

АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Н.А. Грацианский

Лаборатория клинической кардиологии и Центр атеросклероза
НИИ Физико-химической медицины, г. Москва.

Острый коронарный синдром (ОКС), без подъемов сегмента ST (ОКСБПST) на ЭКГ, так же как и ОКС с подъемами ST (ОКСПST), является следствием тромбоза коронарной артерии на измененном эндотелии коронарной артерии или на разрыве находящейся в ней атеросклеротической бляшки. В патогенезе ОКСБПST важную роль играют тромботические микроэмболии в мелкие сосуды миокарда. Соответственно противотромботическая терапия, заключающаяся в применении антитромбоцитарных средств и антитромбина, является основой лечения ОКС и предупреждения повторных обострений коронарной болезни сердца. Противотромботическая терапия постоянно совершенствуется, появляются новые вмешательства. После того, как эффективность этих вмешательств демонстрируется в крупных рандомизированных испытаниях с клиническими конечными точками, они должны внедряться в широкую практику. Этой цели служат рекомендации различных кардиологических обществ, в том числе Европейского и Всероссийского.

Европейское кардиологическое общество (ЕКО) сочло, что накопившиеся новые сведения об антитромботическом лечении ОКСБПST требуют изменения его руководства по лечению ОКСБПST и в середине 2007 года выпустило соответствующее обновление [1]. Всероссийское научное общество кардиологов приняло это обновление в качестве основы для собственного документа. Его положения во многом использованы в настоящей статье.

Антитромботическая терапия в действующих рекомендациях Всероссийского Научного Общества Кардиологов по лечению ОКСБПST.

Алгоритм лечения больных ОКСБПST рекомендаций ВНОК 2003-2004 года был следующим [2]. У больного с клинической картиной, заставляющей подозревать острый коронарный синдром, при отсутствии смещений ST вверх от изоэлектрической линии должен быть начат или продолжен аспирин (в дозе 100–325 мг) и осуществлено введение гепарина — подкожно низкомолекулярного (НМГ) или внутривенно нефракционированного (НФГ). Использование НМГ, не требующее лабораторного контроля и внутривенной инфузии, предложено как метод лечения, равноценный применению НФГ, но, несомненно, более удобный. В алгоритме не было оказано предпочтения ни одному из трех доступных препаратов НМГ (дальтепарин, фраксипарин, эноксапарин). Длительность применения гепаринов была определена как 2-8 суток.

После начала терапии рекомендовано произвести оценку риска осложнений, базирующуюся на данных, как одномоментного обследования, так и наблюдения в течение 8–12 часов. Основной характеристикой риска признан уровень сердечных тропонинов (Т или I) в крови, при повышении которого должен быть диагностирован инфаркт миокарда без подъёмов сегмента ST. Связанная с этим состоянием вероятность развития крупноочагового инфаркта миокарда и смерти достаточно высока для оправдания наиболее активной терапии.

Активизация терапии при обнаружении признаков высокого риска подразумевала добавление клопидогреля – второго антитромбоцитарного агента с механизмом действия, отличным от механизма действия аспирина. Для обеспечения быстрого проявления эффекта клопидогреля предложена ударная доза (нагрузочная) 300 мг.

Алгоритм предусматривал возможность дальнейшего усиления антитромботической терапии присоединением внутривенной инфузии третьего антитромбоцитарного агента — препарата группы антагонистов гликопротеинов IIb/IIIa (эптифибатид, тирофибан). Последнее в Российских рекомендациях «опционально», что отражало отсутствие убедительных данных об эффективности этих средств в схеме лечения, не включающей чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

Сохранение или появление признаков высокого риска у больного, получающего активную антитромботическую терапию, рекомендовано рассматривать как основание для ангиографического исследования коронарных артерий с целью определения возможности выполнения и характера инвазивного лечения, в частности чрескожного коронарного вмешательства — ЧКВ. Это вмешательство связано с дополнительным риском тромбоза и, соответственно, с активизацией антитромботической терапии. У больного, получающего эноксапарин, допускалось выполнение ЧКВ без перехода на НФГ в соответствии с алгоритмом, предложенным J. Montalescot и соавт.

Вторичная профилактика — продолжение мер, направленных на стабилизацию состояния — должна включать антитромботический компонент. Антитромбоцитарный агент (аспирин) рекомендовано принимать неопределенно долго. Предусматривалось «опциональное» (из-за высокой стоимости) использование клопидогреля (75 мг/сут) в комбинации с аспирином на срок его применения в CURE (от 3 до 12 мес.).

Основания для обновления рекомендаций по антитромботическому лечению ОКСБПСТ.

Антикоагулянты. Эноксапарин.

