

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ИБС ПРИ ВАРИАБИЛЬНОМ ТРОМБОЦИТАРНОМ ОТВЕТЕ

Салухов В.В.¹, Гуляев Н.И.², Чепель А.И.¹, Земляной А.Б.*³, Дорохина Е.В.¹

¹ ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

² ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого», Красногорск

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.20.88.016

Резюме. Антитромбоцитарная терапия у больных ИБС представляется сложной клинико-фармакологической задачей из-за различной чувствительности больных к лечению и сложности контроля терапии.

В обзоре представлены литературные данные по резистентности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии и ее осложнения. Рассмотрены варианты модификации антиагрегантной терапии, пути преодоления резистентности и повышение ее эффективности.

Ключевые слова: ИБС, антитромбоцитарная терапия, сердечно-сосудистые осложнения, первичная профилактика, ацетилсалициловая кислота.

1. Эпидемиология ИБС

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По прогнозам в 2030 г. от болезней сердца и инсульта умрет около 23,6 млн. человек [1].

По данным Американской кардиологической ассоциации (АНА) в США около половины всего взрослого населения страдает от заболеваний сердечно-сосудистой системы. В 2016 г. показатели смертности от этих болезней были выше (зарегистрировано 840 678 случаев), чем в предыдущие годы (836 546 случаев смерти в 2015 г.).

За последние десятилетия в Европе отмечается тенденция к снижению смертности от ИБС, но показатели заболеваемости и смертности от различных форм ИБС продолжают занимать лидирующее место [2; 3].

С кардиоваскулярной летальностью в России в последние годы связано не менее 49% всех смертей, из которых ИБС, как причина смерти определена у 28,4% умерших, а цереброваскулярные болезни (в том числе инсульт) — 14,4% [4]. Только от инфаркта миокарда в абсолютных числах за 2019 г. умерло 54 427 человек [5]. Высокие показатели смертности от ИБС отмечаются в Белоруссии, Украине, Литве, Болгарии [6].

PREVENTIVE ANTIPLATELET THERAPY OF ISCHEMIC HEART DISEASE COMPLICATIONS IN CONDITIONS OF VARIABILITY OF PLATELET RESPONSE

Salukhov V.V.¹, Gulayev N.I.², Chepel A.I.¹, Zemlyanoy A.B.*³, Dorokhina E.V.¹

¹ Military Medical Academy. S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg

² 3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk

³ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease seems to be a complex clinical and pharmacological task due to the different sensitivity of patients to treatment and the complexity of control of therapy.

The review presents literature data on platelet resistance to antiplatelet therapy and its complications. The options for modifying antiplatelet therapy, ways of overcoming resistance and increasing its effectiveness are considered.

Keywords: IHD, antiplatelet therapy cardiovascular complications, primary prevention, acetylsalicylic acid.

С этими устрашающими цифрами заболеваемости и летальности связан большой интерес к появлению новых методов диагностики, лечения и профилактики ССЗ.

Современная терапия больного ИБС требует назначения лекарственных средств, фармакологические эффекты которых сложны и разнонаправлены. Нередко такие больные в составе комплексной терапии принимают ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Назначение антиагрегантов является обязательным компонентом лечения больных с разными клиническими проявлениями атеротромбоза, и, прежде всего, ИБС. Несмотря на имеющийся огромный опыт их применения, некоторые важные аспекты остаются объектом дискуссий, в частности, вопросы оценки их эффективности и проблема лекарственного взаимодействия при комбинированном применении.

Длительная антитромбоцитарная терапия всегда является балансированием между риском тромбоза и вероятностью кровотечения [7]. Результаты крупных, клинических исследований, на которые опираются современные рекомендации по терапии антиагрегантами, основаны на результатах оценки выживаемости больных, но не учитывают непосредственные эффекты препаратов,

* e-mail: ales9@bk.ru

поскольку исследования проводились без лабораторного контроля эффективности их действия на тромбоциты [8]. У пациентов, резистентных к антитромбоцитарной терапии, отмечается более частое (в 2,5–3,5 раза) развитие инфаркта миокарда, ишемических инсультов по сравнению с пациентами, имеющими чувствительность к антиагрегантам [9]. Следовательно, изучение частоты распространения резистентности к антиагрегантным препаратам и знание факторов, влияющих на ее развитие, имеет важное клиническое значение.

При развитии ССЗ наблюдается нарушение реологических свойств крови, в основе которого лежит изменение агрегации тромбоцитов. В этой связи антитромбоцитарная терапия является патогенетически обоснованной и важной составляющей в лечении большого числа широко распространенных заболеваний (различные формы ИБС, атеросклероз, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет) и профилактики повторных осложнений, риск которых многократно возрастает после первого эпизода тромбоза.

Профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений подразделяется на первичную и вторичную. Первичная профилактика проводится лицам из группы риска, у которых клинические проявления болезни еще не наблюдаются. Вторичная профилактика нацелена на пациентов, у которых установлено наличие коронарной болезни сердца [10].

2. Резистентность к антитромбоцитарной терапии

Относительно новым нежелательным явлением, связанным с приемом антиагрегантов, является неэффективность препаратов в связи с наличием феномена лекарственной устойчивости или резистентности.

2.1. Резистентность к АСК

Частота встречаемости аспирирезистентности (АР) по данным исследований варьирует от 2% до 43%, и связано это в первую очередь с отсутствием общепринятой методики оценки указанного состояния, широкой вариабельностью и малой воспроизводимостью результатов, что предопределяет необходимость дальнейшего изучения распространенности и клинического значения резистентности к аспирину.

