

# Основные принципы антитромбоцитарной терапии с позиции новых рекомендаций

М.Г.Бубнова<sup>1</sup>, В.П.Михин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

✉ mbubnova@gnicpm.ru

В представленном обзоре изложены некоторые основные позиции новых европейских рекомендаций по применению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) и тройной антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца при разных подходах к ее лечению (консервативном, инвазивном и хирургическом). Обозначены позиции ацетилсалициловой кислоты как первичной основы профилактической антитромбоцитарной стратегии. Уделено внимание новой стратификации риска для расчета продолжительности ДАТ, изложены рекомендации по правильному выбору ингибиторов рецепторов к аденозиндифосфату (типа P2Y<sub>12</sub>) по переключению между пероральными ингибиторами P2Y<sub>12</sub> и по длительности ДАТ при разных формах ишемической болезни сердца. В обзоре рассматриваются вопросы приверженности терапии ацетилсалициловой кислотой и ДАТ.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, атеротромбоз, двойная антиагрегационная терапия, ингибиторы P2Y<sub>12</sub>.  
**Для цитирования:** Бубнова М.Г., Михин В.П. Основные принципы антитромбоцитарной терапии с позиции новых рекомендаций. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 26–35.

## Basic principles of antiplatelet therapy from the perspective of new recommendations

M.G.Bubnova<sup>1</sup>, V.P.Mihin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

<sup>2</sup>Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 305041, Russian Federation, Kursk, ul. Karla Marksa, d. 3

✉ mbubnova@gnicpm.ru

In the presented review, some of the main points of the new European recommendations on the use of double antiplatelet therapy (DAT) and triple antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease (CHD) with different approaches to its treatment (conservative, invasive and surgical) are outlined. The positions of acetylsalicylic acid (ASA) are designated as the primary basis of a prophylactic antiplatelet strategy. Attention is paid to a new risk stratification for the calculation of the duration of DAT, recommendations for the proper choice of receptor inhibitors for adenosine diphosphate type P2Y<sub>12</sub>, for switching between oral inhibitors of P2Y<sub>12</sub> and for the duration of DAT in different forms of CHD. The review discusses adherence to therapy with ASA and DAT.

**Key words:** acetylsalicylic acid, atherothrombosis, double antiplatelet therapy, P2Y<sub>12</sub> inhibitors.

**For citation:** Bubnova M.G., Mihin V.P. Basic principles of antiplatelet therapy from the perspective of new recommendations. Cardiosomatics. 2017; 8 (4): 26–35.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как предполагается, к 2030 г. увеличится до 23,6 млн человек в год (данные Всемирной организации здравоохранения) [1]. Изменение образа жизни и модификация факторов риска (ФР) посредством немедикаментозных методов (правильного питания, повышения физической активности, отказа от курения) и лекарственных средств (статинов, антиагрегантов, антигипертензивных препаратов) является доступной и эффективной профилактической стратегией в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ.

В конце XX в. появились доказательства, что процессы формирования, роста и разрыва атеромы тесно связаны с гиперкоагуляцией, активацией тромбоцитов (Тг) и угнетением системы фибринолиза [2]. Тромбообразование на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки есть результат одновременной активации Тг и процессов коагуляции. Именно Тг, первыми реагирующие на разрыв атероматозной бляшки и составляющие основу для формирования артериального тромба, рассматриваются в качестве ключевой мишени для направленного те-

рапевтического воздействия. Артериальный тромбоз определяет конечные точки развития атеросклероза – фатального или нефатального инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), ишемического инсульта, ишемической гангрены конечностей.

В этой связи стабилизация процессов гемостаза и его тромбоцитарного звена через рациональное применение антитромбоцитарных (антитромботических) средств – значимое направление в фармакологической профилактике первичных, а особенно повторных сердечно-сосудистых событий. В известном регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry), включавшем 67 888 пациентов из 44 стран, было установлено, что после первого перенесенного ИМ вероятность развития повторного (включая смерть) возрастает в 5–7 раз и первичного инсульта – в 3–4 раза, а после ишемического инсульта риск повторного повышается в 9 раз и первичного ИМ (включая внезапную смерть) – в 2–3 раза [3].

Широкая потребность в применении антитромбоцитарных средств в клинической практике на совре-

**Таблица 1. Классы рекомендаций и уровни доказательств**

Классы рекомендаций		Предлагаемая формулировка
I	Существуют доказательства или соглашение экспертов о том, что процедура или вмешательство полезно и эффективно, имеет преимущество	Рекомендован/показан
II	Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности процедуры или вмешательства	
IIa	Большинство доказательств/мнений экспертов свидетельствует в пользу процедуры или вмешательства	Целесообразно применять
IIб	Польза/эффективность процедуры или вмешательства менее убедительна	Можно применять
III	Существуют доказательства/мнения экспертов, что процедуры или вмешательство бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть опасны	Не рекомендуется
Уровни доказательств		
A	Наличие не менее двух рандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации	Наивысший
B	Одно рандомизированное исследование и/или метаанализы нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации	Промежуточный
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры	Низкий

менном этапе также обусловлена активным развитием малоинвазивных технологий реваскуляризации.

Мембрана T<sub>r</sub> содержит ряд рецепторов, активируемых различными лигандами. Фактически любое воздействие на рецепторный аппарат запускает каскадный процесс активации T<sub>r</sub> и образования тромба. С практической точки зрения наиболее важны рецепторы к тромбоксану A<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>), рецепторы к аденозиндифосфату (АДФ) типа P2Y<sub>12</sub> и гликопротеиновые рецепторы П<sub>b</sub>/П<sub>a</sub>, являющиеся мишенями широко используемых антитромботических препаратов [4].

