

ЭСКАЛАЦИЯ И ДЕЭСКАЛАЦИЯ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

ESCALATION AND DE-ESCALATION OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

**R. Shamraev
O. Ilukhin
Y. Lopatin**

Summary. Dual anti-platelet therapy (DAAT) using aspirin and a P2Y12 inhibitor of the platelet receptor is included in the standard of care for patients with acute coronary syndrome. It is known that stronger drugs — ticagrelor and prasugrel significantly reduce ischemic events compared with clopidogrel, while their use is associated with an increased risk of bleeding. Therefore, in clinical practice, there is often a switch from one drug to another, but there are no official documents and recommendations on this issue. In this review, we have covered the major works on the issue of escalation / de-escalation of DAAT lately.

Keywords: DAAT escalation, DAAT de-escalation, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

Шамраев Роман Львович

Аспирант, врач-кардиолог ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр
vip-hunter@mail.ru

Илюхин Олег Владимирович

К.м.н., ассистент, Волгоградский государственный медицинский университет

Лопатин Юрий Михайлович

Д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий I кардиологическим отделением ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр

Аннотация. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДААТ) с использованием аспирина и ингибитора P2Y12 рецептора тромбоцитов входит в стандарты лечения пациентов с острым коронарным синдромом. Известно, что более сильные препараты — тикагрелор и прасугрел значительно уменьшают ишемические явления, по сравнению с клопидогрелем, в то же время их применение ассоциировано с повышенным риском кровотечений. Поэтому в клинической практике нередко происходит переключение с одного препарата на другой, однако официальные документы и рекомендации по этому вопросу отсутствуют. В данном обзоре мы осветили основные крупные работы по вопросу эскалации/деэскалации ДААТ за последнее время.

Ключевые слова: Эскалация ДААТ, деэскалация ДААТ, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел.

Совершенствование оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) является первоочередной задачей, так как по данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно — сосудистые заболевания уже почти несколько десятилетий остаются ведущей причиной смертности населения.

Двойная антиагрегантная терапия заключается в сочетании ацетилсалициловой кислоты (АСК) с одним из блокаторов P2Y12 рецептора тромбоцитов — клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором.

Появление двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) — стало настоящей революцией в антитромботическом лечении пациентов с ОКС и ей придается всё большее значение. Например, если в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению пациентов ОКСbпST (2011) [19] и ОКСспST (2012) [31] тема деэскалации ДААТ у пациентов, перенесших ОКС, не обсуждалась, то уже в 2017 г. в обновлённых рекомендациях ЕОК, посвящённых ДААТ у больных коронарной болезнью сердца [20, 33], переключению между ингибиторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов посвящён отдельный раздел.

Современные клинические рекомендации настаивают на важности сохранения двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении ближайшего года после ОКС и подчеркивают нежелательность для многих категорий больных ее преждевременного прекращения [2, 3, 4, 32].

В крупных исследованиях (PLATO, TRITON-TIMI 38) тикагрелор и прасугрел значительно уменьшали ишемические явления, особенно в ранний период после ЧКВ по сравнению с клопидогрелем [33,36,37]. Однако осложнения в виде кровотечений являются вездесущей проблемой на протяжении всего периода применения ДААТ. При этом существенное угнетение функциональной активности тромбоцитов с помощью прасугрела или тикагрелора сопряжено с большей частотой кровотечений по сравнению с клопидогрелем [10].

В настоящее время при ОКС у больных, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, а также противопоказаний, предпочтение отдается терапии сочетанием АСК с прасугрелом или тикагрелором в течение 12 месяцев, поскольку при надлежащем отборе больных

это обеспечивает лучший клинический результат, чем сочетание АСК с клопидогрелом [20, 26, 33].

Доступность вышеописанных лекарственных средств позволяет врачам совершать переходы от одного антиагрегантного препарата к другому с учетом индивидуальных особенностей пациента, включая риск кровотечений и тромботический риск после имплантации стента [28]. При этом переключение между пероральными ингибиторами P2Y12 может приводить к более сильному ингибированию P2Y12-рецептора (например, переход с клопидогрела к прасугрелу или тикагрелору) или снижению ингибирования рецептора P2Y12 (например, от тикагрелора или прасугрела к клопидогрелю). Эти стратегии определяются как эскалация и деэскалация ДААТ соответственно.

