

## Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме

И.М. Кузьмина<sup>1</sup>, Д.С. Мархулия<sup>1</sup> ✉, К.А. Попугаев<sup>1</sup>, К.В. Киселев<sup>2</sup>

Отделение реанимации и интенсивной терапии № 2

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

<sup>2</sup> ГКУ «Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения» г. Москвы

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр., д. 21, стр. 1

✉ Контактная информация: Дина Спартаковна Мархулия, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: ninidzed@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются наиболее частой причиной смертности во всем мире, а среди смертей от сердечно-сосудистых заболеваний большинство связано с ишемической болезнью сердца (ИБС). ИБС в целом представляет собой серьезную проблему для населения в мире, а острый коронарный синдром (ОКС) ассоциирован с высокой заболеваемостью, смертностью и ложится большим финансовым бременем на систему здравоохранения. Это неотложная ситуация, при которой диагностические и лечебные мероприятия должны выполняться как можно скорее от момента начала заболевания. Диагностика ОКС начинается с тщательной клинической оценки имеющихся у пациента симптомов, электрокардиограммы и уровня в крови тропонина, а также изучения анамнеза заболевания. Ключевые компоненты в лечении ОКС включают коронарную реваскуляризацию при наличии показаний и быстрое начало адекватной антиагрегантной терапии. Представленный обзор литературы посвящен проблемам проведения адекватной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС.

### Ключевые слова:

острый коронарный синдром, ОКСспST, ОКСбпST, тромбообразование, антиагрегантная терапия, двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), эскалация, дезэскалация

### Ссылка для цитирования

Кузьмина И.М., Мархулия Д.С., Попугаев К.А., Киселев К.В. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021;10(4):769–777. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АДФ — аденозиндифосфат  
 ГП (GP) — гликопротеин  
 ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 ИМбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST  
 ИМпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST  
 Нд — нагрузочная доза  
 НС — нестабильная стенокардия  
 ОКС — острый коронарный синдром  
 ОКСбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ОКСспST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
 Пд — поддерживающая доза  
 T ½ — период полувыведения  
 ФВ — фактор Виллебранда  
 ЦОГ — циклооксигеназа  
 ЧКВ — черескожное коронарное вмешательство  
 ACS — Acute Coronary Syndrome  
 BARC — Bleeding Academic Research Consortium  
 CAD — Cardiovascular Disease  
 ТХА2 — ингибиторы тромбосана А2  
 PARv — (Protease Activated Receptors) ингибитор рецепторов АДФ – аденозиндифосфата  
 P2Y12 — ингибиторы рецепторов тромбоцитов (АДФ)

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются причиной примерно одной трети всех смертей в мире. Среди них лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе острый коронарный синдром (ОКС) [1]. В России ежегодно регистрируется более 500 000 новых случаев ОКС, включая более 120 000 подтвержденных инфарктов миокарда (ИМ) [2].

ОКС характеризуется сочетанием клинических симптомов, обусловленных острой ишемией миокарда, и включает в себя нестабильную стенокардию (НС),

инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и внезапную коронарную смерть [3]. Нестабильная стенокардия и ИМбпST — это тесно связанные состояния: их патофизиологическое происхождение и клинические проявления схожи, но различаются по степени тяжести [4]. Патофизиологическую основу ОКСбпST составляет повреждение атеросклеротической бляшки, сопровождающееся тромбообразованием с частичным закрытием просвета коронарной артерии [5, 6].

ОКСпST развивается при острой полной или субтотальной коронарной окклюзии. У большинства пациентов в конечном итоге развивается инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [7]. Основными направлениями лечения этих пациентов являются: 1. Ранняя реперфузия (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или, при условии невозможности своевременного выполнения ЧКВ, фибринолитическая терапия; 2. Антиагрегантная терапия; 3. Вторичная профилактика атеротромбоза [8].

За последние несколько лет клинические, патологоанатомические наблюдения и экспериментальные исследования привели к лучшему пониманию патогенеза ОКС. Исследования Фалька, Дэвиса и Томаса подчеркнули, что разрыв бляшки и трещины в атеросклеротической коронарной артерии играют важную роль в развитии ОКС [9]. Патогенез ИБС заключается в сложном взаимодействии между эндотелием, воспалительными клетками (Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги) и тромбогенностью крови [10]. Обычным анатомическим субстратом ОКС является коронарный тромбоз после разрыва или эрозии воспаленной атеросклеротической бляшки с последующей частичной или полной окклюзией артерии и ишемией соответствующей области миокарда. Степень интракоронарного тромбоза и дистальной эмболизации определяет клиническую картину, начиная от НС без некроза миокарда до ИМбпST и ИМпST.

Пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегацией тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда [11].

Тромбоциты играют ключевую роль в формировании тромба в просвете коронарной артерии. Образование тромба состоит из трех основных этапов: адгезия тромбоцитов, их активация и агрегация. Адгезия тромбоцитов к субэндотелию происходит за счет взаимодействия рецепторного комплекса гликопротеина (ГП) I<sub>b</sub>/V/IX, расположенного на поверхности тромбоцитов, и фактора Виллебранда (ФВ), а также между коллагеном, накопленным в месте повреждения сосуда, и рецепторами коллагена тромбоцитов. После адгезии многочисленные медиаторы и биологически активные вещества (тромбоксан А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>), серотонин, адреналин и тромбин) активируют тромбоциты и приводят к изменению их формы, экспрессии провоспалительных молекул (растворимого лиганда CD40 и P-селектина) и прокоагулянтной активности тромбоцитов. Последний этап в тромбообразовании — это активация рецептора ГП (GP) II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> тромбоцитов. Активированные рецепторы ГП (GP) II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> связываются с растворимыми адгезивными субстратами, включая фибриноген и ФВ, что приводит к агрегации тромбоцитов и образованию тромба. Сосудистое повреждение обнажает субэндотелиальный тканевый фактор, активирует каскад свертывания крови, приводящий к образованию тромбина, который является одним из наиболее мощных активаторов

тромбоцитов. Во время тромбообразования тромбин превращает фибриноген в фибрин, что дополнительно активирует тромбоциты. Следовательно, в атерогенез вовлекается сложный комплекс взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови (прежде всего тромбоцитов), растворенными в крови биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока (триада Р. Вирхова) [12].

#### АНТИАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Активное участие тромбоцитов в тромбообразовании и многогранность их функциональной активности обуславливает целесообразность фармакологического влияния на тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ОКС как с лечебной, так и с профилактической целью. Имеющиеся на сегодняшний день антиагрегантные препараты различаются механизмом действия и точкой приложения на те или иные рецепторы тромбоцитов. К этим препаратам относятся: (1) ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) — аспирин; (2) антагонисты рецептора АДФ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> — тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор и кангрелор; (3) ингибиторы рецептора ГП (GP) II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> — абциксимаб, эптифибатид, тирофибан и (4) ингибитор активируемых протеазой рецепторов (PAR-1) тромбина — ворапаксар [13].

Применение аспирина на протяжении многих лет является золотым стандартом лечения и профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Аспирин проявляет свой антиагрегантный эффект, необратимо ингибируя фермент ЦОГ-1 с помощью ацетилирования. Это блокирует выработку тромбоксана А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>), агониста тромбоцитов, тем самым снижая вероятность образования тромба. Препарат быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [14]. Пациентам, перенесшим ИМ, с целью профилактики тромбоза стента рекомендована двойная антиагрегантная терапия в течение года с последующим пожизненным приемом аспирина, в то время как пациентам со стенокардией (стабильной или нестабильной) назначают монотерапию аспирином. Рандомизированные клинические испытания показали, что аспирин является эффективным антиагрегантным средством в дозе от 50 до 100 мг/сут. Клинических испытаний, свидетельствующих об эффективности назначения высоких доз аспирина для снижения риска сердечно-сосудистых событий, нет. Продолжается активное изучение вопроса о минимальной дозе препарата [15].

При ОКС стандартной является двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) аспирином и ингибиторами P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов — клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором.

Первым препаратом этого класса был тиклопидин, тиенопирин, но его применение было в значительной степени прекращено из-за частых и тяжелых побочных эффектов, включая: жизнеугрожающие кровотечения, нейтропению и тромбоцитопеническую пурпуру [16]. Ингибиторы рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> разделяются по способности связывания с рецепторами тромбоцитов: препараты тиенопиридинового ряда — клопидогрел и прасугрел — и препараты триазолопиридинового ряда — тикагрелор.

Клопидогрел представляет собой тиенопирин второго поколения, который необратимо связывается с пуринергическим рецептором P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> тромбоцитов, ингибируя их активацию и агрегацию. Он безопаснее

по сравнению с тиклопидином, а также обеспечивает более быстрое начало действия через 2 часа после введения нагрузочной дозы. Клопидогрел является пролекарством, которое требует метаболического превращения для проявления своих антитромбоцитарных эффектов. Примерно 85% клопидогрела гидролизуются карбоксилазой до неактивного метаболита в кишечнике, оставшиеся приблизительно 15% быстро метаболизируются изоферментами цитохрома *P450 (CYP)* печени [17]. Рандомизированные контролируемые испытания показали, что для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний клопидогрел в монотерапии эффективнее аспирин. А в комбинации с аспирином клопидогрел достоверно снижает смертность у пациентов с ИМ и улучшает исходы у перенесших ЧКВ пациентов (фармакокинетические параметры указаны в табл. 1) [18]. Несмотря на то, что клопидогрел является наиболее широко используемым антиагрегантным препаратом, исследования показали, что у 5–44% пациентов формируется резистентность к его применению, что привело к необходимости разработки новых антагонистов *P2Y12* [19].

Тикагрелор представляет собой циклопентилтриазолопиримидин, который напрямую и обратимо ингибирует рецептор тромбоцитов *P2Y12*. Тикагрелор не является пролекарством и не требует метаболической активации. Эффективность и безопасность тикагрелора у пациентов с ОКС оценивалась в исследовании *PLATO*. В исследование были включены пациенты с ОКС, которым проводилось как инвазивное, так и неинвазивное лечение. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор значительно снижал уровень общей смертности и вероятность развития ОИМ на 16%. Лечение тикагрелором также значительно снижает частоту тромбоза стента [20]. Побочные эффекты тикагрелора, не связанные с кровотечением, такие как высокая частота возникновения одышки (15–22% пациентов) и желудочковых нарушений сердечного ритма, а также повышенный уровень креатинина и мочевой кислоты являются факторами, ограничивающими его прием. Важно отметить, что никакого влияния на объективные параметры функции легких тикагрелор не оказывал: спирометрия, жизненная емкость легких, диффузионная способность и пульсоксиметрия [21]. Тикагрелор не следует применять пациентам с высокой степенью атриовентрикулярной блокады или синдромом слабости синусового узла. Коррекция дозы не требуется в зависимости от возраста или массы тела. Европейской ассоциацией кардиологов рекомендовано продолжать прием тикагрелора (60 мг 2 раза в сутки), пациентам с высоким риском развития ИМ, после годичного приема ДАТТ с тикагрелором в 90 мг 2 раза в сутки с целью предотвращения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или инсульта [22].