**Ацетилсалициловая кислота – основа антитромбоцитарной терапии**

Ацетилсалициловая кислота (АСК), часто назначаемая в низких дозах, и сегодня наиболее известное и широко применяемое в клинической практике средство профилактики и лечения ССЗ, обусловленных атеротромбозом. Впервые в чистом виде АСК была синтезирована немецким химиком-фармакологом F.Hofmann в 1897 г. Лишь в 1967 г. H.Weiss и L.Aledort установили, что АСК в дозе 100 мг/сут ингибирует агрегацию T<sub>r</sub> [5]. Понимание механизма антитромбоцитарного действия АСК стало возможным после высказанного английским фармакологом J.Vane в 1971 г. предположения о том, что АСК угнетает синтез простагландинов (ПГ) [6]. В том же году J.Smith и A.Willis описали механизм действия АСК, связанный с ингибированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) T<sub>r</sub> [7].

В дальнейшем биохимические аспекты действия АСК были уточнены, и по современным представлениям ацетилирование ЦОГ-1 вызывает блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента. Следствием необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием АСК является уменьшение образования из арахидоновой кислоты предшественников ТХА<sub>2</sub> – циклических эндоперексидов ПГГ<sub>2</sub> и ПГН<sub>2</sub>. ТХА<sub>2</sub> – один из основных индукторов агрегации T<sub>r</sub> и мощный вазоконстриктор, высвобождающийся при их активации. Блокада синтеза ТХА<sub>2</sub> под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни T<sub>r</sub> (в течение 7–10 дней) [8].

Последние несколько лет обсуждаются и другие механизмы действия АСК, обнаруженные в экспериментальных и клинических исследованиях. Блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, АСК нарушает процесс превращения последнего в фибрин и таким образом препятствует образованию тромба. При действии АСК нити фиб-

рина утолщаются, а точнее «разрыхляются», что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их растворение. АСК подавляет экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, и активность провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1β), а также нормализует уровень С-реактивного белка [9]. Это имеет большое значение, так как процессы асептического воспаления повышают риск разрыва атеросклеротических бляшек и стимулируют процессы тромбообразования.

Стабильность атеросклеротической бляшки может увеличиваться и вследствие антиоксидантного действия АСК, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления – свободных ОН-радикалов [10]. В эксперименте установлено ингибирующее влияние АСК на пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, что может тормозить формирование атеросклеротической бляшки. АСК может регулировать (повышать) в клетках эндотелия экспрессию и активность синтазы оксида азота, через которые реализуются ее эндотелийпротективное и антиоксидантное действия. АСК стимулирует и/или подавляет активность разных митогенактивированных протеинкиназ. Многие полезные эффекты АСК не зависят от ее антиагрегационного действия. Это отличает АСК от других антиагрегантов и делает препарат уникальным в области профилактики ССЗ.

АСК – идеальный антитромбоцитарный препарат для широкого круга пациентов при вторичной профилактике после ОКС с подъемом ST (ОКСпST) и без подъема ST (ОКСбпST), чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ), при стабильной ишемической болезни сердца – ИБС (доказанность: класс I, уровень A); табл. 1. АСК на сегодняшний день – основа профилактики повторного инсульта у пациентов с ишемическим некардиоэмболическим инсультом (доказанность: класс I, уровень A) [11].

АСК (в обычной форме) рекомендуется назначать как можно быстро в нагрузочной дозе – НД (150–300 мг) всем пациентам с ОКСпST при первичной ЧКВ или без реперфузионной терапии при отсутствии противопоказаний (доказанность: класс I, уровень B), как и пациентам с ОКСбпST (доказанность: класс I, уровень A) [12, 13]. В последующем пациента с любой формой ОКС необходимо перевести на поддерживающую дозу (ПД) АСК (75–100 мг) и рекомендовать ее прием в течение жизни. При невозможности десенсибилизации или непереносимости АСК из-за

другой причины неаллергического характера в качестве альтернативы во вторичной профилактике рекомендуется использование клопидогрела в дозе 75 мг/сут (*доказанность: класс I, уровень B*).

Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных убедительно доказало, что назначение АСК (160 мг) в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость больных уже через 1 мес, сохранив на 100 пролеченных пациентов моложе 60 лет 2,5 жизни и старше 60 лет – 8 жизней, а также снижало относительный риск (ОР) развития нефатального ИМ (на 49%) и нефатального инсульта (на 46%) [14]. Данные метаанализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration – АТС), включившего более 50 исследований у 100 тыс. больных, показали на терапии АСК снижение уровня сердечно-сосудистой смерти (ССС) на 15% и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – на 30% [15]. Другой метаанализ той же группы экспертов (АТС) с включением 212 тыс. пациентов высокого риска ССО из 287 исследований продемонстрировал на фоне длительного приема АСК (75–325 мг/сут) снижение суммарной частоты ИМ, инсульта и ССС на 23% [16].

Подтверждено, что применение АСК в пределах 5–7 дней до выполнения КШ снижает операционную и 30-дневную смертность, включая церебральные события, поздний ИМ и повторную реваскуляризацию миокарда без достоверного увеличения кровотечения и потребности в трансфузии [17, 18]. При планируемых хирургических вмешательствах, в том числе внесердечных и полостных операциях, отменять прием АСК больным нецелесообразно.

При принятии решения об отмене АСК из-за опасения геморрагических осложнений ее прием должен быть возобновлен не позднее 24 ч после окончания операции [19]. Прекращение приема АСК за 3–5 дней до операции КШ можно рассматривать у пациентов с очень высоким риском кровотечения или у пациентов, требующих гемотрансфузии [20].

Состояние шунтов в раннем послеоперационном периоде – один из важных факторов, определяющих исходы КШ. Доказано, что от 3 до 12% венозных шунтов окклюдированы в течение 1-го месяца после КШ и в 9% случаев это сопряжено с летальным исходом [21]. В течение 1 года скорость окклюзии шунтов составляет от 5 до 26% [22]. Ранние тромбозы шунтов вероятнее всего обусловлены тромботическими механизмами вследствие повреждения эндотелия в результате забора аутоветны и ее растяжения, что ведет к локальной активации Т<sub>г</sub>, факторов свертывания и тромбообразованию [23].