Данные, характеризующие эффективность эноксапарина при ОКСБПСТ суммированы в ме-

таанализе J.L.Petersen и соавт. и выполненном несколько позже метаанализе Murphy и соавт. [3, 4] (рис. 1, 2). Их результаты безусловно свидетельствуют о равной эффективности эноксапарина и НФГ. А согласно расчетам J.L.Petersen и соавт., в подгруппах больных, в которых не происходило переключение с одного препарата на другой (с НФГ на эноксапарин и наоборот), и сравнивалось лечение только эноксапарином и только НФГ, первый оказался даже достоверно более эффективным в отношении случаев смерти или инфаркта

Рис. 1

Мета-анализ J.L.Petersen и соавт. (1) [4]. Сравнительные испытания эффективности НМГ (эноксапарина) и НФГ при ОКС БП СТ. Смерти или инфаркты миокарда за 30 дней. Анализ «по намерению лечить»

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

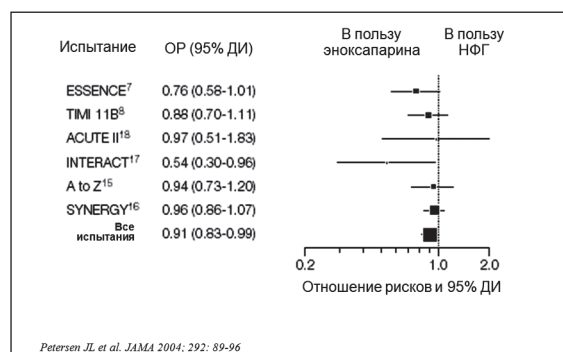


Рис. 2

Эффективность эноксапарина и нефракционированного гепарина (НФГ), результаты сравнительных испытаний. Метаанализ S.A. Murphy и соавт. [5]. Смерти и несмертельные инфаркты миокарда.

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

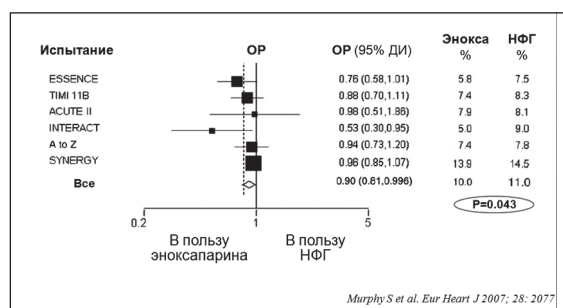
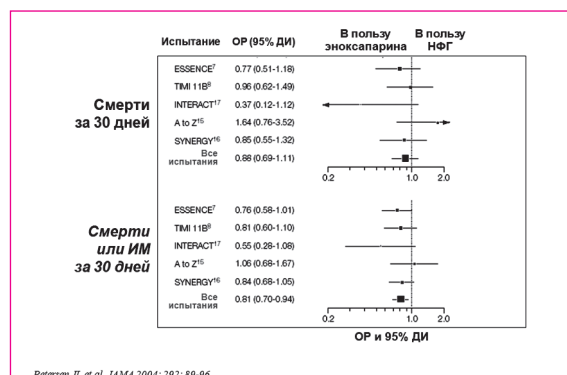


Рис. 3

Мета-анализ J.L.Pedersen и соавт. (2) [4]. Сравнительные испытания эффективности низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) и нефракционированного гепарина (НФГ) при ОКСБПСТ. Больные, не получавшие гепарин до рандомизации.

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.



Petersen JL, et al. JAMA 2004; 292: 89-96

миокарда за 30 дней (рис. 3) [4]. Однако применение эноксапарина при ОКС связано с некоторым увеличением кровотечений, и у больных ОКС БПСТ суммарный результат сравнения с НФГ (по обобщенной клинической конечной точке, включавшей смерть, ИМ или крупное кровотечение за 30 дней) оказался нейтральным [4]. Эффекты других НМГ при ОКСБПСТ бесспорно гораздо менее изучены.

OASIS 5: Фондапаринукс.

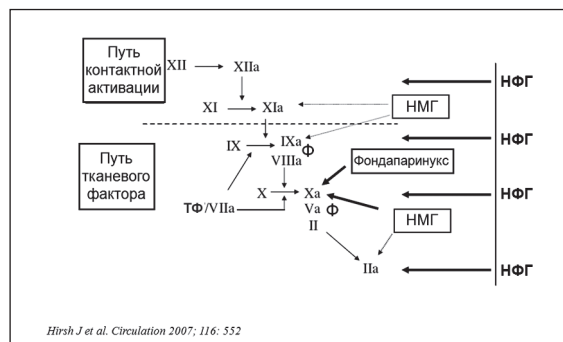
К исследованиям, результаты которых были основными стимулами для обновления рекомендаций по лечению ОКСБПСТ, прежде всего, относится сравнительное испытание эффективности и безопасности при этом синдроме эноксапарина и фондапаринукса OASIS-5 [5]. Фондапаринукс — антитромботическое средство, которое избирательно ингибирует фактор Ха, играющий центральную роль в образовании тромбина (рис. 4). Важной для практики характеристикой препарата является возможность введения 1 раз в сутки.