В клинической практике существует множество возможностей понизить эффективность антитромбоцитарной терапии с течением времени, среди них: снижение дозы мощных блокаторов рецепторов P2Y12 [27, 33], прекращение приёма аспирина [11, 33] и возможное сокращение продолжительности ДАА. Однако истинной деэскалацией принято считать переход от мощного блокатора P2Y12, такого как прасугрел или тикагрелор, к клопидогрелю [5, 7, 9, 12, 14].

В последних рекомендациях ЕОК говорится, что в случае необходимости переключения тикагрелора на клопидогрел, независимо от остроты течения заболевания, необходимо использовать нагрузочную дозу последнего, равную 600 мг [33]. Другие четкие рекомендации по деэскалации ингибиторов P2Y12 на сегодняшний день отсутствуют, в результате чего специалисты так и не имеют полной картины, как вести таких пациентов [6, 21].

Следует отметить, что на практике достаточно часто происходит переход от одного препарата к другому и причины смены лечения могут быть самыми разными.

И. С. Явелов в своём обзоре про вопросу деэскалации ДААТ выделяет следующие причины смены препаратов:

1. Возникновение или рецидивирование клинически значимых кровотечений, особенно когда их причину невозможно выявить и/или надлежащим образом устранить. Соответственно, идентификация пациентов, нуждающихся в деэскалации ДААТ может оказаться полезной для оптимизированного и более персонализированного лечения ингибиторами P2Y12 после ЧКВ [8, 10, 23, 38].
2. Небольшие «надоедливые» кровотечения, устранить источник которых не удается и которые называются на приверженности больного к лече-

нию, несмотря на настойчивые убеждения врача продолжать двойную антитромбоцитарную терапию.

3. Побочные эффекты тикагрелора, не связанные с его антитромбоцитарным действием. В первую очередь это одышка, которая не связана с нарушением функции легких или сердца, не влияет на клиническую пользу применения тикагрелора, во многих случаях способна уменьшиться или исчезнуть со временем, но у части больных бывает выраженной или плохо переносимой, что становится основанием для отказа от применения препарата [10].
4. Возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромб в полости левого желудочка) [20, 26, 33].
5. Стремление уменьшить стоимость лечения. Переход на клопидогрель имеет экономическое преимущество, учитывая высокие затраты на лечение тикагрелором и прасугрелом.
6. Ограниченная доступность препаратов, не позволяющая обеспечить их регулярный прием [1].

Кроме «симптоматических» показаний и стоимости, обсуждается также целесообразность более широкого применения такого подхода для уменьшения риска кровотечений. Так, вероятность повторных тромботических осложнений коронарного атеросклероза после ОКС со временем уменьшается, а современные стенты, выделяющие лекарственные препараты, отличаются низкой тромбогенностью. Соответственно, не исключено, что интенсивность антитромбоцитарного лечения, начатого в ранние сроки заболевания, через какое-то время может быть безопасно снижена [1]. В частности, в исследовании TRITON-TIMI 38 эффективность сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) с прасугрелом перед сочетанием АСК с тикагрелором у больных с ОКС после коронарного стентирования отмечалась уже в первые 3 дня после начала лечения, при том, что в эти сроки еще не увеличился риск крупных кровотечений [8].

Существует несколько крупных исследований, посвященных изучению частоты переключения ингибиторов P2Y12.