Прасугрел является тиенопиридином третьего поколения. Это пролекарство, которое после всасывания в кишечнике требует одностадийного окисления изоферментами цитохрома *P450* для выработки его активного метаболита [23]. У прасугрела более быстрый, сильный (усиленное ингибирование тромбоцитов) и предсказуемый (более низкая межиндивидуальная вариабельность в эффектах) антитромбоцитарный эффект по сравнению с клопидогрелом. Применение прасугрела показано больным, которые подвергаются чрескожному коронарному вмешатель-

ству. В исследовании *TRITON-TIMI* прасугрел по сравнению с клопидогрелом значительно уменьшил риск развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта. Частота тромбозов стента снизилась на 52%, независимо от его типа, и на 34% снизилась потребность в срочной реваскуляризации симптомсвязанного сосуда. Однако вместе с этим повышался риск развития массивного кровотечения. Прасугрел противопоказан пациентам с перенесенным инсультом и/или транзиторной ишемической атакой, тяжелой почечной недостаточностью (класс *C*), с высоким риском развития кровотечения, а также не рекомендуется прием препарата больным с массой тела менее 60 кг и в возрасте 75 лет и старше [24].

Кангрелор — это мощный парентеральный ингибитор рецептора *P2Y12*, одобренный *FDA* в 2015 году для уменьшения ишемических событий у пациентов, перенесших ЧКВ и не получавших предварительное лечение ингибитором *P2Y12*. Болюсное введение кангрелора в течение двух минут развивает мощный антитромбоцитарный эффект и характеризуется линейным дозозависимым профилем, который приводит к стабильным фармакодинамическим эффектам. Объединенный анализ данных трех исследований показал, что прием кангрелора, с одной стороны, ассоциирован со снижением риска периперационных ишемических осложнений, но с другой, — с повышенным риском кровотечений. В настоящее время кангрелор был одобрен регулирующими органами США и Европы для использования у пациентов, перенесших ЧКВ, хотя национальным институтом здравоохранения и передового опыта (*NICE*) оно еще не рекомендовано для клинического использования [25].

*PAR* представляют собой семейство рецепторов, связанных с *G*-белком рецептора трансмембранного домена 7. Описано четыре типа *PAR*. *PAR-1* и *PAR-4* экспрессируются на тромбоцитах человека, *PAR-1* играет главную роль в активации тромбоцитов при низких концентрациях тромбина, тогда как активация *PAR-4* происходит только при высоких концентрациях тромбина. Из антагонистов *PAR-1* только ворапаксар завершил III фазу клинических исследований и в настоящее время доступен для клинического использования. Однако в исследовании *TRACER* ворапаксар не снизил риск сердечно-сосудистых событий, но значительно усилил риск развития массивного кровотечения [26].

Комплексный гликопротеин тромбоцитов *GP IIb/IIIa* представляет собой еще один путь активации тромбоцитов. Этот гликопротеин опосредует адгезию тромбоцитов через связывание с фибриногеном, тем самым образуя мосты между тромбоцитами. Впоследствии развивается гемостатическая тромбоцитарная пробка, которая увеличивается в размере по мере дальнейшей активации тромбоцитов [27]. Ингибиторы рецепторов *GP (GP) IIb/IIIa* блокируют этот путь и, таким образом, снижают тромбообразование. Из препаратов этого класса в клинической практике используют абциксимаб (фрагмент моноклонального антитела), тирофибан (небольшая непептидная молекула) и эптифибатид (циклический гептапептид, полученный из яда гремучей змеи) [28]. Применение блокаторов гликопротеиновых *IIb/IIIa* рецепторов тромбоцитов целесообразно при распространенном тромбозе, наличии замедленного кровотока или при его отсутствии. Однако эффективность ингибиторов *IIb/IIIa* рецепторов не была доказана в рандомизи-



Таблица

## Применение антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом

Table

## Antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome

Препараты	Способ применения, режим дозирования	Фармакокинетика	Пути введения препарата	Лекарственное взаимодействие	Особые указания
Ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) – Аспирин	Нд: 150–300 мг перорально или 75–250 мг внутривенно, Пд – 75–100 мг/сут	T½ 3,5–4,5 ч	Перорально, сублингвально или внутривенно	С ингибиторами P2Y12 (prasugrel, ticagrelor или клопидогрел)	
Антагонисты рецептора аденозиндифосфата P2Y12 – тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, кангрелор	Клопидогрел: Нд – 600 мг перорально, Пд – 75 мг/сут. Прасугрел: Нд 60 мг перорально, Пд – 10 мг/сут. Тикагрелор: Нд – 180 мг перорально, Пд – 90 мг 2 раза/сут	Клопидогрел – T½ 8 часов Прасугрел: T½ 7,4 часов Тикагрелор – T½ 7 и 8,5 часов	Перорально		Кангрелор на момент написания статьи не зарегистрирован для клинического применения в Российской Федерации
Ингибиторы рецептора ГП (GP) IIb/IIIa – абцикимаб, эптифибатид и тирофибан	Абцикимаб: болюс 0,25 мг/кг, далее 0,125 мг/кг/мин (макс 10 мкг/мин) Эптифибатид: болюс 180 мкг/кг, далее 2,0 мкг/кг/мин до 18 часов Тирофибан: болюс 25 мкг/кг, далее 0,15 мкг/кг/мин	Абцикимаб: T½ – в начальной фазе – 10 минут, в терминальной фазе – 30 минут. Эптифибатид – T½ из плазмы – 2,5 часов Тирофибан – T½ – 2 часа	Внутривенно		
Ингибитор активируемых протеазой рецепторов (PAR-1) тромбина – во-рапаксар	Нд – 10, 20 и 40 мг, Пд – 0,5, 1,0 и 2,5 мг/сут	T½ 173–269 часов	Перорально		В связи с высоким риском кровотечений III фаза исследования – TRACER, была досрочно прекращена