В испытание были включены 20078 больных с ОКС БПСТ в течение 24 час от появления симптомов. Больные были рандомизированы в две группы, в которых использовались: фондапаринукс 2,5 мг/сут или эноксапарин 1 мг/кг 2 раза/сут в сред-

Рис. 4

Образование тромбина [7]. Ингибирование путей контактного активирования и тканевого фактора нефракционированным гепарином (и отчасти НМГ) и пути тканевого фактора НМГи фондапаринуксом

ТФ — тканевой фактор. Ф — фосфолипидная поверхность



нем по 6 дней. Первичная конечная точка OASIS-5 по эффективности: смерть, инфаркт миокарда или рефрактерная ишемия к 9-му дню. Первичная конечная точка по безопасности: большие кровотечения к 9-му дню. Наблюдение продолжалось до 180 дня с момента рандомизации.

По влиянию на первичную конечную точку испытания (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, рефрактерная ишемия за 9 дней) эффективность обоих лекарств в OASIS-5 оказалась одинаковой, но применение фондапаринукса сопровождалось меньшим числом крупных кровотечений за тот же период времени (рис. 5). Несколько позже проявились клиническое преимущество фондапаринукса: в первые 30 дней в группе больных, получавших это средство, оказалось достоверно меньшим, чем в группе эноксапарина, число случаев смерти (соответственно 295 и 352, $p = 0,02$), и за 180 дней — число случаев смерти, сумма случаев смерти и инфарктов миокарда, сумма случаев смерти, инфарктов миокарда и инсультов (рис. 6) [6]. Исследователи связывают такой результат с неблагоприятными последствиями избытка кровотечений у больных, леченных эноксапарином.

Единственной клинической проблемой при применении фондапаринукса оказалось существенное относительное увеличение (относительный риск 3.59) небольшой по абсолютной величине час-

Рис. 5

OASIS-5: первичная конечная точка и крупные кровотечения за 9 дней [6].

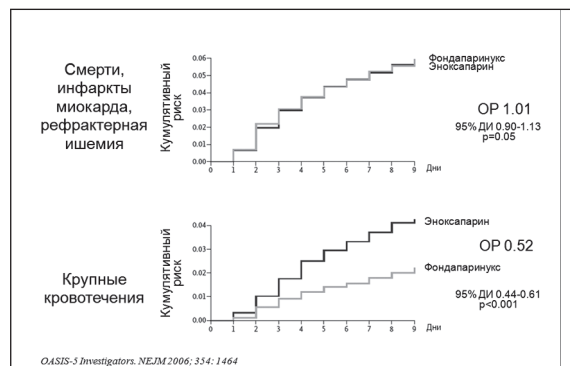
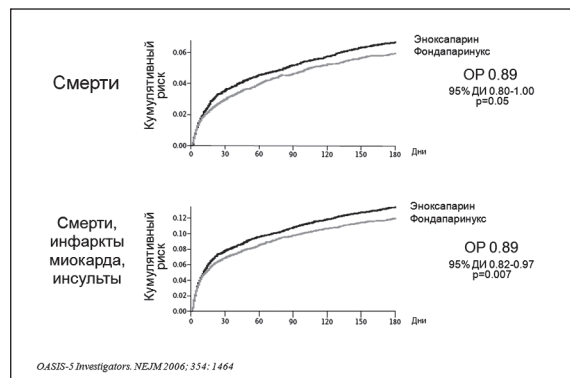


Рис. 6

OASIS-5: риск возникновения неблагоприятных событий за 180 дней [6].



тоты тромбозов катетеров при проведении ЧКВ (8 на 3104 и 29 на 3135 больных соответственно в группах эноксапарина и фондапаринукса) (табл. 1).

Возможным объяснением этого феномена является то, что НМГ эноксапарин хоть и в значительно меньшей мере, чем НФГ, влияет на контактный путь активирования свертывания крови [6]. Именно этот механизм запускается при соприкосновении катетера и крови. Фондапаринукс же на этот путь не действует (рис. 4).

На основании данных предварительного анализа в протокол испытания была внесена поправка, предусматривающая введение НФГ во время ЧКВ. После коррекции протокола и внедрения рутинного применения НФГ перед ЧКВ различие между группами по частоте тромбозов сохра-

Таблица 1

OASIS-5. События в группе подвергнутых ЧКВ в первые 8 дней [6].

СОБЫТИЕ	Эноксапарин, n=3104 (%)	Фондапаринукс n=3135 (%)	P
СМЕРТЬ. ИМ, ИН-СУЛЬТ	6.1	63	0.18
ПРОЦЕДУРЫ:			
Любое осложнение	638 (20.6)	521 (16.6)	<0.001
ПРОЦЕДУРЫ: КРУПНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, СМЕРТЬ, ИНФАРКТ МИОКАРДА, ИНСУЛЬТ ЗА 9 ДНЕЙ			
Тромбоз ангиографического катетера	8 (0.4)	29 (0.9)*	0.001

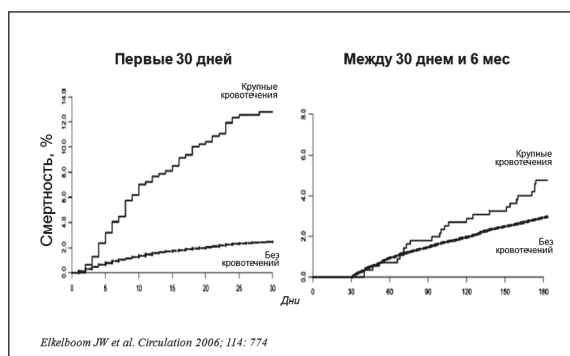
нилось (существенное относительное, но очень малое абсолютное — соответственно 0,2 % у рандомизированных к эноксапарину и 0,7 % — у рандомизированных к фондапаринуксу) [5].