Резистентность к АСК определяют как «неспособность АСК защищать больного от тромботических осложнений; удлинять время кровотечения; подавлять биосинтез тромбоксана А₂ (ТХА₂); подавлять функции тромбоцитов в одном и более тестов *in vitro*» [11].

Резистентность к аспирину разделяют на лабораторную и клиническую. «Лабораторная резистентность» к антитромбоцитарным препаратам — недостаточный эффект блокирования остаточной реактивности тромбоцитов (в частности, ассоциированной с продуцируемым ТХА₂), несмотря на использование антитромбоцитарных лекарств (т. е. пациент комплаентен). Клиническая же резистентность обусловлена развитием атеротромбо-

тических событий на фоне приема АСК (здесь можно применить понятие «клинический неуспех терапии АСК») [12]. Резистентность к АСК может быть связана со следующими механизмами [13]:

- неспособностью АСК связаться со своей молекулярной мишенью;
- неспособностью ацетилировать ЦОГ-1, несмотря на достаточную концентрацию АСК в тромбоците;
- неэффективностью ацетилирования ЦОГ-1 для подавления образования тромбоксана.

В 2002 г. была предложена классификация резистентности к АСК с выделением фармакокинетического, фармакодинамического типов и «псевдорезистентности».

К первому типу (фармакокинетическому) отнесли случаи, когда АСК подавляет коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов (АТ) и биосинтез ТХА₂ только *in vitro*. При фармакодинамическом типе резистентности к АСК не происходит подавления АТ и синтеза ТХА₂ ни *in vitro*, ни *in vivo*. Термину «псевдорезистентность» соответствует понятие «тромбоксан-независимая агрегация тромбоцитов», когда при адекватном подавлении биосинтеза ТХА₂ сохраняется высокий уровень АТ [14].

Считается, что АР ассоциирована с ухудшением клинического прогноза заболевания. Так, данные исследований HOPE и CHARISMA продемонстрировали, что более высокие уровни 11-дегидро-тромбоксана В₂ в моче (метаболита ТХА₂ и потенциального биомаркера нечувствительности к АСК) соответствовали повышенному риску развития сердечно-сосудистых катастроф.

В метаанализе данных 2930 пациентов с ССЗ выявлено повышение риска развития сосудистых осложнений (ОР 2,95, 95% ДИ 3,08–4,80), смерти (ОР 5,99, 95% ДИ 2,28–15,72) и острого коронарного синдрома (ОР 4,06, 95% ДИ 2,96–5,56) у больных, являвшихся, по результатам исследований, нечувствительными к АСК [64].

Вторая проблема — АСК повышает риск кровотечения, в особенности у пожилых пациентов, развития диспептических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. Все чаще в структуре осложнений на фоне приема АСК наблюдаются скрытые и явные кровотечения, перфорации, стриктуры кишечника, обострения хронических энтероколитов. Наиболее часто в условиях реальной клинической практики решением вышеназванных проблем становится перевод пациента с АСК на другие антиагреганты, однако при этом в жертву приносится превосходство АСК по доказанности эффекта. В настоящее время доказано, что польза терапии АСК значительно превышает риск желудочно-кишечных кровотечений, что дает основание для применения АСК в ходе вторичной профилактики ССЗ.

Учитывая вышесказанное, становится понятным приоритет назначения так называемых улучшенных форм АСК, прежде всего кишечнорастворимых, а также с контролируемым высвобождением, локальных (накожных), буферных с антацидами и др. Преимущество

таких «улучшенных форм», как минимум, заключается в их лучшей переносимости, что, в свою очередь, ведет к уменьшению случаев отказа от приема препарата и повышению приверженности длительному лечению [15].

Однако ряд авторов отметили, что применение АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, также способствует образованию эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте [16].

В ситуациях, когда неэффективность терапии АСК обусловлена такими механизмами, как несоблюдение режима приема АСК, включение АСК-нечувствительных механизмов активации тромбоцитов, взаимодействие лекарственных средств, изменение фармакокинетических параметров (снижение величины биодоступности АСК), более точным термином будет являться псевдорезистентность. Она может быть преодолена повышением дозы препарата, сопровождающееся пропорциональным нарастанием риска нежелательных явлений [17].

Таким образом, профилактика повторных сосудистых событий — это длительная (часто пожизненная) терапия, требующая соблюдения баланса между её эффективностью и безопасностью.

Безопасность применения антиагрегантов напрямую сопряжена с приверженностью к терапии. По данным 2 крупных баз, включающих 63 788 и 24 910 больных, на протяжении короткого периода наблюдения регулярный прием АСК и нерегулярное применение препарата продемонстрировали одинаковый риск геморрагических осложнений. Нерегулярным считалось применение АСК, если оно продолжалось менее чем 20% времени от рекомендованного срока [18]. Соблюдение пациентом рекомендаций по медикаментозной терапии можно оценить по тесту Мориски-Грина. Считается, что больной следует назначению, если отвечает «нет» не менее чем на 3 из 4 вопросов. Также на комплаентность влияет доступность лекарственного средства и пол — данные исследования показали, что мужчины чаще, чем женщины, забывали принимать препарат [19].

Стоит отметить, что наиболее частая причина развития АР — низкая комплаентность относительно АСК. Так, было показано, что 29% пациентов после ИМ имели АР, но 57% из них принимали АСК нерегулярно. Более того, только 60% пациентов, которым была назначена АСК, принимали ее [20].