При отмене АСК в период операции ее прием необходимо возобновить (по рекомендации экспертов Американской ассоциации кардиологов – АНА – в дозах от 100 до 325 мг/сут) в первые 6 ч после КШ и продолжать неопределенно долго (*доказанность: класс I, уровень A*) [24]. Эксперты АНА подчеркивают, что назначение высокой дозы АСК (325 мг) после КШ должно быть рассмотрено только в случае моноантиагрегационной терапии для вероятной профилактики аспиринорезистентности (*доказанность: класс IIa, уровень A*). В Консенсусе рабочих групп Европейского общества кардиологов (ESC) по управлению антитромбоцитарной терапией у пациентов, подвергнутых КШ, также подчеркнута целесообразность возобновления приема АСК в первые 24 ч, а лучше в первые 6 ч после КШ в дозах 75–160 мг/сут [20].

Относительно назначаемых доз антиагреганта: в ряде исследований высокие дозы АСК (300–325 мг/сут) не показали лучшую эффективность в профилактике окклюзии аутовенозных шунтов и ССО, чем низкие дозы АСК (75–160 мг/сут). В то же время результаты метаанализов указывают на некоторое превосходство высоких доз АСК по профилактической эффективности [20, 25].

Снижение частоты окклюзий аутовенозных шунтов и серьезных ССО после КШ чрезвычайно важно для пациента. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали лучшую профилактическую эффективность АСК при раннем (в первые 48 ч) назначении в послеоперационном периоде против назначения этого препарата в более поздние сроки: госпитальная смертность снижалась на 68% ( $p < 0,001$ ), развитие периоперационных ИМ – на 48% ( $p < 0,001$ ), инсультов – на 50% ( $p = 0,01$ ), ишемических некрозов кишечника – на 62% ( $p = 0,01$ ) и почечной недостаточности – на 74% ( $p < 0,001$ ) [26]. Раннее назначение АСК у оперированных пациентов не повышало риск гастроинтестинальных и прочих кровотечений, напротив, как это ни парадоксально, их частота оказалась существенно ниже, чем у больных, не получавших АСК в первые 48 ч после КШ (1,1% против 2,0%;  $p = 0,01$ ). В РКИ были продемонстрированы преимущества назначения АСК через 1, 7 и 24 ч после операции [27]; при назначении препарата в сроки более 48 ч после КШ ее послеоперационная польза нивелировалась [28].

Назначение АСК в первичной профилактике активно обсуждается, и основная дискуссия касается баланса пользы и риска. Постоянный прием АСК лицами с низким или средним риском ССО может привести к меньшей профилактической пользе, но к большей частоте кровотечений. В то же время назначение АСК в первичной профилактике лицам высокого риска ССО (10-летний риск выше 10%) считается оправданным. Новые рекомендации указывают на целесообразность применения АСК с целью первичной профилактики инсульта у больных с хронической почечной недостаточностью при скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

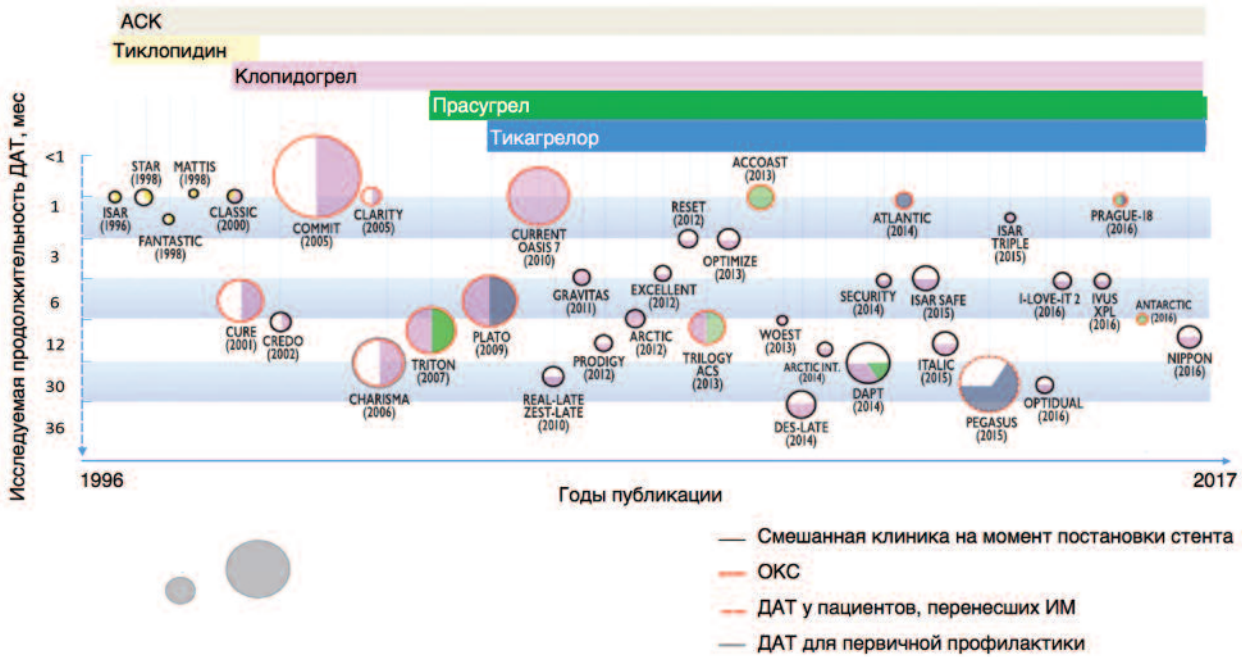
Ежедневное применение АСК именно в низких дозах (75–100 мг) лежит в основе большинства современных стратегий антитромботической терапии, включая стратегию двойной антитромбоцитарной терапии – ДАТ (АСК + блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов к АДФ) и тройной антитромботической терапии (АСК + блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов к АДФ + оральные антикоагулянты).