Исследование TRANSLANE-ACS (2015 год) проведенное на базе 230 госпиталей и включившее в себя 11999 пациентов было посвящено изучению смены препаратов в рутинной клинической практике. Среди 8715 пациентов, получавших первоначально клопидогрел, 994 (11,4%) были переведены на прасугрел или тикагрелор: в большинстве случаев перевод с одного препарата на другой происходил сразу после выполнения

ЧКВ (60,9% пациентов) и во время выписки из больницы (26,7% пациентов). Среди 3284 пациентов, впервые получавших прасугрел или тикагрелор, 448 (13,6%) были переведены на клопидогрел: 48,2% случаев смены препарата произошли после ЧКВ и 48,0% при выписке из больницы. Переключение на прасугрел или тикагрелор не ассоциировалось с увеличением частоты кровотечений по сравнению с продолжением приема клопидогрела (2,7% против 3,3%, скорректированный относительный риск — 0,96, 95%ДИ 0,64–1,42, $p = 0,82$). В то же время по сравнению с продолжением приема препаратов с более высокой эффективностью деэскалация терапии с переходом от прасугрела или тикагрелора к клопидогрелу не была связана с увеличением частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) (8,9% против 7,7%, скорректированный относительный риск — 1,06, 95%ДИ 0,75–1,49, $p = 0,76$) [9].

В проспективном мультицентровом исследовании SCOPE (2017 год), проведенном на базе 39 центров по всей Италии и включившем в себя 1363 пациента, так же было отмечено, что переключение с одного орального антикоагулянта на другой может происходить уже на этапе пребывания пациента в реанимации, что наблюдалось в 2,3% случаев; 3,3% пациентов меняли антитромбоцитарный препарат после выписки и 5,1% — при дальнейшем наблюдении. Общая встречаемость основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) и цереброваскулярных событий (NACE — комбинация MACE и случаев кровотечений) составила 1,6% и 5,6% соответственно [15].

Важно отметить, что среди больных, получавших блокаторы рецепторов P2Y₁₂ последнего поколения за весь период наблюдения не было отмечено ни ишемических осложнений, ни случаев кровотечений. Напротив, у тех пациентов, которым была проведена деэскалация терапии, был отмечен повышенный риск NACE (ОШ -5,3; ДИ -2,1–18,2; $p=0,04$). Таким образом, было показано, что снижать интенсивность ДААТ в первый год после ОКС опасно.

Таким образом, вопрос о продолжительности приема препаратов до момента смены терапии остается открытым и волнует многих специалистов. На практике переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел может происходить очень быстро. Так, по данным регистра СОАРТ, включавшего данные о 2179 больных с ИМ после ЧКВ, наиболее высокой частота смены препаратов была в стационаре (16,8% против 4,4% за более чем 15 месяцев после выписки); она составляла для первоначально принимавших прасугрел или тикагрелор 22,4% и 25,2% соответственно [17].

В 2017 г. опубликованы результаты двух проспективных специально спланированных клинических исследо-

ваний целью которых было выяснить возможность перехода на клопидогрел после применения прасугрела или тикагрелора в ранние сроки ОКС.

В рандомизированном многоцентровом исследовании TROPICAL-ACS [30] участвовали 2~<610 пациентов с ОКС и успешным ЧКВ. В группе деэскалации ДАТ ($n = 1304$) через 1 неделю терапии прасугрелом и последующего 1-недельного лечения клопидогрелом с 14-го дня выбирали поддерживающую амбулаторную терапию клопидогрелом или прасугрелом с учетом данных тестирования функции тромбоцитов. В контрольной группе ($n = 1~<306$) проводилось стандартное лечение прасугрелом. Первичная конечная точка — чистая клиническая польза (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или кровотечение ≥ 2 по классификации Bleeding Academic Research Consortium) отмечалась в 7% случаев в группе деэскалации и 9% в контрольной группе (не хуже = 0,0004, лучше = 0,12). Несмотря на раннюю деэскалацию, не наблюдалось увеличения риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (по 3% в группе деэскалации и контроле; рне хуже = 0,0115). Частота кровотечений также существенно не различалась (5% в группе деэскалации и 6% в контрольной группе; $p = 0,23$). Ранняя деэскалация ДАТ может рассматриваться как альтернативный подход у пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ.

Таким образом, гипотеза о возможности получения максимума пользы при минимуме риска ДАТ подтвердилась в исследовании TROPICAL-ACS [30], показавшем, что сильное ингибирование тромбоцитов в острой фазе с последующей деэскалацией до клопидогрела на амбулаторном этапе может быть альтернативным представлением в рекомендациях способом лечения больных ОКС, подвергавшихся ЧКВ.