Результаты OASIS-5 позволили рассматривать применение фондапаринукса как потенциально предпочтительное антитромботическое вмешательство при ОКСБПСТ, особенно в случаях, когда в ближайшее время не предполагается выполнение ЧКВ. С другой стороны, они явились стимулом к более серьёзному отношению к кровотечениям. Вероятность возникновения этого, как выяснилось в OASIS-5, прогностически неблагоприятного осложнения, при ОКСБПСТ постоянно возрастает в связи с всё большей активностью антитромботической терапии и всё более широким внедрением инвазивного лечения, которое требует агрессивного антитромботического сопровождения.

Клиническое значение кровотечений.

Роль кровотечений как фактора, повышающего риск смерти больных ОКСБПСТ, подтвердилась метаанализом данных от 34146 больных из других испытаний (OASIS-2, CURE) и регистра OASIS [7]. При интерпретации результата нужно учесть, что более половины включённых в анализ больных взяты из исследований, где повышенный

Кровотечения и прогноз у больных с ОКСБПСТ. Смертность (данные мета-анализа OASIS-2, регистра OASIS, CURE [8]).



риск кровотечений был критерием исключения. Согласно этому метаанализу смертность больных, перенесших крупное кровотечение, была большей не только в первые 30 дней, но и в последующие 5 месяцев (рис. 7) [7]. Согласно данным регистра ОКС GRACE, крупные кровотечения были связаны с увеличением риска смерти в период госпитализации на 64% ($p < 0.001$) [8].

Приведённые выше данные OASIS-5, метаанализа J.W. Eikelboom, регистра GRACE позволили C.W.Hamm и P.Bassand на конгрессе Европейского кардиологического общества 2006 г. заявить о появлении «новой концепции» лечения ОКСБПСТ, согласно которой при выборе вмешательств должна учитываться вероятность возникновения (риск) кровотечений [9].

Основания для выявления факторов риска кровотечения также дал регистр GRACE [8]. Независимыми предикторами крупных кровотечений в нем, в частности, оказались возраст (отношение рисков 1.22 на каждые 10 лет), женский пол, указания на кровотечения в прошлом («кровотечения в анамнезе»), выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), указания на почечную недостаточность в прошлом («почечная недостаточность в анамнезе»), использование ингибиторов ГП IIb/IIIa. Одним из основных факторов риска кровотечений является нарушение функции почек. Данные, полученные в OASIS-5, продемонстрировали экспоненциальный рост опасности кровотечений со снижением клиренса креатинина [5]

Рис. 7

OASIS-5. Кровотечения и исходы за 30 дней [6]

Таблица 2

Кровотечения		Есть	Нет (ни крупных, ни мелких)	P
Крупные	Смерть	13.2	2.8	<0,001
	Рейнфаркт	11,9	3.6	
	Инсульт	3.5	0.7	
Мелкие	Смерть	6.9	2.8	

Важной причиной кровотечений является превышение рекомендуемых доз антитромботических агентов (в том числе, и особенно у больных со сниженной функцией почек). Согласно регистру острых коронарных синдромов CRUSADE, непрерывно проводящемуся в США, применение антитромботических средств в неадекватных дозах довольно распространено и связано с худшими исходами лечения [10] (рис. 8, 9).

Среди других факторов, увеличивающих риск кровотечений, длительное лечение антитромботическими агентами, низкий вес тела, низкий исходный гемоглобин (см. табл. 3).

Совсем недавно появилось сообщение о создании шкалы оценки риска кровотечений в период госпитализации на основании данных регистра острых коронарных синдромов CRUSADE, непрерывно проводящегося в США [11, 12].

Рис. 8

Избыточное дозирование антитромботических средств при ОКСБПСТ.

Связь с кровотечениями. Регистр CRUSADE [18].