### Формы АСК

Наиболее распространенной в мире лекарственной формой АСК, назначаемой в низких профилактических дозах, является кишечнорастворимая таблетка – 80,6% в структуре препаратов АСК, зарегистрированных на мировом фармацевтическом рынке [29]. Препараты АСК в основном (84,4%) представлены в виде монопрепаратов, чаще содержащих АСК в дозе 100 мг. Содержание 81 мг АСК в препарате широко распространено только в Северной Америке, где используется неметрическая система измерений [29].

Препараты «АСК + нерастворимый антацид» имеют крайне ограниченное применение на мировом рынке (1,6% от числа всех зарегистрированных на рынке препаратов) и в большинстве стран зарегистрированы как монопрепараты АСК, не имеющие никаких фармакологических преимуществ перед «обычной»

Рис. 1. История развития ДАТ у пациентов с ИБС.



Примечание. Диаметр окружности означает размер выборки. Цвет периметра окружности означает тип исследуемых пациентов. Цвета в пределах каждого круга обозначают исследуемый антитромбоцитарный препарат; одновременные исследования, сравнивающие схожую продолжительность двух различных антитромбоцитарных тактик, обозначены вертикальной линией, а исследования с разной продолжительностью лечения – горизонтальной; исследования, изучающие различные стратегии или схемы лечения, а не длительность или тип (например, предварительная обработка в ACCOAST, индивидуальная терапия в GRAVITAS, двойная доза клопидогрела в CURRENT OASIS 7 и т.д.), представлены одним цветом, указывающим ингибитор P2Y<sub>12</sub>, который испытывался сверх терапии АСК.

формой АСК [30]. Комбинированный препарат «АСК + нерастворимый антацид (магния гидроксид)» преимущественно используется в России и некоторых странах СНГ (его доля от числа всех зарегистрированных форм АСК составляет в России 15,4%, Армении – 16,7% и на Украине – 6,9%) [29]. В этих странах низкие дозы магния гидроксида (15–30 мг) заявлены в инструкциях в качестве действующего вещества, хотя в инструкциях к аналогичным препаратам того же производителя в Дании, Белоруссии, Казахстане, странах Прибалтики магния гидроксид фигурирует как фармакологически неактивное вещество. Включение низких доз антацидов в состав препаратов АСК с фармакологической точки не обосновано, поскольку они не влияют на кислотность желудочного содержимого.

Хорошо известно, что наиболее частой причиной прекращения приема АСК является индуцированная препаратом гастропатия вследствие раздражения слизистой оболочки желудка при непосредственном контакте с АСК. Это проявляется разными симптомами: ощущением дискомфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т.п. Сравнение профиля безопасности разных форм АСК в одном из метаанализов показало, что ОР развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) был наименьшим при приеме кишечнорастворимой формы АСК – 2,4 (95% доверительный интервал – ДИ 1,9–2,9) против приема «обычной» таблетки АСК – 2,6 (95% ДИ 2,3–2,9) и комбинации «АСК + антациды» – 5,3 (95% ДИ 3,0–9,2) [31]. Применение таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, значительно улучшает субъективную переносимость препарата, потому что их содержимое высвобождается в тонкой кишке, не повреждая, таким образом, слизистую оболочку желудка. Отмечаемое при этом замедление антитромбоцитарного эффекта не имеет существенного значения при длительном приеме АСК.

Препарат Тромбо АСС (Lannacher, Австрия), выпускаемый в удобной форме, – таблетки по 50 и 100 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, – уже давно применяется в России и хорошо зарекомендовал себя при лечении и профилактике ССЗ.

### Двойная антитромбоцитарная терапия: общие подходы

Современные клинические руководства по лечению пациентов с ОКС после инвазивных или оперативных вмешательств на сосудах сердца указывают на целесообразность добавления к терапии АСК других препаратов (тикагрелор, прасургрел или клопидогрел), подавляющих активность Тг. Такое мощное подавление активности Тг необходимо, поскольку даже после произошедшего коронарного тромбоза, ставшего причиной ОКС, угроза развития повторного тромбоза сохраняется длительное время. Данные многих наблюдательных исследований показывают, что частота накопления новых ишемических осложнений после ОКС не уменьшается в течение не только месяцев, но и лет [32]. Важно понимать, что проведение ЧКВ при ОКС не защищает пациента от новых внутрикоронарных катастроф и повторные тромбозы с одинаковой частотой возникают как в месте стентирования, так и в других участках коронарного русла [33].

По данным оценки европейской выборки, выполненной в 2015 г., примерно 1 млн 400 тыс. пациентов после ЧКВ и 2 млн 200 тыс. пациентов после ИМ ежегодно нуждаются в назначении ДАТ [34]. Прошел 21 год с момента публикации результатов первого РКИ, показавшего превосходство ДАТ над антикоагулянтной терапией у пациентов, подвергнутых ЧКВ [35]. Основываясь на более чем 35 РКИ, включающих 225 тыс. пациентов, можно утверждать, что ДАТ – это наиболее изученный вариант стратегической тера-

		Шкала PRECISE-DAPT		Шкала DAPT	
Время применения		На момент коронарного стентирования		Через 12 мес после предшествующей ДАТ	
Оценка длительности ДАТ		Краткосрочная ДАТ (3–6 мес) против стандартной/длительной ДАТ (12–24 мес)		Стандартная ДАТ (12 мес) против длительной ДАТ (30 мес)	
Шкала оценки	Hb			<b>Возраст, лет</b> ≥75 65–<75 <65 Курение Сахарный диабет ИМ в настоящее время Предшествующее ЧКВ или ИМ Паклитаксел-покрытый стент Диаметр стента менее 3 мм ХСН или ФВ ЛЖ<30% Венозный графт-стент	<b>Баллы</b> -2 -1 0 +1 +1 +1 +1 +1 +1 +2
	WBC				
	Возраст				
	Клиренс креатинина				
	Предшествующее кровотечение	Нет <span style="margin-left: 150px;">Да</span>			
	Общее количество баллов				
Диапазон баллов	От 0 до 100		От -2 до 10		
Предлагаемый вариант решения	Сумма баллов 25 и более – краткосрочная ДАТ Сумма баллов менее 25 – стандартная/длительная ДАТ		Сумма баллов 2 и более – длительная ДАТ Сумма баллов менее 2 – стандартная ДАТ		
Калькулятор	www.precisedaptscore.com		www.daptstudy.org		
Примечание. Hb – гемоглобин, WBC – число лейкоцитов, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.					