Cotter G. и соавт. [21] обнаружили, что в группе из 73 пациентов, перенесших ИМ и принимавших АСК, процент лиц с сердечно-сосудистыми катастрофами был выше среди больных с плохой приверженностью к лечению (42%) по сравнению с теми, кто принимал препарат постоянно (6%).

Таким образом, врач совместно с пациентом может повышать эффективность антиагрегантного действия АСК и клопидогрела, увеличивая приверженность пациента к терапии.

Снижение эффективности и безопасности применения антиагрегантов рядом авторов сопряжено с вари-

абельностью генетических факторов. Среди возможных генетических факторов резистентности АСК можно выделить полиморфизм ЦОГ-1 и гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa [22]. Однако генетический полиморфизм не может в полной мере объяснить характер возникновения резистентности. Так, в исследованиях под руководством T. Grosser не было выявлено ни одного человека с истинной генетически обусловленной резистентностью к АСК [23].

Основываясь на рекомендации Европейского общества (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) по реваскуляризации миокарда генетическое исследование с 2014 г. должно быть рассмотрено в ситуациях высокого риска фатальных сосудистых осложнений. В рутинной практике в настоящий момент в генетическое тестирование не рекомендовано, поскольку данных недостаточно [24].

Анализ эффективности терапии клопидогрелом, включающий 34 пациента, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 3A и тромбоцитарных рецепторов для аденозиндифосфата (АДФ), коллагена, фибриногена. Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии оценивалась фотометрическим методом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Детекция полиморфных вариантов методом полимеразной цепной реакции. Анализ показал, что на фоне терапии клопидогрелом отмечается снижение агрегации тромбоцитов, а носительство Leu33Pro GPIIb уменьшало его эффективность [25]. Исследование TRITON TIMI-38 продемонстрировало влияние полиморфизма гена CYP2C19 на двухступенчатую печеночную биоактивацию клопидогрела, угнетая действие препарата. У носителей гена CYP2C19 более часто регистрируются неблагоприятные сосудистые события [25]. При этом проведенные исследования, включающие гетерогенные популяции показали, что тестирование функции тромбоцитов с генотипированием для подбора антиагрегантной терапии недостаточно [26].

Огромное влияние на степень ингибирования тромбоцитов АСК или клопидогрелом оказывает сопутствующая патология. Например, у больных диабетом из-за изменений слизистой ЖКТ снижается биодоступность препаратов [28]. При тяжелом коронарном атеросклерозе на фоне увеличения индекса коронарного кальция (ИКК) >100 назначение АСК таким больным оказалось более эффективным, чем у больных с ИКК <100. По данным исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, было показано, что при ИКК >100 польза от назначения АСК существенно превышает риск кровотечений [27].

В плане снижения эффективности клинический интерес представляет фармакодинамическое взаимодействие АСК с ибупрофеном, снижающим его антиагрегантный эффект из-за конкурентного взаимодействия в активном центре фермента ЦОГ-1. В исследовании McDonald и соавт. было показано увеличение относительного риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов,

одновременно принимавших аспирин и ибупрофен по сравнению с группой, принимавшей только АСК [29].

Большинство ингибиторов протонной помпы (омепразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол) как и клопидогрел метаболизируются с помощью CYP2C19, что препятствует переходу клопидогрела в активный метаболит, снижая его эффективность, [30]. Результаты исследования OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study, с участием 124 пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию и омепразол в дозе 20 мг/сут., либо плацебо, показали снижение агрегационной способности тромбоцитов в группе получавших омепразол [31]. Есть данные, что блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов не влияют на фармакокинетическую активность клопидогрела [32].

Следует обратить внимание на связь развития резистентности к АСК и повышение уровня маркеров воспаления, к которым относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-10, CD40, фактор некроза опухоли (ФНО), фибриноген. Оказалось, что уровень ряда воспалительных маркеров был достоверно выше в группе резистентных к АСК больных. Такую закономерность можно объяснить тем, что высокий уровень маркеров отражает высокую активность моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток, являющихся альтернативными нетромбоцитарными источниками TXA₂ — основного индуктора агрегации. Уровень маркеров воспаления значительно выше при ОКС, чем при стабильной стенокардии. У резистентных к клопидогрелу больных уровень маркеров воспаления не отличался от чувствительных [9].

Продолжительность лечения АСК может также внести свой вклад в развитие резистентности, что было показано в исследовании Pulcinelli F.M. и соавт. [33], в котором изучалась эффективность АСК в отношении агрегации тромбоцитов у 150 пациентов. В итоге, несмотря на адекватное снижение агрегации через 2 месяца после начала лечения АСК, в более долгосрочной перспективе наблюдалось постоянное снижение чувствительности к нему.

2.2. Резистентность к клопидогрелу

Клопидогрел является пролекарством, которое требует окисления ферментами цитохрома P-450 (CYP) для образования активного метаболита. Патогенетическое определение резистентности к клопидогрелу можно сформулировать как неспособность препарата блокировать целевой рецептор P2Y₁₂ и эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов. Выявлены факторы, способные влиять на процессы метаболизма клопидогрела на всех его этапах. Поскольку клопидогрел в организме подвергается печеночному метаболизму, контролируемому цитохромом P4503A4, то на процесс метаболизма клопидогрела могут влиять препараты, ингибирующие этот цитохром. К таким препаратам относятся статины [34].

Сходное действие могут оказывать ловастатин и симвастатин. Однако существует и противоположная

точка зрения на ингибирующее влияние статинов. Так, анализируя результаты исследований CREDO и PRONTO (Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence), обнаружено, что частота ишемических осложнений не увеличивалась при одновременном лечении статинами и клопидогрелом [35].