Примечания: Нд – нагрузочная доза, Пд – поддерживающая доза, T½ – период полувыведения

Notes: Нд – loading dose, Пд – maintenance dose, T½ – half-life

рованных клинических исследованиях. Таким образом отсутствуют доказательства о целесообразности рутинного применения блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов во время ЧКВ. Ранее они использовались в качестве ключевых методов лечения острого ИМ. Однако в течение последних лет применение ингибиторов ГП (GP) IIb/IIIa ушло на второй план при лечении пациентов с ОКС по сравнению ингибиторами P2Y12. Кроме этого наличие геморрагических осложнений также препятствует их широкому применению в клинической практике [29].

#### ТРАДИЦИОННАЯ СХЕМА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

ДАТТ с аспирином и антагонистом рецептора P2Y12 тромбоцитов является методом выбора для профилактики атеротромботических событий у пациентов с ОКС и у пациентов, подвергающихся эндоваскулярному вмешательству. ДАТТ снижает риск ишемических событий, таких как (ре)инфаркт и риск тромбоза стента у пациентов после выполнения ЧКВ [30]. Текущие международные руководства рекомендуют использовать прасугрел или тикагрелор в комбинации с аспирином в качестве терапии первой линии у пациентов с ОКС [31]. В большинстве наблюдений тикагрелор предпочтительнее клопидогрела, а прасугрел предпочтительнее клопидогрела у пациентов, перенесших ЧКВ. С другой стороны, клопидогрел рекомендуется пациентам с системным фибринолизом. Рекомендуемая продолжительность ДАТТ у пациентов с ОКС в соответствии с большинством международных рекомендаций обычно составляет 12 месяцев. Этот период времени был выбран по результатам исследования CURE [32]. Тем не менее оптимальная продолжительность ДАТТ остается дискуссионной. В связи с этим продолжается проведение исследований. Таким образом, длительное использование ДАТТ эффективно предотвращает тромботические и ишемические события, однако значительно увеличивает риск развития

кровотечений. Менее длительная ДАТТ способствует значительному снижению риска кровотечения, однако влияние на смертность при этом является дискуссионным. Понимание того, какая стратегия приносит наибольшую клиническую пользу, может играть роль в выборе продолжительности лечения. Следовательно, индивидуализация лечения может помочь в выборе оптимальной стратегии. В связи с чем были разработаны специальные шкалы для расчета индивидуального риска при принятии решений относительно продолжительности ДАТТ. Шкала PRECISE-DAPT присваивает баллы на основе возраста пациентов, клиренса креатинина, гемоглобина, количества лейкоцитов и предшествующего спонтанного кровотечения в анамнезе. Пациенты, стратифицированные на основе PRECISE-DAPT и имеющие высокий балл (балл ≥25), имели значительное увеличение частоты кровотечений после более длительного курса ДАТТ без какого-либо снижения ишемических событий. Низкая оценка менее 25 баллов позволяет безопасно увеличить продолжительность ДАТТ, что ассоциировано со значительным снижением частоты тромботических и ишемических событий [33]. С помощью шкалы DAPT можно принять решение о необходимости прерывания лечения через 12 месяцев или о его продлении до 30 месяцев после ЧКВ [34].

#### УПРАВЛЕНИЕ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ

В последние годы активно обсуждаются подходы к управлению рисками ишемических и геморрагических событий у пациентов с перенесенными эпизодами ОКС. Один из таких подходов состоит в назначении ДАТТ сроком на 1 год с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов после перенесенного ИМ или нестабильной стенокардии независимо от факта проведения и способа реваскуляризации. Изменение длительности использования ДАТТ допускается только при выявлении у пациента высокого риска развития кровотечения (HAS-BLED

более 3 баллов, *BARC* более 3 баллов, *CRUSADE* более 40 баллов, *REACH* более 9 баллов) [35]. При определенных клинических сценариях продолжительность ДАТТ может быть сокращена (менее 12 месяцев) или расширена (более 12 месяцев), или модифицирована (переключение ДАТТ). Эти решения зависят от индивидуальной клинической оценки, определяемой риском развития у пациента ишемии или кровотечения, возникновения нежелательных явлений или декомпенсации сопутствующих заболеваний, однако малые кровотечения (носовые, из десен) не являются показанием к прекращению ДАТТ. У пациентов с ОКСбпСТ и имплантацией стента, которые имеют высокий риск кровотечения (например, соответствие критериям *PRECISE-DAPT*  $\geq 25$  или *ARC-HBR*), следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибиторами рецепторов *P2Y12* через 3–6 месяцев. При очень высоком риске кровотечения по шкале *BARC* (*BARC* 3–5), недавнем эпизоде кровотечения (один месяц) или при наличии запланированной или неотложной операции в ближайшем будущем следует рассмотреть возможность приема аспирина и клопидогрела в течение 1 месяца [36, 37].