пии, направленной на профилактику артериальных тромбозов (в том числе в сосудах, не связанных с постановкой стента) и в целом глобальную профилактику ССО. История развития ДАТ у пациентов с ИБС представлена на рис. 1.

В 2017 г. ESC представило рекомендации по назначению ДАТ у больных ИБС [36]. Рекомендации подчеркивают необходимость персонализированного использования ДАТ при выборе ее типа и продолжительности с целью максимальной ишемической защиты при минимальном риске развития кровотечений у конкретного пациента с ИБС. Среди **основных новых положений рекомендаций** ESC по назначению ДАТ у больных ИБС можно выделить следующие:

- тикагрелор или прасугрел рекомендуются пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний к этим препаратам;
- клопидогрел рекомендован в качестве препарата выбора пациентам с ОКС, имеющим противопоказания к тикагрелору или прасугрелу, пациентам со стабильной ИБС, подвергнутым ЧКВ, и пациентам с сопутствующей антикоагулянтной терапией;
- решение о длительности ДАТ не является окончательным и должно пересматриваться по мере проведения исходно выбранной схемы лечения;
- при появлении кровотечения во время ДАТ немедленно должны быть пересмотрены тип и продолжительность терапии;
- у больных с ОКС (ИМ) при любой стратегии лечения (консервативная терапия, ЧКВ, КШ) длительность ДАТ составляет 12 мес, но при высоком риске кровотечений прием ингибиторов P2Y<sub>12</sub> прекращается через 6 мес; при хорошей переносимости (без геморрагических осложнений) и высоком ишемическом риске прием ДАТ может быть продолжен более 12 мес;
- использование тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день предпочтительнее других ингибиторов P2Y<sub>12</sub> при продолжительности ДАТ более 12 мес после ИМ;
- у больных стабильной ИБС, подвергнутых ЧКВ, вне зависимости от типа имплантируемого стента – голлометаллический стент (ГМС) или с лекарственным

покрытием (ЛП) последнего поколения, – длительность ДАТ может варьировать от 1 до 6 мес в зависимости от риска кровотечений, но при хорошей переносимости (без геморрагических осложнений) и высоком ишемическом риске ДАТ может быть продлена от 6 мес.

### Стратификация риска для расчета продолжительности ДАТ

В рекомендациях ESC предлагается использовать шкалы, оценивающие баланс пользы и риска различной по продолжительности ДАТ (*доказанность: класс IIIb, уровень A*). Для этих целей применяется шкала DAPT, разработанная в исследовании DAPT – Dual AntiPlatelet Therapy (n=1648) и валидизированная в исследовании PROTECT (Patient-Related Outcomes With Endeavor vs. Cypher Stenting) [37]. Если по шкале DAPT пациент набирает 2 балла и более, то это свидетельствует о благоприятном соотношении польза/риск при длительной терапии ДАТ, а менее 2 баллов, напротив, говорит о преобладании риска над пользой (табл. 2).

В исследовании PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual AntiPlatelet Therapy), включавшем 14 963 пациентов с ИБС, подвергнутых ЧКВ, был предложен алгоритм оценки риска кровотечения на фоне приема ДАТ вне стационара (см. табл. 2) [38]. На высокий риск кровотечения на фоне ДАТ указывает количество набранных по шкале PRECISE-DAPT ≥25 баллов. В то же время при низком риске кровотечений по шкале PRECISE-DAPT <25 баллов прием ДАТ связан с достоверным преобладанием пользы в предвращении развития конечной комбинированной точки (ИМ, тромбоза стента, инсульта, повторных реваскуляризации миокарда). Предлагаемые шкалы DAPT и PRECISE-DAPT помогут врачам принять правильное решение о длительности ДАТ.

### Рекомендации по выбору ингибиторов P2Y<sub>12</sub>

Согласно новым рекомендациям предварительное лечение ингибиторами P2Y<sub>12</sub> в целом рекомендовано

**Таблица 3. Длительность приема ДАТ у пациентов с ИБС разных групп (согласно рекомендациям ESC, 2017)**

Группы пациентов	Длительность ДАТ (АСК + ингибиторы P2Y <sub>12</sub> )
<b>ЧКВ</b>	
ОКС без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов) после имплантации ГМС, стентов и баллонов с ЛП	12 мес, возможно более 12 мес тикагрелол – препарат выбора; АСК – в течение жизни
ОКС с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов) после имплантации ГМС, стентов и баллонов с ЛП	6 мес; АСК – в течение жизни
ОКС с имплантацией биodeградируемых стентов (scaffold)	≥ 12 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов) после имплантации ГМС, стентов и баллонов с ЛП	6 мес, возможно более 6 мес после баллона с ЛП, а также при высоком риске тромбоза до менее 30 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов) после имплантации ГМС, стентов и баллонов с ЛП	3 мес, при проблемах безопасности до 1 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия с имплантацией биodeградируемых стентов (scaffold)	≥ 12 мес; АСК – в течение жизни
<b>КШ</b>	
ОКС без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов)	12 мес, возможно более 12 мес при высоком риске ишемии, тикагрелол – препарат выбора; АСК – в течение жизни
ОКС с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов)	6 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия	Нет показаний для ДАТ; АСК – в течение жизни
<b>Консервативная терапия</b>	
ОКС без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов)	12 мес, возможно более 12 мес при высоком риске ишемии до 36 мес, тикагрелол – препарат выбора; АСК – в течение жизни
ОКС с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов)	≥ 1 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия	Нет показаний для ДАТ; АСК – в течение жизни

пациентам с известной анатомией коронарного русла (выполненной коронароангиографией), у которых принято решение о проведении ЧКВ, а также пациентам с ИМ с подъемом ST – ИМпST (*доказанность: класс I, уровень A*).

Пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний в дополнение к АСК рекомендовано назначение тикагрелора (НД 180 мг, ПД 90 мг 2 раза в день) вне зависимости от исходной стратегии лечения, включая пациентов, получавших лечение клопидогрелом, прием которого следует прекратить в случае начала терапии тикагрелором (*доказанность: класс I, уровень B*). У больных с ОКСбпST, подвергающихся ЧКВ, назначение тикагрелора (НД 180 мг, ПД 90 мг 2 раза в день), а в случае невозможности его применения – назначение клопидогрела (НД 600 мг, ежедневная – 75 мг) должны быть рассмотрены сразу после установления диагноза (*доказанность: класс IIa, уровень C*).

При ОКС с ЧКВ использование прасутрела (НД 60 мг, ежедневная – 10 мг) в дополнение к АСК рекомендовано «нативным» (ранее не принимавшим терапию ингибиторами P2Y<sub>12</sub>) пациентам с ОКСбпST или первоначальным консервативным ведением ИМпST при установленных показаниях к ЧКВ или пациентам с ИМпST, которым требуется немедленная коронарная катетеризация при низком риске жизнеугрожающих кровотечений или отсутствии других противопоказаний (*доказанность: класс I, уровень B*). Пациентам с ОКСбпST, у которых неизвестна анатомия коронарных артерий, назначение прасутрела не рекомендовано (*доказанность: класс III, уровень B*). Следует заметить, что прасутрел противопоказан пациентам, перенесшим внутривentricularное кровоизлияние, или ишемический инсульт, или транзиторную ишемическую атаку, а также не рекомендуется пациентам 75 лет и старше и с низкой массой тела (<60 кг).

Клопидогрел (НД 600 мг, ПД 75 мг) в дополнение к АСК рекомендован пациентам с ОКС и ЧКВ, которым противопоказаны тикагрелол или прасутрел, включая пациентов с предшествующим внутривentricularным кро-

вотечением (*доказанность: класс I, уровень A*). Применение клопидогрела (в НД 300 мг для пациентов 75 лет и моложе и далее в ПД 75 мг/сут, а для пациентов старше 75 лет сразу в дозе 75 мг/сут) в дополнение к АСК рекомендовано пациентам с ИМпST, которым проводилась тромболитическая терапия (*доказанность: класс I, уровень A*).

У пациентов со стабильной стенокардией можно рассмотреть возможность предварительной терапии клопидогрелом, если высока вероятность выполнения ЧКВ (*доказанность: класс IIb, уровень C*). Клопидогрел (НД 600 мг, ПД 75 мг) в дополнение к АСК рекомендован пациентам со стабильной ИБС, которым выполнено ЧКВ, включая пациентов с предшествующим внутривentricularным кровотечением или имеющих показания к оральным антикоагулянтам (*доказанность: класс I, уровень A*).

Пациентам со стабильной ИБС, перенесшим ЧКВ, в дополнение к АСК можно рассмотреть возможность назначения тикагрелора или прасутрела вместо клопидогрела, принимая во внимание риски развития ишемии (например, высокие баллы по SYNTAX, предшествующий тромбоз стента, локализация и число имплантированных стентов) или кровотечений (например, в соответствии со шкалой PRECISE-DAPT); *доказанность: класс IIb, уровень C*.

**Рекомендации по переключению между пероральными ингибиторами P2Y<sub>12</sub>**

Пациентам с ОКС, ранее получавшим клопидогрел, сразу после поступления в стационар рекомендован перевод на терапию тикагрелором с назначения НД 180 мг независимо от времени и начальной дозы клопидогрела при отсутствии противопоказаний к тикагрелору (*доказанность: класс I, уровень B*). В случае развития нежелательных эффектов/непереносимости может быть рассмотрено дополнительное переключение между ингибиторами P2Y<sub>12</sub> в соответствии с предложенными алгоритмами переключения между пероральными ингибиторами P2Y<sub>12</sub> при острых состояниях (рис. 2) и хронических (рис. 3).



по крайней мере в течение 12 мес (*доказанность: класс IIa, уровень C*).

Пациентам со стабильной ИБС при хорошей переносимости ДАТ (без геморрагических осложнений) и низким риске кровотечений, но с высоким атеротромботическим риском можно рассмотреть продолжение ДАТ свыше 6 мес, но не более 30 мес (*доказанность: класс IIIb, уровень C*).

### Рекомендации по тройной антитромботической терапии

Совместное применение ДАТ и орального антикоагулянта повышает риск кровотечений в 2–3 раза. Длительность тройной терапии должна быть ограничена 6 мес или она должна быть отменена после выписки из стационара в зависимости от ишемического и геморрагического рисков. Из группы ингибиторов P2Y<sub>12</sub> препаратом выбора в составе тройной антитромботической терапии является клопидогрел.

### Приверженность антиагрегационной терапии

По разным данным, от 10 до 20% пациентов после перенесенного ИМ прекращают прием АСК в период от 1 до 3 лет [39–41]. У пациентов с другими ССЗ отказ от приема АСК составляет до 30%, а у 50% фиксируется плохая приверженность терапии [42]. В шведское когортное исследование из шведского национального регистра в период 2005–2009 гг. были включены 601 527 пациентов старше 40 лет, принимавших низкую дозу АСК для первичной и вторичной профилактики с высокой ( $\geq 80\%$ ) годичной приверженностью терапии [43]. В среднем за 3 года наблюдения было зафиксировано 62 690 развития ССО. Пациенты, прекратившие прием АСК, имели высокую частоту развития ССО против продолжавших ее принимать (ОР 1,37; 95% ДИ 1,34–1,41), соответственно, дополнительные сердечно-сосудистые события были в течение 1 года у 1 из каждых 74 пациентов, прекративших прием АСК. Причем риск развития ССО увеличился быстро после прекращения приема АСК.