Был выполнен метаанализ исследований, в которых оценивалась ассоциация между снижающими функцию аллелями CYP2C19*2 и результатами наблюдения леченных клопидогрелом больных [36]. Результаты исследования показали, что носители этого аллеля имели >50% повышение риска ССЗ и почти трехкратное повышение риска тромбоза стента во время лечения клопидогрелом. Генетическое тестирование позволило выявить до 30% пациентов от общего числа, которых клопидогрел недостаточно защищает от повторных ишемических событий.

Показано, что пациенты с СД имеют достоверно более высокую резистентность к клопидогрелу [37]. Кроме того, известно, что гипергликемия также снижает эффективность АТТ за счет реактивации свободных радикалов [38].

Учитывая необходимость применения двойной АТТ у пациентов после коронарной ангиопластики необходимо рассмотреть вопрос о резистентности не только отдельно к каждому препарату, а двойную резистентность.

Целью исследования RECLOSE (Low Responsiveness to Clopidogrel and Sirolimus or Paclitaxel-Eluting Stent Thrombosis) [39] было определить частоту двойной резистентности к «АСК + клопидогрелу» и оценить, влияет ли такая комбинация на риск тромбоза в стентах с лекарственным покрытием. В исследовании приняли участие 804 пациента со стабильной стенокардией и ОКС. По результатам анализа частота двойной резистентности составила 6%. Частота тромбоза стента в этой группе была значительно выше (11,1%), чем у чувствительных к клопидогрелу и АСК пациентов (2,1%; $p < 0,001$), пациентов с резистентностью только к клопидогрелу (2,2%; $p < 0,05$) или только к АСК (2,3%; $p < 0,05$). Смертность в сочетании с тромбозом стента составила 4,4% у пациентов с резистентностью к клопидогрелу, 2,3% — к АСК, и 13,3% — к обоим препаратам. Двойная резистентность была независимым предиктором тромбоза стента (отношение рисков 3,18; $p = 0,027$) и сочетания кардиальной смертности с тромбозом стента (отношение рисков 2,94; $p = 0,022$). Авторы делают вывод, что комбинированная резистентность к АСК и клопидогрелу является довольно нечастым состоянием, но определяет пациентов с очень высоким риском тромбоза стента с лекарственным покрытием и смерти.

Развитие феномена резистентности тромбоцитов к наиболее широко применяемым антиагрегантным препаратам предопределяет необходимость разработки алгоритма лабораторного мониторинга антиагрегантного ответа тромбоцитов у больных ИБС с различными

факторами риска с целью выработки модификации антикоагулянтной терапии до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

3. Модификация антитромбоцитарной терапии и пути преодоления резистентности

Единого подхода по преодолению резистентности к антиагрегантным препаратам не существует. Один из путей заключается в коррекции клинических факторов, потенциально влияющих на развитие резистентности. К ним относятся контроль за уровнем гликемии, холестеринемии, соблюдение режима приема препаратов и сведение к минимуму межлекарственного взаимодействия. Положительное воздействие на агрегацию тромбоцитов оказывают распространенные в клинической практике антиангинальные средства — нитраты, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция [40].

3.1. Преодоление резистентности к АСК

Надежда на преодоление АР была связана, в определённый период времени, с увеличением дозы препарата. Исследование CURRENT-OASIS 7 проверял тезис о большей эффективности высоких доз АСК у больных острыми коронарными синдромами (ОКС), отобранных для ранней инвазивной помощи. Все участники получали аспирин в нагрузочной дозе (НД) ≥ 300 мг в день 1, затем по 75–100 мг (группа низкодозового аспирина) или по 300–325 мг (группа высокодозового АСК) в сутки. Первичной конечной точкой исследования была комбинация смерти от сердечно-сосудистой причины, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта в течение 30 суток. Всего включено 25 086 пациентов ОКС. При анализе групп участников исследования, принимавших низкие и высокие дозы АСК, статистически значимых различий по частоте первичных и всех вторичных конечных точек не выявлено. Частота первичных исходов составила 4,2% в группе высокодозового АСК против 4,4% в группе низкодозового аспирина (ОР — 0,97; 0,86–1,09; $p = 0,61$), частота общей смертности — 2,2% и 2,5%, соответственно, (ОР — 0,87; 0,74–1,03; $p = 0,10$). У лиц, принимавших более высокие дозы АСК чаще отмечались малые кровотечения (5,0% против 4,4%, соответственно; ОР — 1,13; $p = 0,04$) и большие желудочно-кишечные кровотечения (0,4% против 0,2%; $p = 0,04$). Эффективность и безопасность не различались между высокими и низкими дозами АСК [41].

В среднем, нежелательные явления отмечаются у 5–8% пациентов, получающих АСК. Результаты метаанализа 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, посвященного анализу частоты возникновения больших кровотечений у пациентов, принимавших разные дозы АСК, обнаружили следующее: частота возникновения больших кровотечений на фоне низких (30–81 мг/сут.) доз АСК составила менее 1%, на фоне средних доз (100–200 мг/сут.) — 1,56%, на фоне высоких доз (283–1300 мг/сут.) — более 5% [42].

Таким образом, увеличение дозы аспирина до 300 мг/сут. у резистентных больных не приводило к улучшению прогноза, при этом возрастал риск малых и больших кровотечений [43].