Клинические последствия ранней отмены ДАТТ у больных, перенесших ОКС, очевидны и ассоциируются с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В свою очередь значение перехода с более мощных ингибиторов *P2Y12* рецепторов тромбоцитов тикагрелора и прасугрела на клопидогрел и наоборот стало предметом активного обсуждения только в последние годы [38]. Современные клинические рекомендации настаивают на важности сохранения ДАТТ в течение года, в связи с чем вопрос индивидуального подбора, корректировки и переключения между ингибиторами *P2Y12* стал активно обсуждаться в обновленных рекомендациях 2017 и 2020 годов.

Прасугрел и тикагрелор характеризуются усиленными фармакодинамическими эффектами по сравнению с клопидогрелом. Таким образом, переключение между пероральными ингибиторами *P2Y12* может привести к переходу от менее интенсивного препарата к более интенсивному (например, клопидогрел на прасугрел или тикагрелор) или наоборот, от более интенсивного к менее интенсивному агенту (например, прасугрел или тикагрелор на клопидогрел). Эти способы переключения определяются как эскалация и де-эскалация антиагрегантной терапии [39]. Переключение между прасугрелом и тикагрелором называется изменением антиагрегантной терапии. Основная проблема при смене препаратов, ингибиторов *P2Y12*, заключается в риске развития тромбоза стента в случае неадекватного ингибирования тромбоцитов. Поскольку тромботический риск наиболее высок в первые недели после ОКС или ЧКВ, время переключения может иметь терапевтическое значение. Соответственно, время перехода может быть разделено на фазовые отрезки: острый (менее 24 часов), ранний (1–30 суток), поздний (30 суток — 1 год) или очень поздний (более 1 года) [40]. Переход между препаратами осуществляется с момента приема нагрузочной дозы антиагреганта.

#### СХЕМЫ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Причины смены схемы антиагрегантной терапии могут быть самыми разными: развитие массивных кровотечений, побочные эффекты тикагрелора (одышка), показание к добавлению антикоагулянта (фибрилляция предсердий, тромбоз полости левого желудочка),

анемия, стоимость и доступность препаратов, повторный ИМ в стационаре, молодой возраст, ожирение II–III ст, сопутствующая патология (сахарный диабет) [41]. В большинстве наблюдений переключение происходит в операционной во время или сразу после ЧКВ.

#### Эскалация (переход с клопидогрела на прасугрел или тикагрелор)

В исследовании *SWAP*, проведенном у пациентов, получавших поддерживающую терапию клопидогрелом при ОКС, переход от клопидогрела к прасугрелу снижал реактивность тромбоцитов по данным агрегометрии в течение 2 часов после приема нагрузочной дозы прасугрела в 60 мг с дальнейшей поддерживающей терапией 10 мг в течение недели [42]. Эскалация от клопидогрела до прасугрела или тикагрелора в ранней, особенно в острой фазе лечения, должна происходить с использованием нагрузочной дозы 60 мг прасугрела или 180 мг тикагрелора соответственно. Введение нагрузочной дозы может происходить независимо от времени приема последней дозы клопидогрела. После этого следует применять стандартные схемы лечения: прасугрел 10 мг один раз в день или тикагрелор 90 мг 2 раза в день. Проведенные исследования, изучавшие переход с клопидогрела на прасугрел или тикагрелор неизменно демонстрируют усиление ингибирования тромбоцитов при такой эскалации независимо от клинической ситуации, а также снижение реактивности тромбоцитов. Опасения по поводу повышенного риска кровотечения при приеме прасугрела и тикагрелора остаются наиболее важными причинами эскалации антиагрегантной терапии. Побочные эффекты, не связанные с кровотечением, такие как одышка, также представляют собой потенциальную причину для прерывания терапии тикагрелором [43].

#### Деэскалация (переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел)

В связи с трудностями в удержании некоторых пациентов на ДАТТ с использованием новых антиагрегантных препаратов возникла потребность переключения терапии на клопидогрел. В исследовании *TROPICAL-ACS* изучалась эффективность управляемого снижения интенсивности терапии — одна неделя приема прасугрела с последующей сменой терапии на клопидогрел в течение одной недели. Несмотря на раннюю деэскалацию, у больных не наблюдалось увеличения риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта. Частота кровотечений была не выше по сравнению с группой с продолжительным приемом прасугрела. Таким образом, был сделан вывод о возможности получения максимальной пользы при минимально агрессивной ДАТТ. В исследовании *PRAGUE-18* оценивали риск осложнений и кровотечений у пациентов с переходом на клопидогрел с прасугрела или тикагрелора после выписки из стационара, где также отметили более низкий риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с длительным приемом новых антиагрегантных препаратов. Вопрос деэскалации особо важен у пациентов с возникшей необходимостью в одновременной антикоагулянтной терапии (пароксизм фибрилляции предсердий, тромбоз левого желудочка). В острой фазе деэскалации разумно введение 600 мг Нд клопидогрела, она должна быть назначена во время следующей запланированной дозы *P2Y12*-ингибирующей терапии (например, ~ 24 часа после последней дозы прасугрела). Такая тактика удобна с практической точки зрения, так как она позволяет частично ком-

пенсировать эффекты прасугрела и тикагрелора [44]. Клинические данные показывают, что распространенность внутрибольничной деэскалации составляет от 5 до 14% [44]. Исследование *HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS* показывает, что у пациентов после установки стента с лекарственным покрытием снижение дозы прасугрела с 10 до 5 мг через 1 месяц стандартной терапии значительно снижает частоту кровотечений без неблагоприятных факторов [45].