Итак, в рамках длительного наблюдения было убедительно показано, что прекращение приема низких доз АСК при отсутствии хирургических операций или кровотечений связано с более чем 30% увеличением риска развития ССО.

Важность приверженности продолжительной ДАТ хорошо была продемонстрирована в регистре PARIS (Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients), в который были включены 5018 пациентов после успешного ЧКВ (планового и после ОКС) в 15 центрах США и Европы [44]. Авторы выделили 3 вида прекращения ДАТ:

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

За 2 года наблюдения 40,8% пациентов планово прекратили ДАТ, 14,4% – прерывали ДАТ на короткое время, а 10,5% – «оборвали» ДАТ. Результаты регистра PARIS показали, что преждевременное «обрывание» ДАТ связано с достоверно большим риском развития суммы неблагоприятных событий: ССС, тромбоз стента, новый ИМ, срочная реваскуляризация миокарда (ОР 1,50, 95% ДИ 1,14–1,97;  $p=0,004$ ). «Обрывание» ДАТ, особенно в первые 7 дней после ЧКВ, уве-

личивало риск ССО в 7 раз (ОР 7,04, 95% ДИ 3,31–4,95;  $p<0,001$ ). Преждевременное «обрывание» ДАТ также было связано с достоверно более высоким риском развития нового ИМ (ОР 2,95, 95% ДИ 1,99–4,38;  $p<0,001$ ).

Итак, ясно, что преждевременное прекращение ДАТ влечет за собой высокий риск развития неблагоприятных событий и сопряжено с плохим прогнозом. Каковы же причины раннего прекращения ДАТ? Например, в регистре PARIS примерно в 1/3 случаев причиной раннего прекращения ДАТ было кровотечение. В 2/3 случаев выявлялась низкая приверженность пациентов лечению.

### Собственное исследование (первые результаты)

В ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России была выполнена работа по апробации модели однократного группового реабилитационного консультирования и анализу ее эффективности в изменении знаний пациента о болезни, динамике поведенческих ФР и уровне самоконтроля клинического состояния при годичном наблюдении за пациентами.

**Характеристика пациентов.** В исследование были включены 70 пациентов с ИБС (средний возраст  $60, \pm 11,5$  года), из них 39 мужчин (средний возраст  $60,8 \pm 12,8$  года) и 31 женщина (средний возраст  $59,2 \pm 9,8$  года). Все пациенты имели высшее или среднее образование. Артериальной гипертензией страдали 82% пациентов, курили в настоящий момент – 18%, перенесли ИМ – 34%, КШ и ЧКВ – 42%. У 20% пациентов выявлялся сахарный диабет типа 2.

**Материал и методы.** В рамках исследования проводилось анкетирование пациентов по специально разработанным опросникам. Пациенты заполняли анкеты: «Представление о болезни», «Понимание медицинских терминов», «Приверженность терапии». Однократное групповое реабилитационное консультирование проводилось в период пребывания пациента в клинике ФГБУ «НМИЦ ПМ» и включало в себя: две лекции по ФР и этиологии болезни, одну лекцию по приверженности терапии, беседу клинического психолога по формированию навыков самопомощи и преодоления переживаний (стресса), а также практическое занятие по вопросам физической активности с обучением принципам ее повышения в ежедневной жизни. Пациентам также выдавался наглядный материал по основным ФР и правильному образу жизни. Через 1 год проводился телефонный опрос пациентов с целью оценки их состояния, знания и контроля ФР, приверженности терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Excel. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения (SD).

**Результаты.** Исходно 82% пациентов знали уровень своего артериального давления: в среднем по группе систолическое –  $135,7 \pm 19,1$  мм рт. ст. и диастолическое –  $82,7 \pm 11,6$  мм рт. ст. Только 34% пациентов знали уровень своего холестерина (ХС), в целом по группе общий ХС был  $5,1 \pm 1,3$  ммоль/л и ХС липопротеидов низкой плотности –  $3,3 \pm 1,0$  ммоль/л, что существенно превышало рекомендуемые целевые уровни. Только 64% пациентов знали, что лекарства при ИБС следует принимать длительно, из данных пациентов к необходимости длительно принимать препараты положительно относились 58%, а отрицательно – 42%. Название принимаемых препаратов помнили только 68% пациентов.



За период пребывания в клинике пациентам производилась коррекция медикаментозной терапии: были назначены адекватные дозы статинов (аторвастатин в дозе 40–80 мг), антиагрегант в виде кишечнорастворимой формы АСК (Тромбо АСС) в дозе 100 мг/сут, антигипертензивные и антиишемические препараты. Через 12 мес самочувствие улучшилось у 64% пациентов, при этом регулярно соблюдали рекомендуемую диету 60% (20% делали это эпизодически), все пациенты контролировали уровни артериального давления и ХС. Число пациентов, регулярно принимающих назначенные врачом препараты, выросло до 82%, а с низкой приверженностью терапии – сократилось до 12%. Однако следует заметить, что статины и АСК (Тромбо АСС) в назначенных дозах регулярно принимали все пациенты, важно, что переносимость этих классов препаратов была хорошей.

В рамках выполненного исследования посредством специальных анкет было выявлено плохое понимание пациентами базовых медицинских терминов, которые часто используют врачи [45, 46]. Установлено, что врач и пациент разговаривают на разных языках, что является серьезным барьером в правильном отношении пациента к своей болезни и процессам, происходящим при ней. В конечном итоге это выражается в низкой приверженности лечению, самовольном назначении или отмене тех или иных лекарственных препаратов. Разработанная и апробированная новая технология однократного группового реабилитационного консультирования в определенной степени решает проблемы информированности пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и может применяться в рамках реабилитационно-профилактических программ.