3.2. Преодоление резистентности к клопидогрелу

В настоящее время активно изучается вопрос о возможности преодоления резистентности к клопидогрелу. Одним из возможных способов рассматривают увеличение нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела. Эффективность такой стратегии была подтверждена в исследовании CURRENT-OASIS-7 (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events — Organisation to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes 7) — удвоенная доза клопидогрела у больных с ОКС, подвергшихся ЧКВ, уменьшала частоту тромбозов стента: 1,6% по сравнению с 2,3%; ОР = 0,68; 95% ДИ 0,55–0,85; $p = 0,001$). Следует отметить короткий период применения двойной поддерживающей дозы клопидогрела — всего 7 сут. после ангиопластики [44].

Однако результаты исследования GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay — Impact on Thrombosis And Safety) не подтверждают эти результаты. Согласно GRAVITAS удвоение дозы клопидогрела у пациентов с покрытыми стентами и высокой остаточной активностью тромбоцитов не дает преимуществ в отношении кардиоваскулярных осложнений и тромбозов стентов по сравнению с приемом стандартной дозы клопидогрела 75 мг. Частота событий через 7 сут. после стентирования была сопоставима в обеих группах пациентов, принимавших клопидогрел как в высокой, так и в стандартной дозах — по 2,3%. Через 1 мес. частота событий была 1,9% и 1,6%, соответственно. Частота комбинированных конечных точек через 6 мес. наблюдения была одинакова в обеих группах (по 2,3%). Поздние тромбозы стентов отмечались у 0,5% пациентов, принимавших клопидогрел в дозе 150 мг/сут. и у 0,7% пациентов, принимавших обычную дозу клопидогрела [45].

В исследовании RECLOSE 2 ACS (Responsiveness to Clopidogrel and Stent Thrombosis 2 — Acute Coronary Syndromes) приняли участие 1789 пациентов, получивших нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела, затем поддерживающую дозу 75 мг. Пациентам с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов назначалась увеличенная доза клопидогрела (150–300 мг/сут.). Результаты показали, что 248 (14%) пациентов имели высокую остаточную реактивность тромбоцитов, которая оставалась таковой у 94 (38%) пациентов этой группы после коррекции дозы клопидогрела [46].

Интерес представляет исследование TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38), в котором было рандомизировано 13608 больных с ОКС и планирующимся ЧКВ. Больные принимали прасугрел (нагрузочная доза 60 мг и ежедневная поддерживающая доза 10 мг) или клопи-

догрел (нагрузочная доза 300 мг и ежедневная поддерживающая доза 75 мг) в течение 6–15 мес. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от сердечно-сосудистых причин, несмертельный ИМ и несмертельный инсульт. Первичная конечная точка эффективности была достигнута у 12,1% больных, получавших клопидогрел, и у 9,9% больных, принимавших прасугрел. У больных, получавших прасугрел, частота ИМ была достоверно ниже — 9,7% для клопидогрела vs 7,4% для прасугрела ($p < 0,001$). Существенно реже возникали тромбоз стента — 2,4% vs 1,1% ($p < 0,001$) и потребность в экстренной реваскуляризации — 3,7% vs 2,5% ($p < 0,001$). Однако частота клинически значимых тяжелых кровотечений на фоне лечения прасугрелом составила 2,4% против 1,1% в группе клопидогрела. Несмотря на то, что прасугрел 10 мг / сут. вызывает в 2,5 раза более сильное ингибирование тромбоцитов, чем обычный клопидогрел 75 мг/сут., с меньшим количеством пациентов, демонстрирующих широкую вариабельность ответа и/или антиагрегантную «резистентность», сосудистые преимущества за пределами острой фазы были идентичными. Принимая во внимание растущие с течением времени риски кровотечений, рака и смертности, связанные с хроническим употреблением прасугрела, к небольшим обсервационным исследованиям, на наш взгляд, следует относиться со скептицизмом как к гипотезе, ожидающей подтверждения в рандомизированных исследованиях [47].

Таким образом, появление новых препаратов с различными характеристиками должно сделать подход к назначению антиагрегантов более гибким и позволить врачу выбирать оптимальную стратегию лечения для каждого конкретного пациента.

3.3. Двойная антитромбоцитарная терапия

Проведенное в 1996 г. крупномасштабное исследование, включающее 19185 больных (CAPRIE), продемонстрировало сравнительный анализ клопидогрела в суточной дозе 75 мг с АСК в дозе 325 мг. За 36 месяцев наблюдения снижение относительного риска сосудистой смерти в группе клопидогрела составило 8,7% [48]

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), включающая АСК и второй антиагрегант с другим механизмом действия (ингибиторы P2Y-рецепторов тромбоцитов тикагрелор, прасугрел или клопидогрел), является стандартом лечения больных с ОКС, как с инвазивной стратегией ведения (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование), так и только медикаментозной. В этих случаях длительность ДАТ у пациентов с низким риском кровотечений составляет 12 месяцев после острого события, а при их высоком риске может быть сокращена до 6 месяцев [49].

Назначение двойной антиагрегантной терапии в течение 12 месяцев после эпизода ОКС является стандартом терапии, основанным на результатах исследований CURE. При этом нет клинических исследований в пользу применения прасугрела и тикагрелора при стабильной ИБС.

Исследование CURE, показало, что применение клопидогрела в дополнение к стандартной терапии, включающей АСК, при продолжительности приема клопидогрела от 1 года до 3 лет (среднее 1,9 года) значительно (на 10%, $p = 0,039$) снижало риск наступления комбинированного конечного события (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых нарушений) у больных с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q по сравнению с группой, получающей плацебо в дополнение к стандартной терапии с аспирином. Анализ дополнительного первичного комбинированного критерия (ИМ, смерть от сердечно-сосудистых нарушений или рефрактерная ишемия) выявил 14%-е снижение ОР ($p = 0,0005$) [50].