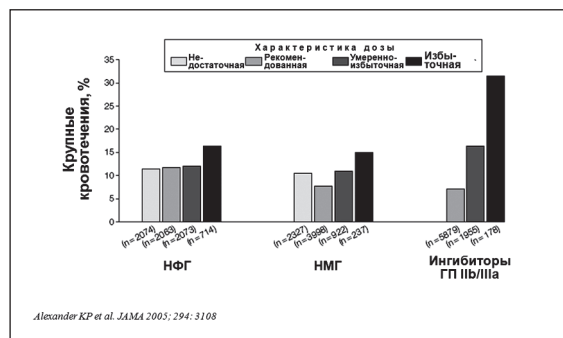
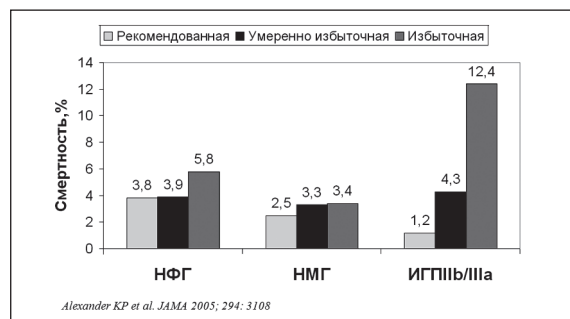


Рис. 9

Избыточное дозирование антитромбоцитарных средств и антитромбинов при ОКСБПСТ. Связь со смертностью. Регистр CRUSADE [11].

ИГП IIb/IIIa — ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa.



Факторы, независимо связанные с возникновением крупных кровотечений в период госпитализации (т.е. предикторы этих кровотечений), были выявлены при анализе данных о более чем 77000 больных ОКСБПСТ. Затем их связь с кровотечениями была проверена (и подтверждена) на другой группе из 25000 больных («валидационная когорта»). В число факторов, связанных с риском кровотечений, вошли исходный гематокрит, клиренс креатинина, частота сердечных сокращений, женский пол, признаки сердечной недостаточности, предшествующее заболевание сосудов, сахарный диабет, систолическое артериальное давление. Эти факторы были использованы для создания шкалы, в которой конкретным значениям фактора соотнесено определенное число баллов, суммирование которых дает оценку, позволяющую отнести состояние больного к одной из категорий риска кровотечения (**табл. 4**). Выделены следующие категории риска крупного кровотечения во время госпитализации: очень низкий риск (≤ 20 баллов), низкий риск (21-30 баллов), умеренный риск (31-40 баллов), высокий риск (41-50 баллов) и очень высокий риск (>50 баллов). Частота кровотечений на материале регистра CRUSADE в этих категориях была соответственно 3.1, 5.5, 8.6, 11.9, и 19.5% [11, 12].

Некоторые факторы риска кровотечений и смерти (возраст, дисфункция почек, диабет, сердечная недостаточность и др.) совпадают, делая ситуацию более сложной — высокая вероятность

Таблица 3

Многофакторная модель для крупных кровотечений у больных с ИМ БП ЗТ (Регистр (ЗРАСЕ) [9].

Переменная	ОР (с поправкой)	95% ДП	P
Зовраст (на 10-лет увеличения)	1.22	1.10-1.35	0,0002
Женский пол	1.36	1.07-1.73	0.0116
1очечная недостаточность в прошлом	1.53	1.13-2.08	0.0062
Кровотечения в прошлом	2.18	1.14-4.08	0.014
Среднее АД (на 20 мм рт. ст. снижения)	1,14	1.02-1.27	0.19
Применение диуретиков	1.91	1.46-2.49	<0 0001
Применение только НМГ	0.68	0.50-0.92	0.012
Применение НМГ и НФГ	0.72	0.52-0.98	0.035
Применение только ингибиторов ГП IIb/IIIa	1.86	1.43-2.43	<0 0001
Применение тромболитиков и ингибиторов ГП IIb/IIIa	4.19	1.68-10.4	0.002
Применение инотропных агентов в/в	1.88	1.35-2.62	0.0002
Катетеризация правых отделов сердца	2.01	1.38-2.91	0.0003

Moscucci Met al, for GRACE Investigators. Eur Heart J 2003; 24: 1815

смерти подразумевает более активное антитромботическое и инвазивное лечение, то есть именно то, с чем связано повышение вероятности возникновения кровотечений. Поэтому особое значение приобретает строгое соблюдение инструкций по применению средств и методов лечения, такая «деталь», как выбор сосудистого доступа, обеспечивающего более легкий гемостаз, а также использование антитромботических средств с наилучшей «репутацией» в отношении ассоциируемого с ними геморрагического риска. Соответственно

Таблица 4

Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE.
Номограмма для подсчета числа баллов [12].

Показатель (предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит (%)	< 31	9
	31-33.9	7
	34-36.9	3
	37-39.9	2
	≥ 40	0
Клиренс креатинина *	≤ 15	39
	>15-30	35
	>30-60	28
	>60-90	17
	>90-120	7
	>120	0
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	≤ 70	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
	111-120	10
	≥ 121	11
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	0
	Да	7
Предшествующее заболевание сосудов	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	≤ 90	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
	181-200	3
	≥ 201	5

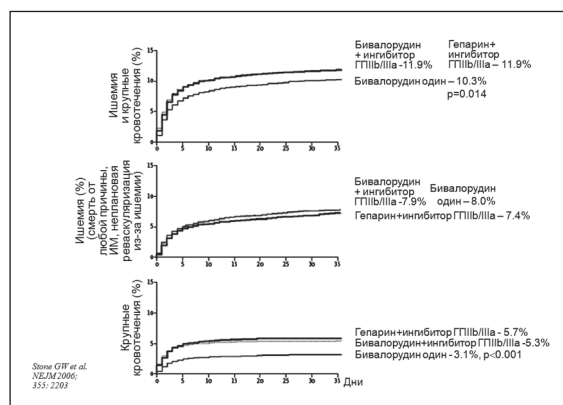
Примечание: * - Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault;

** - Предшествующие заболевание периферических артерий или инсульт

в системе здравоохранения с преимущественно неинвазивным лечением увеличивается привлекательность фондапаринукса, а в противополож-

Рис. 10

AQUITY. Результат [13].
ГПІІb/ІІІa –гликопротеины ІІb/ІІІa.