#### Изменение (переключение между прасугрелом и тикагрелором)

На сегодняшний день имеется ограниченная информация о возможности перехода между ингибиторами *P2Y<sub>12</sub>* нового поколения прасугрелом и тикагрелором. Немногочисленные исследования показывают, что частота переключения между этими агентами колеблется от 2 до 4%. Врачи могут рассмотреть возможность перехода на прасугрел из-за его приема один раз в день, что может улучшить приверженность пациента к терапии. Еще одна причина рассмотреть вопрос о переходе с тикагрелора на прасугрел — это одышка, связанная с приемом тикагрелора. В исследовании *SWAP-3* изучались фармакодинамические эффекты перехода с прасугрела на тикагрелор. Исследование показало, что у

пациентов, которые получали поддерживающую терапию прасугрелом, переход на тикагрелор был связан с временным снижением реактивности тромбоцитов, которая может сохраняться в течение нескольких дней после отмены препарата. При переходе с тикагрелора на прасугрел всегда следует использовать нагрузочную дозу прасугрела, равную 60 мг, через 24 часа после последнего приема тикагрелора, поскольку это дает больше времени для выведения тикагрелора и его метаболита и поступления новых тромбоцитов в системный кровоток [40, 43]. Переключение между ингибиторами *P2Y<sub>12</sub>* после выписки из больницы происходит у 5–8% пациентов [46].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоцитарный гемостаз является ключевым в патогенезе острого коронарного синдрома, а антиагрегантная терапия — основным направлением его фармакологического лечения. При этом двойная антиагрегантная терапия стала стандартной у таких пациентов. Появление новых антиагрегантных препаратов привело к формированию концепции эскалации и деэскалации антиагрегантной терапии. Эти концеп-

ции, безусловно, заслуживают должного внимания и проведения дальнейших исследований.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. (eds.) *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2018. <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.001.0001>
- Здравоохранение в России 2015: статистический сборник. Москва: Росстат; 2015.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation*. 2013;127(24):2452–2457. PMID: 23775194 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258>
- Sheridan PJ, Crossman DC. Critical review of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 2002;78(926):717–726. PMID: 12509688 <https://doi.org/10.1136/pmj.78.926.717>
- Basit H, Malik A, Huecker MR. Non ST Segment Elevation (NSTEMI) Myocardial Infarction. [Last Update: September 6, 2021]. *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513228/> [Accessed November 22, 2021].
- Goyal A, Zeltser R. Unstable Angina. [Last Update: July 26, 2021]. *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442000/> [Accessed November 22, 2021].
- Akbar H, Foth C, Kahloon RA, Mountfort S. Acute ST Elevation Myocardial Infarction. [Last Update: August 9, 2021]. *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532281/> [Accessed November 22, 2021].
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):257–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657–671. PMID: 7634481 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.3.657>
- Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе. *Патогенез*. 2014;12(1):21–35.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1(2):48–56.
- Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*. 2017;136(12):1155–1166. PMID: 28923905 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870>
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. PMID: 23247304 <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
- Mekaj Y, Daci F, Mekaj A. New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1449–1456. PMID: 26445544 <https://doi.org/10.2147/TCRM.S92222>
- Layne K, Ferro A. Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Eur Cardiol*. 2017;12(1):33–37. PMID: 30416549 <https://doi.org/10.15420/ocr.2016.34.2>

- Cattaneo M. ADP receptor antagonists. In: Michelson AD. (ed.) *Platelets*. 2nd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2007. Prt.5, Ch.61. p.1127–1144. <https://doi.org/10.1016/B978-012369367-9/50823-5>
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. 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. PMID: 11520521 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4)
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607–1621. PMID: 16271642 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X)
- Shuvan R. Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian Heart J*. 2014;66(5):530–534. PMID: 25443607 <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2014.08.012>
- Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATELET inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1456–1462. PMID: 20832963 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.100>
- Granger CB, Berger PB. Understanding the Adverse Effects of Ticagrelor in Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):381–383. PMID: 27438332 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1018>
- Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, Steg PG, Kyung AI, Cohen M, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(4):200–206. PMID: 31218354 <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz020>
- Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007;25(4):357–374. PMID: 18078435 <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2007.00027.x>
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, 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. PMID: 17982182 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
- De Luca L, Capranzano P, Patti G, Parodi G. Switching of platelet *P2Y<sub>12</sub>* receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Review of the literature and practical considerations. *Am Heart J*. 2016;176:44–52. PMID: 27264219 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.006>
- Deerhake ME, Tricoci P. Vorapaxar: The Drug and its Applications. May 18, 2016. *American college of cardiology*. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/05/18/13/58/vorapaxar> [Accessed November 23, 2021].
- Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*. 2006;99(12):1293–1304. PMID: 17158345 <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000251742.71301.16>
- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes.



- Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23(18):1441–1448. PMID: 12208224 <https://doi.org/10.1053/ehj.2002.3160>
29. Quinn MJ, Plow EF, Topol EJ. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors, Recognition of a Two-Edged Sword? *Circulation*. 2002;106(3):379–385. PMID: 12119257 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000019581.22812.B2>
  30. Eisen A, Bhatt DL. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes and coronary stenting. *Heart*. 2017;103(11):871–884. PMID: 27888209 <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309022>
  31. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, 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. PMID: 28886621 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
  32. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. 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. PMID: 11519503 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
  33. 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. PMID: 28290994 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
  34. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735–1749. PMID: 27022822 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3775>
  35. Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, Silvan J, Collet J-P, Montalescot G. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(3):198–204. PMID: 27533996 <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv015>
  36. Wilson SJ, Newby DE, Dawson D, Irving J, Berry C. Duration of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Heart*. 2017;103(8):573–580. PMID: 28249994 <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309871>
  37. Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38(11):804–810. PMID: 28363222 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw525>
  38. Шамраев Р.Л., Илюхин О.В., Иваненко В.В., Мерзляков С.Т., Лопатин Ю.М. Последствия эскалации и де-эскалации двойной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):90–97. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-90-97>
  39. Kupka D, Sibbing D. De-Escalation of P2Y12 Receptor Inhibitor Therapy after Acute Coronary Syndromes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J*. 2018;48(10):863–872. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0255>
  40. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955–1975. PMID: 29084738 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164>
  41. Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, Johnson TW, Bassez C, Bonnet G. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(24):2560–2570. PMID: 29268886 <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.044>
  42. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(13):1017–1023. PMID: 20846599 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.072>
  43. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121(10):1188–1199. PMID: 20194878 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456>
  44. Bagai A, Wang Y, Wang TY, Curtis JP, Gurm HS, Shah B, et al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):585–593. PMID: 25097196 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001555>
  45. Kim H-S, Kang J, Hwang D, Han J-K, Yang H-M, Kang H-J, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1079–1089. PMID: 32882163 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31791-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31791-8)
  46. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after

## REFERENCES

1. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. (eds.) *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2018. <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.001.0001>
2. *Zdravookhranenie v Rossii 2015: statisticheskiy sbornik*. Moscow: Rosstat Publ.; 2015. (in Russ.)
3. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation*. 2013;127(24):2452–2457. PMID: 23775194 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258>
4. Sheridan PJ, Crossman DC. Critical review of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 2002;78(926):717–726. PMID: 12509688 <https://doi.org/10.1136/pmj.78.926.717>
5. Basit H, Malik A, Huecker MR. Non ST Segment Elevation (NSTEMI) Myocardial Infarction. [Last Update: September 6, 2021]. *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513228/> [Accessed Nov 22, 2021].
6. Goyal A, Zeltser R. Unstable Angina. [Last Update: July 26, 2021]. *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442000/> [Accessed Nov 22, 2021].
7. Akbar H, Foth C, Kahloon RA, Mountfort S. Acute ST Elevation Myocardial Infarction. [Last Update: August 9, 2021]. *StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532281/> [Accessed Nov 22, 2021].
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
9. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657–671. PMID: 7634481 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.3.657>
10. Karagodin VP, Bobryshev YV, Orekhov AN. Inflammation, Immune Cells, Cytokines – Role in Atherogenesis. *Patogenez*. 2014;12(1):21–35. (in Russ.)
11. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and Coronary Heart Disease: Some Aspects of Pathogenesis. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;1(2):48–56. (in Russ.)
12. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*. 2017;136(12):1155–1166. PMID: 28923905 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870>
13. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. PMID: 23247304 <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
14. Mekaj Y, Daci F, Mekaj A. New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1449–1456. PMID: 26445544 <https://doi.org/10.2147/TCRM.S92222>
15. Layne K, Ferro A. Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Eur Cardiol*. 2017;12(1):33–37. PMID: 30416549 <https://doi.org/10.15420/ecr.2016:34:2>
16. Cattaneo M. ADP receptor antagonists. In: Michelson AD. (ed.) *Platelets*. 2nd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2007. Prt.5. Ch.61. p.1127–1144. <https://doi.org/10.1016/B978-012369367-9/50823-5>
17. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. 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. PMID: 11520521 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4)
18. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607–1621. PMID: 16271642 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X)
19. Shivanian R. Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian Heart J*. 2014;66(5):530–534. PMID: 25443607 <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2014.08.012>
20. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO

- (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1456–1462. PMID: 20852963 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.100>
21. Granger CB, Berger PB. Understanding the Adverse Effects of Ticagrelor in Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):381–383. PMID: 27438332 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1018>
  22. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, Steg PG, Kyung AI, Cohen M, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(4):200–206. PMID: 31218354 <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz020>
  23. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007;25(4):357–374. PMID: 18078435 <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2007.00027.x>
  24. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, 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. PMID: 17982182 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
  25. De Luca L, Capranzano P, Patti G, Parodi G. Switching of platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Review of the literature and practical considerations. *Am Heart J*. 2016;176:44–52. PMID: 27264219 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.006>
  26. Deerhake ME, Tricoci P. Vorapaxar: The Drug and its Applications. May 18, 2016. *American college of cardiology*. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/05/18/13/58/vorapaxar> [Accessed Nov 23, 2021].
  27. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*. 2006;99(12):1293–1304. PMID: 17158345 <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000251742.71301.16>
  28. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23(18):1441–1448. PMID: 12208224 <https://doi.org/10.1053/euhj.2002.3160>
  29. Quinn MJ, Plow EF, Topol EJ. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors, Recognition of a Two-Edged Sword? *Circulation*. 2002;106(3):379–385. PMID: 12119257 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000019581.22812.B2>
  30. Eisen A, Bhatt DL. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes and coronary stenting. *Heart*. 2017;103(11):871–884. PMID: 27888209 <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309022>
  31. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, 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. PMID: 28886621 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx593>
  32. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Togoni G, Fox KK, et al. 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. PMID: 11519503 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
  33. 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. PMID: 28290994 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30597-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30597-5)
  34. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735–1749. PMID: 27022822 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3775>
  35. Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M, Silvan J, Collet J-P, Montalescot G. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(3):198–204. PMID: 27533996 <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv015>
  36. Wilson SJ, Newby DE, Dawson D, Irving J, Berry C. Duration of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Heart*. 2017;103(8):573–580. PMID: 28249994 <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309871>
  37. Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38(11):804–810. PMID: 28363222 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw525>
  38. Shamraev RL, Ilyukhin OV, Ivanenko VV, Merzlyakov SG, Lopatin YuM. Consequences of escalation and de-escalation of double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome in real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;3(3):90–97. (in Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-90-97>
  39. Kupka D, Sibbing D. De-Escalation of P2Y12 Receptor Inhibitor Therapy after Acute Coronary Syndromes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J*. 2018;48(10):863–872. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0255>
  40. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955–1975. PMID: 29084738 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164>
  41. Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, Johnson TW, Bassez C, Bonnet G. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(24):2560–2570. PMID: 29268886 <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.044>
  42. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(13):1017–1023. PMID: 20846599 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.072>
  43. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121(10):1188–1199. PMID: 20194878 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456>
  44. Bagai A, Wang Y, Wang TY, Curtis JP, Gurm HS, Shah B, et al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):585–593. PMID: 25097196 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001555>
  45. Kim H-S, Kang J, Hwang D, Han J-K, Yang H-M, Kang H-J, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1079–1089. PMID: 32882163 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31791-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31791-8)
  46. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*. 2017;183:62–68. PMID: 27979043 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.10.006>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