Исследование CLARITY-TIMI 28 показало, что применение клопидогрела у 3 491 пациента с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST, улучшает проходимость коронарных артерий и снижает частоту ишемических осложнений.

К 30 сут. в группе клопидогрела отмечалось достоверное (на 20%) снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, рецидива ишемии, требующей экстренной реваскуляризации по сравнению с группой плацебо: 11,6% против 14,1% ($p = 0,026$).

В исследовании COMMIT-CCS-2, включившем 45 852 пациента, получавших АСК 162 мг/сут., дополнительный прием клопидогрела 75 мг/сут. снижал относительный риск смерти, повторного ИМ и инсульта во время пребывания в стационаре на 9%: 9,3% против 10,1% ($p = 0,002$). В частности, риск смерти и повторного ИМ снижался на 7% и 13%, соответственно, а риск инсульта на 14% (последнее статистически недостоверно). При этом клопидогрел не увеличивал частоту «больших» кровотечений и геморрагических инсультов.

У больных с ОКС без подъема сегмента ST при отсутствии противопоказаний рекомендуется использование нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг однократно, затем 75 мг/сут. на протяжении 9–12 месяцев в дополнение к АСК.

Таким образом, применение клопидогрела совместно с АСК, целесообразно всем больным с ОКС при отсутствии противопоказаний.

Преодоление резистентности сопряжено с изменением дозировки антиагрегантных препаратов, однако риски гипокоагуляционных осложнений требуют осторожности и надежного лабораторного мониторинга.

3.4. Повышение эффективности антитромбоцитарной терапии (сочетание АСК и ривароксабана)

Европейская комиссия и FDA рекомендовали в 2018 г. применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раз в сутки в комбинации с АСК у пациентов со стабильной ИБС и/или клинически значимым атеросклерозом периферических артерий, характеризующихся высоким риском ишемических осложнений. Основанием для этого послужили данные исследования III фазы COMPASS.

Исследование COMPASS проведено с участием 27 395 больных (средний возраст 68 лет, 22% женщины) со стабильными атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями с средним периодом наблюдения 23 месяца — применение антитромботической терапии АСК (100 мг/сут.) плюс прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан (2,5 мг 2 р/сут.). Такая комбинированная терапия приводила к снижению кардиоваскулярных осложнений, но при этом в группе лечения ривароксабаном плюс АСК комбинированная первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инсульт или ИМ) регистрировалась реже (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$), но большие кровотечения чаще (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,001$) [54].

В настоящее время сочетание АСК и второго анти тромботического препарата, например, ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сут., рекомендовано пациентам с многососудистой ИБС, у которых есть хотя бы один из следующих факторов риска: заболевание периферических артерий (ЗПА), рецидивирующий инфаркт миокарда, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, или хроническая болезнь почек (ХБП).

У пациентов со стабильной ИБС добавление ривароксабана к АСК снижает частоту сердечно-сосудистых событий, но увеличивает риск крупных кровотечений, классифицируемых Международным обществом по тромбозу и гемостазу (288 из 9152 [3,1%] против 170 из 9,126 [1,9%]), (ОР: 1,70; 95% ДИ: 1,40–2,05; $p < 0,001$). Большое кровотечение (206 из 9152 [2,3%] против 116 из 9,126 [1,3%]), (ОР 1,78; 95% ДИ: 1,41–2,23; $p < 0,0001$) и незначительное кровотечение (838 из 9152 [9,2%] против 503 из 9,126 [5,5%]), (ОР: 1,70; 95% ДИ от 1,52 до 1,90; $p < 0,0001$); комбинация также увеличивала потребность в переливании эритроцитов (87 из 9152 [1,0%] против 44 из 9,126 [0,5%]) (отношение рисков 1,97; 95% доверительный интервал 1,37–2,83, $p = 0,0002$). Желудочно-кишечный тракт был наиболее частым местом увеличения крупных кровотечений, а увеличение кровотечений было преимущественно в первый год после рандомизации. Исследователи сообщили, что примерно три четверти эпизодов серьезных кровотечений были легкой или умеренной интенсивности. Таким образом, комбинация ривароксабана и АСК по сравнению с одной АСК увеличивала количество кровотечений, в основном из желудочно-кишечного тракта. Вместе с этим, чаще всего кровотечения были легкой или умеренной интенсивности и купировались с помощью традиционной гемостатической терапии. При этом следует отметить, что значительного увеличения внутричерепного кровотечения или кровотечения из других критических органов не отмечалось. Также были отмечены значительные преимущества в пользу комбинации ривароксабана с АСК — смертность снизилась на 23%. Таким образом, добавление ривароксабана к АСК может существенно снизить смертность от ИБС.

Результаты фармакоэкономического исследования продемонстрировали преимущество комбинированной

терапии ривароксабаном + АСК в сравнении с монотерапией АСК при расчете экономических последствий и клинических исходов у пациентов с хронической ИБС и/или ЗПА у симулируемой когорты пациентов (100 тыс. чел.). При рассмотрении эффекта от внедрения нового подхода в рамках всей российской популяции пациентов, страдающих ИБС (7 577 606 чел.), количество предотвращенных случаев смерти от ССЗ может сократиться на 36,08 тыс. случаев, инсульта — на 49,19 тыс. случаев, ИМ — на 22,84 тыс. случаев, ампутаций — на 36,24 тыс. случаев. Следовательно, при условии сокращения медицинских затрат на лечение осложнений ИБС и ЗПА, а также сокращения числа нетрудоспособных пациентов, комбинированная терапия ривароксабаном и АСК могла бы снизить экономическое бремя ИБС и ЗПА для государства в целом на 77,72 млрд. руб.