ной системе – отсутствующего в России бивалорудина.

Бивалорудин — синтетический аналог гирудина, вводимый парентерально ингибитор тромбина прямого действия. Его эффективность и безопасность у больных[ОКСБПST леченных с применением ранней инвазивной стратегии сравнена с таковыми НФГ/НМГ в сочетании с ингибиторами ГПІІb/ІІІa в испытании AQUITY [13]. В нем 13819 больных, у которых планировалось выполнение коронарной ангиографии, рандомизировали к одному из следующих трех анти тромботических режимов: (1) НФГ или эноксапарин плюс ингибитор ГПІІb/ІІІa; (2) бивалорудин плюс ингибитор ГПІІb/ІІІa; (3) один бивалорудин (с использованием ГПІІb/ІІІa при необходимости). Первичными конечными точка были составная (суммарная) ишемическая (смерть, инфаркт миокарда, или неплановая ревааскуляризация из-за ишемии), крупные кровотечения, и общий клинический исход, определенный как комбинация суммарной ишемии и крупных кровотечений. Результаты оценивали через 30 дней. Частота первичной ишемической конечной точки при всех три режимах была практически одинаковой. По крупным кровотечениям и соответственно конечной точке «суммарный клинический исход» применение только бивалорудина достоверно превзошло комбинацию НФГ плюс ингибитор ГПІІb/ІІІa (рис. 10) [13].

Анемия и переливание крови.

С вопросом о прогностической роли кровотечений связана и проблема неблагоприятного клинического значения у больных ОКСБПСТ переливания крови [14], а также анемии. Известно, что низкий исходный гемоглобин является независимым маркером риска, как ишемических событий, так и кровотечений на протяжении первых 30 дней. С одной стороны, это должно приниматься во внимание при оценке общего риска, с другой, – является основанием избегать средств и вмешательств, способствующих дальнейшему падению уровня гемоглобина (т.е. способствующих возникновению кровотечений). Однако, учитывая выявленную в последнее время связь между переливаниями крови и нежелательными исходами при ОКСБПСТ, не рекомендуется использовать трансфузии при хорошо переносимой анемии.

Антитромбоцитарное лечение. Клопидогрель – нагрузочная доза, включение в комплекс начального лечения, длительность применения.

В прошедшие после выхода предыдущих рекомендаций ЕКО годы предпринимались многочисленные попытки оптимизировать антитромботическое сопровождение ЧКВ. Относились они и к процедурам, выполняемым при ОКСБПСТ. Изучавшимися вариантами антитромботических вмешательств были более высокая нагрузочная доза клопидогреля (600 и 900 мг), применение альтернативного антитромбина — бивалорудина. Кроме того, важным представлялся ответ на вопрос о целесообразности использования ингибитора гликопротеинов IIb/IIIa совместно с повышенной нагрузочной дозой клопидогреля и аспирином. Ответ оказался положительным на основании результатов испытания ISAR-REACT-2, в котором тройная антитромбоцитарная комбинация оказалась более эффективной у больных высокого риска (с повышенным уровнем сердечного тропонина) [15] (рис. 11).

Существуют сведения о более быстром наступлении действия на агрегацию тромбоцитов однократных доз клопидогреля 600 и 900 мг (по сравнению со стандартными 300 мг) и об отсутствии при этом увеличения риска крупных кровотечений

Рис. 11

Испытание ISAR-REACT-2. Смерти, инфаркты миокарда, или реваскуляризации целевого сосуда [15].
ИМ БП СТ – инфаркт миокарда БПСТ. *2 препарата – аспирин + клопидогрель (600 мг).

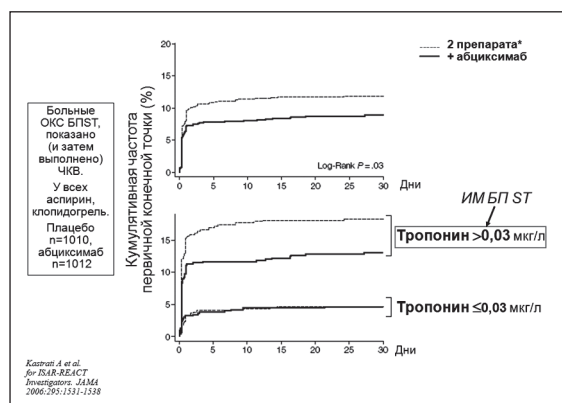
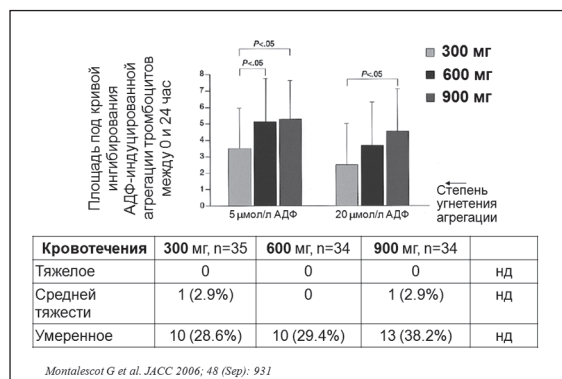