Контролируемый перевод на клопидогрел на этапе поддерживающей терапии не уступает стандартному лечению прасугрелом в течение года после ЧКВ в отношении чистой клинической пользы. Аналогичные выводы были сформулированы по результатам исследования TOPIC [13, 16].

Безусловно, на эффективность лечения влияют и причины, вследствие которых была произведена смена терапии. В субанализе исследования PRAGUE-18 у пациентов, перенесших ОКС и ЧКВ, оценивались последствия переключения после выписки из больницы на клопидогрел по экономическим причинам ($n = 481$) по сравнению с продолжением приема прасугрела или тикагрелора. В течение года в группе принимавших клопидогрел отмечались более низкий риск серьезных сердечно-сосудистых ишемических событий — сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,433 при 95%

ДИ от 0,210 до 0,894; $p = 0,024$) и меньшая частота кровотечений (ОР 0,416 при 95% ДИ от 0,246 до 0,701; $p = 0,001$) [24]. Авторы работы указывали, что возможность перехода на лечение клопидогрелом больные согласовывали с врачом, в итоге этот препарат в составе ДАТ принимали пациенты со значительно более низким риском любых осложнений. Наблюдавшиеся последствия переключения на клопидогрел не являлись результатом рандомизированного сравнения. Риск ишемического осложнения максимален сразу после ОКС и ЧКВ, а затем постепенно снижается [33]. Отсюда понятно, что в отдаленной фазе ДАТ уровень ингибирования тромбоцитов может быть снижен по сравнению с острой фазой. В настоящее время рассматривается и активно изучается альтернативный вариант ДАТТ при ОКС и ЧКВ с сильным ингибированием тромбоцитов (prasugrel/тикагрелор)

в острой фазе и деэскалацией до клопидогрела на этапе поддерживающей терапии.

Сводная таблица по приведенным исследованиям приведена ниже.

Таким образом, на сегодняшний день количество рандомизированных данных о эскалации и деэскалации ДАТТ невелико, однако нельзя не отметить тот факт, что 2 рандомизированных контролируемых исследования, опубликованные за последние 2 года, дали многообещающие результаты по эффективности и безопасности перехода на препараты с меньшим ингибирующим воздействием и более дешевой стоимостью, что перспективно не только в клиническом, но и в экономическом плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Явелов И.С. О возможности уменьшения интенсивности двойной антитромбоцитарной терапии в первый год после острого коронарного синдрома: что говорят результаты недавних клинических исследований/ И. С. Явелов// Неотложная кардиология. — 2017. — № 3. — С. 22–28.
2. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines// JACC. — 2013. — Vol. 61.-P. 485–510.
3. 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines// Circulation. — 2014.-Vol. 130.-P.344–426.
4. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio Thoracic Surgery (EACTS)// Eur Heart J. — 2014.-Vol. 35.-P.2541–2619.
5. Alexopoulos D. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome/D. Alexopoulos [et al.]// Am Heart J. — 2014.-Vol.167.-P.68–76.
6. Amsterdam EA. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/EA Amsterdam [et al.]// J Am Coll Cardiol. — 2014.-Vol.64.-P.139–228.
7. Angiolillo D. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies/D. Angiolillo [et al.]// Circulation. — 2017.-Vol. 136(20).-P. 1955–1975.
8. Antman EM. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis/ EM Antman// J Am Coll Cardiol. — 2008.-Vol.51.-P.2028–2033.
9. Bagai A. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study/A. Bagai [et al.]// Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. — 2015.-Vol.4.-P.499–508.
10. Becker RC. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial/ RC Becker [et al.]// Eur Heart J 2011.-Vol. 32.-P.2933–2944.
11. Cannon CP. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation/ CP Cannon [et al.]// N Engl J Med. — 2017.-Vol.377.-P.1513–1524.
12. Clemmensen P. Multinational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel — the European MULTIPRAC Registry/P. Clemmensen [et al.]// Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. — 2015.-Vol.4.-P.220–229.
13. Cuisset T. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study/T. Cuisset [et al.]// Eur Heart J. — 2017.-Vol. 38(41).-P. 3070–3078.
14. De Luca L. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study/L. De Luca [et al.]//Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. — 2015.-Vol.4.-P.441–452.
15. De Luca L. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry/L. De Luca [et al.]// EuroIntervention. — 2017.-Vol. 13.-P.459–466.
16. Deharo P. 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/P. Deharo [et al.]// JACC Cardiovasc Interv. — 2017.-Vol.10(24).-P. 2560–2570.
17. Dery JP. Baseline characteristics, adenosine diphosphate receptor inhibitor treatment patterns, and in-hospital outcomes of myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention in the prospective Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT)/ JP Dery [et al.]// Am Heart J. — 2016.-Vol. 181.-P.26–34.

18. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* — 2012. -Vol. 33. -P. 2569–2619.
19. Hamm C. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation/ C. Hamm [et al.] // *Eur Heart J.* — 2011. -Vol.32. -P.2999–3054.
20. Ibanez B. 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)/ B. Ibanez [et al.] // *Eur Heart J.* — 2017. — doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
21. Kupka D, Sibbing D. De-Escalation of P2Y12 Receptor Inhibitor Therapy after Acute Coronary Syndromes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention/ D. Kupka, D. Sibbing // *Korean Circ J.* — 2018. — Vol.48(10). -P.863–872.
22. Montalescot G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology/G. Montalescot [et al.] // *Eur Heart J.* — 2013. -Vol. 34(38). -P. 2949–3003.
23. Montalescot G. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial/ G. Montalescot [et al.] // *Lancet.* — 2009. -Vol.373. -P.723–731.
24. Motovska Z. One-year Outcomes of Prasugrel Versus Ticagrelor In Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: The PRAGUE-18 Study/ Z. Motovska [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2017. — doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008.
25. Motovska Z. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 Study/ Z. Motovska [et al.] // *Circulation.* — 2016. -Vol.134. -P.1603–1612.
26. Roffi M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)/ M. Roffi [et al.] // *Eur Heart J.* — 2016. -Vol. 37. -P.267–315.
27. Saito S. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study/ S. Saito [et al.] // *Circ J.* — 2014. -Vol.78. -P.1684–1692.
28. Sibbing D, Angiolillo DJ, Huber K. Antithrombotic therapy for acute coronary syndrome: past, present and future/ D Sibbing, DJ Angiolillo, K Huber // *Thromb Haemost.* — 2017. -Vol.117. -P.1240–1248.
29. Sibbing D. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial/ D. Sibbing [et al.] // *Eur Heart J.* — 2018. -Vol.39. -P.2749–2758.
30. Sibbing D. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial/D. Sibbing [et al.] // *Lancet.* — 2017. -Vol. 390(10104). -P.1747–1757.
31. Steg G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation/ G. Steg [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2012. -Vol.33(20). -P.2569–619.
32. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *Eur Heart J.* — 2011. -Vol. 32. -P. 2999–3054.
33. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS)/ M. Valgimigli, H. Bueno, RA. Byrne // *Eur Heart J.* — 2017. — doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
34. Velders MA. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary intervention/ MA Velders [et al.] // *Heart.* — 2016. -Vol.102. -P.617–625.
35. Vranckx P. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial/ P. Vranckx [et al.] // *EuroIntervention.* — 2016. -Vol. 12(10). -P. 1239–1245.
36. Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes/ L. Wallentin [et al.] // *N Engl J Med.* — 2009. -Vol.361. -P.1045–1057.
37. Wiviott SD. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction/ SD Wiviott [et al.] // *Circulation.* — 2008. -Vol.118. -P.1626–1636.
38. Wiviott SD. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes/ SD Wiviott [et al.] // *N Engl J Med.* — 2007. -Vol.357. -P.2001–2015.

© Шамраев Роман Львович (vip-hunter@mail.ru),

Илюхин Олег Владимирович, Лопатин Юрий Михайлович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»