Заключение

Таким образом, антиагрегантная терапия у больных ИБС представляется сложной клинико-фармакологической задачей из-за различной чувствительности больных к лечению и сложности контроля терапии.

В настоящее время с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ИБС и ЗПА рекомендуется назначение АСК в низких дозах. В случае непереносимости АСК может быть назначен клопидогрел. При этом постоянный прием двойной антитромбоцитарной терапии (АСК в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором) при хронической ИБС не рекомендуется в связи с высоким риском кровотечений. Тем не менее, несмотря на предпринимаемые меры, риск развития сердечно-сосудистых осложнений продолжает оставаться высоким.

АСК остается единственным из антитромботических препаратов, который в настоящее время используется в целях первичной профилактики ССЗ. Если положительная роль АСК при вторичной профилактике сосудистых событий очевидна, то его назначение при первичной профилактике пациентам с более низким риском сосудистых осложнений требует соотнесения пользы и риска от проведения подобной терапии. Применение АСК может сопровождаться развитием осложнений, что также должно учитываться врачами.

Резистентность к АСК и другим антитромбоцитарным препаратам является клинически значимым феноменом. Единые стратегии диагностики и преодоления резистентности на сегодня не разработаны, поэтому практическому врачу приходится полагаться лишь на собственные знания факторов риска и этиологии аспиринорезистентности.

Раскрытие молекулярных основ феномена резистентности к АСК, клопидогрелу является первым шагом на пути к индивидуализированной антитромбоцитарной терапии.

Повышение эффективности профилактики сердечно-сосудистых событий, у пациентов со стабильными прояв-

лениями сердечно-сосудистой патологии (ИБС) получило развитие за счет совместного приема ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг. В результате модификации антитромбоцитарной терапии достигнуто снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда (на 24%), повышением суммарной клинической эффективности (на 20%).

Существует насущная необходимость стандартизации методов исследования функции тромбоцитов, без которой невозможен адекватный контроль за антиагрегантной терапией. Методика определения функции тромбоцитов должна быть точной и воспроизводимой, нетрудоемкой и экономичной.

С большой долей уверенности можно сказать, что в XXI веке адекватное лечение состояний, находящихся сейчас за пределами возможностей антитромбоцитарной терапии будет разработано. С одной стороны, эффективными в этом поле могут оказаться препараты нового поколения. С другой стороны, успеху будет способствовать совершенствование профессионализма кардиологов, которые решают сложные задачи подбора индивидуальной схемы лечения и тонкой дифференцировки между состоянием резистентности к одному из препаратов и недостаточностью подобранной терапии в целом, на основе достоверной лабораторной оценки всего коагуляционного каскада.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]: офиц. сайт / ВОЗ. Режим доступа: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/ [World Health Organization [Electronic resource]: official website / WHO. Access mode: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/ (In Russ).]
2. Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2015 Jan 27; 131(4): 29–322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
3. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10; 385(9963): 117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
4. Росстат. [Электронный ресурс]: официальный сайт / Росстат. Режим доступа: <https://rosinfostat.ru/> [Rosstat. [Electronic resource]: official site / Rosstat. Access mode: <https://rosinfostat.ru/> (In Russ).]
5. Росстат. [Электронный ресурс]: официальный сайт / Росстат. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/> на 22.06.2019 [Rosstat. [Electronic resource]: official site / Rosstat. Access mode: <https://rosstat.gov.ru/> on 22.06.2019. (In Russ).]
6. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013. *Lancet*. 2015 Jan 10; 385(9963): 117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
7. Grines CL, Bonow RO, Casey DJR, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *J Am Dent Assoc*. 2007 May; 138(5): 652–5. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0237.
8. Vila P, Zafar M, Badimon J. Platelet reactivity and nonresponse to dual antiplatelet therapy. *Platelets*. 2009 Dec; 20(8): 531–8. doi: 10.3109/09537100903261379.
9. Сулимов В. А., Мороз Е. В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ИБС // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — №11(6). — С. 71–77. [Sulimov VA, Moroz EV. Resistance to antiplatelet drugs in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012; 11(6): 71–77. (In Russ).]
10. World Health Report 2007. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization, 2007; 35.
11. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost*. 2003 Aug; 1(8): 1710–3. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00284.x.
12. Танашян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2016. — №10. — С.41–46. [Tanashyan MM, Domashenko MA, Raskurazhev AA. Aspirin resistance: clinical and molecular genetic assessment methods. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016; (10): 41–46. (In Russ).]
13. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al. Aspirin Resistance: Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost*. 2005 Jun; 3(6): 1309–11. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01351.x.
14. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. Towards definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets*. 2002 Feb; 13(1): 37–40. doi: 10.1080/09537100120104890.
15. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как лекарственное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительнее с позиций доказательной медицины? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2010. — Т.2. — С.61–68. [Averkov OV. Acetylsalicylic acid as a drug: which drug forms are preferable from the standpoint of evidence-based medicine? *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010; (2): 61–68. (In Russ).]
16. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г. и соавт. Современный взгляд на позицию ацетилсалициловой кислоты в профилактике тромбозов и эмболий // *Российский кардиологический журнал*. — 2004. — №3 (47). — С.89–95. [Martynov AI, Gorokhovskaya GN, Avetyan NG, et al. Modern view of the position of acetylsalicylic acid in the prevention of thrombosis and embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2004; 3(47): 89–95. (In Russ).]
17. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Клинико-фармакологическое обоснование вариабельности антиагрегантного ответа при использовании разных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты // *Consilium Medicum*. — 2017. — №19(10). — С. 105–112. [Zyryanov SK, Butranova OI. Clinical and pharmacological substantiation of the variability of the antiplatelet response when using different dosage forms of acetylsalicylic acid. *Consilium Medicum*. 2017; 19(10): 105–112. (In Russ).]
18. I-Chen Wu, Hui-Min Hsieh, Ming-Tsang Wu. A short-term risk–benefit analysis of occasional and regular use of low-dose aspirin in primary prevention of vascular diseases. *BMJ Open*. 2015 Jan 9; 5(1): 006694. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006694.
19. Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2016. — №3. — С.55–65. [Machilskaya OV. Factors determining adherence to the treatment of patients with arterial hypertension. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2016; (3): 55–65. (In Russ).]
20. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2009. — Т.8(7). — С.1–6. [Rafalsky VV, Kricova AV, Baglikov AN. Features of the clinical pharmacology of acetylsalicylic acid as an antithrombotic drug. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009; 8(7): 1–6. (In Russ).]
21. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J*. 2004 Feb; 147(2): 293–300. doi:10.1016/j.ahj.2003.07.011.
22. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Feb; 24(2): 246–55. doi: 10.1161/01.ATV.0000104005.92603.f2.
23. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013 Jan 22; 127(3): 377–85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
24. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014 Oct 1; 35(37): 2541–619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.

25. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы // Российский кардиологический журнал. — 2015. — №10. — С. 92–98. [Mirzaev KB, Sychev DA, Andreev DA. Genetic bases of resistance to clopidogrel: current state of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2015; (10): 92–98. (In Russ).]
26. Dahabreh IJ, Moorthy D, Lamont JL, et al Testing of CYP2C19 Variants and P2Y12 Reactivity for Guiding Antiplatelet Treatment. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Sep. Report No.: 13-EHC117-EF.
27. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 May; 7(3): 453–60. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690.
28. Мишушкина Л.О. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и антитромбоцитарная терапия // Медицинский совет. — 2017. — №7. — С. 89–93. [Minushkina LO. Primary prevention of cardiovascular diseases and antiplatelet therapy. Medical Council. 2017; (7): 89–93. (In Russ).]
29. MacDonald TM., Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003 Feb 15; 361(9357): 573–4. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12509-3.
30. Марцевич С.Ю., Суворов А.Ю. Совместное использование клопидогрела и ингибиторов протонной помпы // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2014. — №10(6). — С. 665–671. [Martsevich SYu, Suvorov AYu. Combined use of clopidogrel and proton pump inhibitors. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10(6): 665–671. (In Russ).]
31. Gilard M, Arnaud V, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 22; 51(3): 256–60. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.064.
32. Yano H, Tsukahara K, Morita S, et al. Influence of omeprazole and famotidine on the antiplatelet effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes. *Circ J*. 2012; 76(11): 2673–80. doi: 10.1253/circj.12-0511.
33. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, et al. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 17; 43(6): 979–84. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.062.
34. Law WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003 Jan 7; 107(1): 32–7. doi: 10.1161/01.cir.0000047060.60595.cc.
35. Serebrunay VL, Gurbel PA, Alexander JH, et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2001 Nov; 159(1): 239–41. doi: 10.1016/S0021-9150(01)00606-2.
36. Mega JL, Simon T, Anderson J, et al. CYP2C19*2 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: Meta-Analysis. *Circulation*. 2009; 120: 598–9.
37. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart Inst J*. 2008; 35(3): 313–20.
38. Csiszar A, Stef G, Pacher P, et al. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. May–Jun 2002; 66(5–6): 557–8. doi: 10.1054/plef.2002.0399.
39. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 26; 52(9): 734–9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.032.
40. Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ, et al. Different effect of calcium antagonists, nitrates, and beta-blocker on platelet function. Possible importance for the treatment of unstable angina. *Circulation*. 1997 Jan 7; 95(1): 125–32. doi: 10.1161/01.cir.95.1.125.
41. CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2; 363(10): 930–42. doi: 10.1056/NEJMoa0909475.
42. Pearson TA, Blair SN, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation*. 2002 Jul 16; 106(3): 388–91. doi: 10.1161/01.cir.0000020190.45892.75.
43. Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М. и др. Резистентность к аспирину // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — №9(6). — С. 40–46. [Frolova NS, Shakhnovich RM, Kaznacheeva EM, et al. Resistance to aspirin. Cardiovascular therapy and prevention. 2010; 9(6): 40–46. (In Russ).]
44. Shamir R Mehta, Jean-Pierre Bassand, Susan Chrolavicius, Rafael Diaz CURRENT-OASIS 7. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2; 363(10): 930–42. doi: 10.1056/NEJMoa0909475.
45. Matthew J Price, Peter B Berger. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011 Mar 16; 305(11): 1097–105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
46. Valenti R, Marcucci R, Capodanno D. Residual platelet reactivity to predict long-term clinical outcomes after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndromes (RECLOSE 2-ACS) study. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Jul; 40(1): 76–82. doi: 10.1007/s11239-014-1159-1.
47. Udell JA, Braunwald E, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Jun; 7(6): 604–12. doi: 10.1016/j.jcin.2014.01.160.
48. Dunn SP, Steinhubl SR, et al. Impact of proton pump inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO trials. *J Am Heart Assoc*. 2013 Jan 15; 2(1): 004564. doi: 10.1161/JAHA.112.004564.
49. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018 Jan 14; 39(3): 213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
50. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, 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. The CURE study. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16; 345(7): 494–502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.