Рис. 12

Сравнение нагрузочных доз клопидогреля при ОКС БПСТ – ALBION [16].

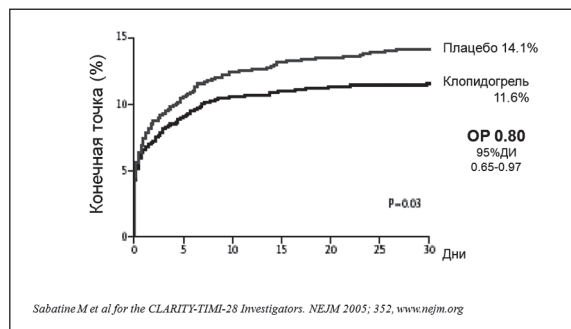
АДФ – аденозиндифосфат. Нд - недостоверно



[16] (рис. 12). Однако пока этих сведений оказалось достаточно только для рекомендации в отношении инвазивно леченных больных. Положение о возможности использовать перед срочным вмешательством у больных ОКСБПСТ нагрузочную дозу 600 мг уже было внесено в Руководство ЕКО по ЧКВ 2005 г. [17]. Материала для однозначного ответа на вопрос о целесообразности увеличения первой дозы клопидогреля в случаях отсутствия перспективы инвазивного лечения пока не получено. Наиболее вероятно, что в обновленном до-

Рис. 13

CLARITY (ОКС П ST) – результаты за 30 дней: смерти от сердечно-сосудистых причин, ре-ИМ, повторяющаяся ишемия со срочной реваскуляризацией [19].



кументе ЕКО по лечению ОКСБПСТ сохранится общая рекомендация начинать лечение с нагрузочной дозы 300 мг и будет содержаться указание о возможности применения более высокой дозы в связи с процедурой ЧКВ.

Ожидается, что материал для ответа на вопрос о величине первой дозы клопидогреля у больных ОКСБПСТ будет получен в проводящемся в настоящее время крупном испытании CURRENT-OASIS 7 [18]. В нем сравнивается схема лечения «нагрузочная доза 600 мг → длительная поддерживающая – 150 мг» с современной схемой «нагрузочная доза 300 мг → поддерживающая доза — 75 мг». Однако CURRENT-OASIS 7 проводится на инвазивно леченных больных. Таким образом, складывающееся положение, при котором там где организуют испытания новых методов лечения, уже вообще не используют чисто неинвазивную стратегию при ОКСБПСТ, может привести к тому, что Российская медицина никогда не получит определенного ответа на насущные для нее вопросы

Быстрое (в первые 24 часа) проявление эффекта клопидогреля в испытании CURE давно дало основание предлагать использование комбинации аспирин-клопидогрель с момента диагностики ОКСБПСТ до осуществления детальной оценки риска осложнений, например, на догоспитальном этапе. Наиболее убедительно (хотя и косвенно, так как получены при другом варианте ОКС) на правильность этого предложения указывают положительные результаты изучения эффективности и безопасности применения клопидогреля

совместно с тромболитиком на догоспитальном этапе в подгруппе исследования испытания CLARITY у больных ОКС с подъемами ST [19] (рис. 13). Напрашивается внесение коррекции в рекомендации, допускающей использование клопидогреля (с аспирином) уже «при первом медицинском контакте».

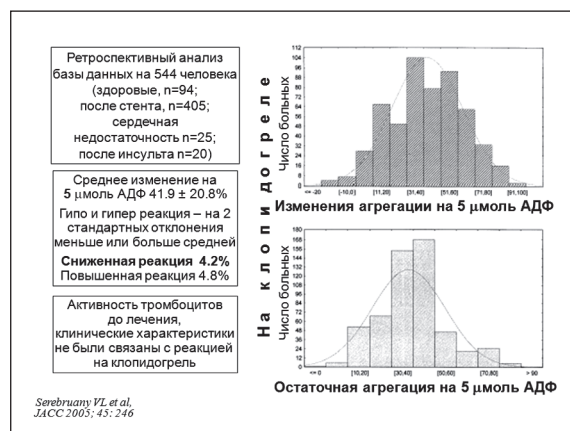
Одним из аргументов против раннего, в том числе догоспитального, применения клопидогреля является неопределенность в этот момент перспективы хирургического лечения. Однако в реальной Российской практике вероятность выполнения операции коронарного шунтирования в первые 5 суток госпитализации невелика. Во всяком случае, при уверенности, что госпитализация будет осуществлена в учреждение с возможностью именно хирургического лечения ОКС, от применения клопидогреля можно будет воздержаться.

