahn C.M. et al. Ticagrelor vs. Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Patients With Chronic Kidney Disease After New-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:707722. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.707722>.
44. Park S., Choi Y.J., Kang J.E., Kim M.G., Jung Geum M., Kim S.D. et al. P2Y12 Antiplatelet Choice for Patients with Chronic Kidney Disease and Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3):222. <https://doi.org/10.3390/jpm11030222>.
45. Goto S., Huang C.H., Park S.J., Emanuelsson H., Kimura T. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2015;79(11):2452–2460. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0112>.
46. Park D.W., Kwon O., Jang J.S., Yun S.C., Park H., Kang D.Y. et al. TICAKOREA Investigators. Clinically Significant Bleeding With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management: a Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1865–1877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041766>.
47. Numasawa Y., Sawano M., Fukuoka R., Ejiri K., Kuno T., Shoji S., Kohsaka S. Antithrombotic Strategy for Patients with Acute Coronary Syndrome: A Perspective from East Asia. *J Clin Med*. 2020;9(6):1963. <https://doi.org/10.3390/jcm9061963>.
48. Mirzaev K.B., Rytkin E., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Sozaeva Z.A., Fedorinov D.S. et al. The ABCB1, CYP2C19, CYP3A5 and CYP4F2 genetic polymorphisms and platelet reactivity in the early phases of acute coronary syndromes. *Drug Metab Pers Ther*. 2018;33(3):109–118. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0006>.
49. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., Донников А.Е., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Пу*. 2012;(6):11–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18302256>.

- Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Ilyushchenko T.A., Donnikov A.E., Dobrovolsky A.B., Panchenko E.P. Assessing risk of cardiovascular events in clopidogrel-treated patients with stable CHD: platelet function or genetic testing? *Doktor.Ru*. 2012;(6):11–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18302256>.
50. Man M., Farmen M., Dumauval C., Teng C.H., Moser B., Irie S. et al. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(8):929–940. <https://doi.org/10.1177/0091270009355161>.
 51. Nijjer S.S., Watson G., Athanasiou T., Malik I.S. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2970–2988. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehrl151>.
 52. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., Murphy S.A., Gibson C.M., McCabe C.H., Antman E.M. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723–731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60441-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60441-4).
 53. Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T.W., Deffarges S., Bassez C. et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:3070–3078. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>.
 54. Kim C.J., Park M.W., Kim M.C., Choo E.H., Hwang B.H., Lee K.Y. et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1305–1316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01445-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01445-8).
 55. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T. et al. A randomized trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) trial. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):188–195. <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0557>.
 56. Claassens D.M.F., Vos G.J.A., Bergmeijer T.O., Hermanides R.S., van 't Hof A.W.J., van der Harst P. et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621–1631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>.
 57. Shehata J., Abdelazeem B., Abbas K., El-Shahat N.A., Baral N., Adhikari G. et al. De-escalation from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2022;22(3):287–298. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00504-7>.
 58. Bai N., Ma Y., Niu Y., Zhong P.Y., Shang Y.S., Wang Z.L. Efficacy and safety of de-escalation of antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001274>.
 59. Shoji S., Kuno T., Fujisaki T., Takagi H., Briasoulis A., Deharo P. et al. De-Escalation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(8):763–777. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.012>.
 60. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C. et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>.

Информация об авторе:

Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; olga.shahmatova@gmail.com

Information about the author:

Olga O. Shakhmatova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; olga.shahmatova@gmail.com