## Заключение

Итак, достижение высокой приверженности приему низкой дозы АСК в отсутствие противопоказаний (хирургических операций, кровотечений) – это важнейшая современная стратегическая задача. Ключевой стратегией также является и повышение приверженности ДАТ у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (после ОКС, ИМ, ЧКВ, КШ). Необходимо сделать все возможное, чтобы прием ДАТ пациентами был продолжен рекомендуемое время. При этом врачи должны не только понимать пользу от назначения ДАТ и знать о возможных геморрагических рисках, но и уметь их правильно оценивать.

## Литература/References

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). [citado 2012 abril 10]. Disponível em: <http://www.wbo.int>.
2. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44 (2 Suppl. 1): S5–S12.
3. Blatt DL, Steg PG, Obman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–9.
4. Garg VP, Halperin JL. Novel Antiplatelet and Anticoagulant Agents in the Cardiac Care Unit. *Cardiol Clin* 2013; 31: 533–44.
5. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 1967; 2: 495–7.
6. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drug. *Nature (New Biol)* 1971; 231: 232–5.
7. Smith JH, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature (New Biol)* 1971; 231: 235–7.
8. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177–84.
9. Cleland JGF. Fspirin. In D.L.Mann. *Heart Failure* 2004, Elsevier Inc.; p. 660–9.
10. Grosser N, Schröder H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1345–8.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
12. Ibanez B, James S, Agewall S 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* 2017; 00: 1–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
13. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 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). *Eur Heart J* 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
14. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2i: 349–60.
15. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: 1 Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
16. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ* 2002; 324: 71–86.
17. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W et al. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 204–9.
18. Cao L, Young N, Liu H et al. Preoperative aspirin use and outcomes in cardiac surgery patients. *Ann Surg* 2012; 255: 399–404.
19. Бокерия ЛА, Аронов ДМ. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосомастика*. 2016; 7 (3–4): 5–71. / Bokeriya LA, Aronov D.M. et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (3–4): 5–71. [in Russian]
20. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K et al, on behalf of ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014; 35: 1510–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu158
21. Fabricius AM, Gerber W, Hanke M et al. Early angiographic control of perioperative ischemia after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 853–8.
22. Puskas JD, Williams WH, Maboney EM et al. Off-pump conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2004; 291: 1841–9.
23. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S715–S20.
24. Kulik A, Ruel M, Jneid H et al, on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia Se-

- condary prevention after coronary artery bypass graft surgery: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131 (10): 927–64. DOI: 10.1161/CIR.000000000000000182
25. Bednar F, Tencer T, Plasil P et al. Evaluation of aspirin's effect on platelet function early after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 575–80. DOI: 10.1053/jjvca.2011.12.004
  26. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–17.
  27. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 583–90.
  28. Sharma GV, Khuri SF, Josa M et al. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency. *Circulation* 1983; 68: II218–21.
  29. Рафальский В.В., Крикова А.В., Павлюченкова Н.А. Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм. Кардиоваск. профилактика и терапия. 2017; 16 (4): 68–75. / Rafal'skii V.V., Krikova A.V., Pavliuchenkova N.A. Nizkodozovyi aspirin: raznoobrazie lekarstvennykh form. *Kardiovask. profilaktika i terapiia*. 2017; 16 (4): 68–75. [in Russian]
  30. Рафальский В.В., Крикова А.В. Клиническая фармакология ацетилсалициловой кислоты и особенно лекарственных форм – ключ к эффективному и безопасному применению для профилактики тромбозов. *Мед. совет.* 2016; 5: 26–33. / Rafal'skii V.V., Krikova A.V. *Klinicheskaia farmakologiya atsetilsalitsilovoi kisloty i osobenno lekarstvennykh form – kluch k effektivnomu i bezopasnomu primeneniiu dlia profilaktiki trombozov*. *Med. sovet.* 2016; 5: 26–33. [in Russian]
  31. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 563–71.
  32. Nakatani D, Sakata Y, Suna S et al, Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACS) Investigators. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77 (2): 439–46.
  33. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al, PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364 (3): 226–35.
  34. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>
  35. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–9.
  36. 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* 2017; 0: 1–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
  37. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ et al, DAPT Study Investigators. 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: 1735–49.
  38. Costa F, van Klaveren D, James S 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: 1025–34.
  39. Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG et al. Adherence to evidence based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med* 2004; 117: 73–81. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.041
  40. Sud A, Kline-Rogers EM, Eagle KA et al. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1792–7. DOI: 10.1345/aph.1G249
  41. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006; 151: 185–91.
  42. Herlitz J, Tyth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 125–41. DOI: 10.2165/11318440-000000000-00000
  43. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017; 136: 1183–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321
  44. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61720-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61720-1)
  45. Бубнова М.Г., Холмогорова Г.Т., Худяков М.Б. и др. Как больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями понимают некоторые медицинские термины? Профилактическая мед. 2016; 2: 36–42. / Bubnova M.G., Kholmogorova G.T., Khudiakov M.B. i dr. *Kak bol'nye s serdechno-sosudistyimi zabollevaniami ponimaiut nekotorye meditsinskie terminy?* *Profilakticheskaia med.* 2016; 2: 36–42. [in Russian]
  46. Бубнова М.Г. Понимание некоторых медицинских терминов мужчинами и женщинами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проблемы женского здоровья. 2016; 3: 5–11. / Bubnova M.G. *Ponimanie nekotorykh meditsinskikh terminov muzhchinami i zhenshinami s serdechno-sosudistyimi zabollevaniami*. *Problemy zhenskogo zdorov'ia*. 2016; 3: 5–11. [in Russian]

#### Сведения об авторах

**Бубнова Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

**Михин Вадим Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО КГМУ