### Кузьмина Ирина Михайловна

кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, руководитель научного отделения неотложной кардиологии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<http://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, [kuzmina.skliif@gmail.com](mailto:kuzmina.skliif@gmail.com);

30%: внесение принципиальных изменений в статью, редактирование текста

### Мархулия Дина Спартаковна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<http://orcid.org/0000-0002-0064-432X>, [ninidzed@gmail.com](mailto:ninidzed@gmail.com);

30%: сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста



- Попугаев Константин Александрович** доктор медицинских наук, заместитель директора – руководитель Регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, [popugaevka@sklif.mos.ru](mailto:popugaevka@sklif.mos.ru);  
 30%: внесение принципиальных изменений, утверждение окончательного варианта статьи
- Киселев Кирилл Викторович** старший бизнес-аналитик, ГКУ ИАЦ в сфере здравоохранения г. Москвы»;  
<http://orcid.org/0000-0002-2667-6477>, [kirillkiselev@protonmail.com](mailto:kirillkiselev@protonmail.com);  
 10%: обработка материала, написание текста

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

## Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome

**I.M. Kuzmina<sup>1</sup>, D.S. Markhuliya<sup>1</sup> ✉, K.A. Popugayev<sup>1</sup>, K.V. Kiselev<sup>2</sup>**

Resuscitation and Intensive Care Unit No. 2

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation

<sup>2</sup> Health Information and Analytical Center

21 bld. 1 Krasnogvardeisky 1-y pr., Moscow 123112, Russian Federation

✉ **Contacts:** Dina S. Markhuliya, Anesthesiologist-resuscitator of Resuscitation and Intensive Care Unit No. 2, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
 Email: [ninidzed@gmail.com](mailto:ninidzed@gmail.com)

**ABSTRACT** Cardiovascular diseases are currently the most common causes of death worldwide, and most deaths from cardiovascular diseases are associated with coronary artery disease (CAD). CAD as a whole is a serious problem for the world's population, and acute coronary syndrome (ACS) is associated with high morbidity, mortality and a great financial burden on the health care system. This is an urgent situation in which diagnostic and treatment measures must be performed as soon as possible from the moment of onset of the disease. Diagnosis of ACS begins with a thorough clinical assessment of the patient's symptoms, electrocardiogram and blood troponin levels, as well as a history of the disease. Key components in the treatment of ACS include coronary revascularization when indicated and prompt initiation of adequate antiplatelet therapy. The presented literature review is devoted to the problems of adequate antiplatelet therapy in patients with ACS.

**Keywords:** acute coronary syndrome, STE-ACS, NSTEMI-ACS, thrombosis, antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy (DAPT), escalation, de-escalation

**For citation** Kuzmina IM, Markhuliya DS, Popugayev KA, Kiselev KV. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(4):769–777. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777> (in Russ.)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments, sponsorship** The study has no sponsorship

### Affiliations

- Irina M. Kuzmina Candidate of Medical Sciences, Cardiologist, Head of the Scientific Department of Emergency Cardiology for Patients with Acute Myocardial Infarction, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department;  
<http://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, [kuzmina.sklif@gmail.com](mailto:kuzmina.sklif@gmail.com);  
 30%, making fundamental changes to the article, editing the text
- Dina S. Markhuliya Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Resuscitation and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department;  
<http://orcid.org/0000-0002-0064-432X>, [ninidzed@gmail.com](mailto:ninidzed@gmail.com);  
 30%, collection and processing of material, text writing, text editing
- Konstantin A. Popugayev Doctor of Medical Sciences, Deputy Director – Head of the Regional Vascular Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;  
<http://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, [popugaevka@sklif.mos.ru](mailto:popugaevka@sklif.mos.ru);  
 30%, introduction of fundamental changes, approval of the final version of the article
- Kirill V. Kiselev Senior Business Analyst, Health Information and Analytical Center;  
<http://orcid.org/0000-0002-2667-6477>, [kirillkiselev@protonmail.com](mailto:kirillkiselev@protonmail.com);  
 10%, processing the material, writing the text

**Received on 14.03.2021**

**Review completed on 18.05.2021**

**Accepted on 28.09.2021**

**Поступила в редакцию 14.03.2021**

**Рецензирование завершено 18.05.2021**

**Принята к печати 28.09.2021**