Продолжительность применения клопидогреля (т.е. комбинации клопидогрель-аспирин) окончательно еще не определена. После испытания CURE не было получено новых сведений об эффектах длительного применения клопидогреля у больных, перенесших ОКСБПСТ. Один год – максимальная длительность лечения клопидогрелем в этом испытании (минимальная — 3 месяца). Поэтому есть основания заявлять, что клопидогрель следует применять, во всяком случае, не менее 3 месяцев после начала ОКС БПСТ. Однако, следует учитывать и обращение ряда медицинских обществ США по поводу желательной длительности применения клопидогреля (12 месяцев) у больных с имплантированными выделяющими лекарства стентами [20]. В некоторых странах большинство больных во время или вскоре после ОКСБПСТ подвергаются процедуре реваскуляризации, и в большинстве случаев это имплантация стентов, выделяющих лекарства.

В свете представлений о прогностической роли кровотечений при ОКСБПСТ при принятии решения о длительном приеме клопидогреля (до 12 месяцев) необходимо оценить риск возникновения кровотечений. Однако нельзя не признать, что строгого определения понятия «высокий риск кровотечений» пока нет. Как уже было отмечено, следует учитывать возраст, анамнез кровотечений и кровоизлияний, состояние функции почек,

Рис. 14

Вариабельность реакции АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогрель [21].



ожидаемые хирургические вмешательства, наличие анемии и т.д.

О взаимодействии лекарств и «резистентности» к антитромбоцитарным агентам.

Что касается проблемы резистентности к антитромбоцитарным агентам, то наличие различий в индивидуальной чувствительности к этим агентам, в том числе и к клопидогрелю, не оспаривается (рис. 14) [21, 22]. На **таблице 5** представлены возможные причины недостаточного угнетения функции тромбоцитов при лечении антитромбоцитарными агентами. Наиболее распространенными и имеющими практическое значение являются наличие

Таблица 5

Резистентность к антитромбоцитарной терапии.

Потенциальные механизмы (no Bates).

- Клинические: курение, ОКС.
- Генетические: полиморфизмы (рецепторы, обмен).
- Дозы: неадекватные уровни в крови.
- Взаимодействие лекарств:
Нестероидные противовоспалительные средства – аспирин.
Статины – клопидогрель.
- Биология тромбоцитов
Число тромбоцитов
Множественность агентов активирования
Альтернативные источники образования биомедиаторов.

некоторых клинических факторов, определяющих высокий общий риск возникновения осложнений (и одновременно связанных с повышенной реактивностью кровяных пластинок), применение препаратов в неадекватных дозах и взаимодействие с одновременно используемыми средствами. Кроме того, следует учитывать наличие механизмов активирования тромбоцитов, на которые применяемые средства (в частности, аспирин и клопидогрель) не действуют. К редким причинам истинной устойчивости к антитромбоцитарным агентам следует отнести различные генетические варианты структур, через которые они оказывают свое действие, например, рецепторов к аденозиндифосфату. Кроме того, причиной низкого эффекта антитромбоцитарного средства может быть и плохая приверженность больного к лечению.

Какие либо надежные способы выявления истинной низкой чувствительности больного к антитромбоцитарному средству до начала его применения отсутствуют. Резистентность преодолевается (или предупреждается) использованием более высоких доз и комбинированием лекарств. Появляются и новые средства, обладающие большей антитромбоцитарной активностью, и соответственно, оказывающие желаемое действие у большего числа больных (см. следующий раздел). В настоящее время признано, что рутинная оценка степени ингибирования тромбоцитов не целесообразна ни у больных, получающих аспирин, ни у получающих клопидогрель, ни у получающих комбинацию этих средств.

Среди возможных причин недостаточной реакции на существующие антитромбоцитарные средства является одновременное использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Поэтому в обновленные рекомендации внесено положение, согласно которому НПВС (как неселективные, так и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) «не должны применяться в комбинации ни с аспирином, ни с клопидогрелем» [1].

Существуют указания на потенциальную возможность уменьшения эффекта клопидогреля при одновременном применении некоторых статинов, которые метаболизируются теми ферментами системы цитохрома P450, ответственными

за превращение клопидогреля в активную форму [23]. На протяжении некоторого времени обсуждалась проблема взаимодействия клопидогреля и аторвастатина. В результате признано, что хотя наличие такого взаимодействия исключить нельзя, у больных ОКСБПСТ оно, очевидно, не имеет существенного практического значения [1, 24].

Некоторые перспективы.

Новые антикоагулянты, действующие на фактор Ха.

Ингибирование любого фермента в каскаде свертывания крови может в конечном счете привести к уменьшению образования полимеров фибрина, и соответственно, тромба. Но только фактор Ха и тромбин являются общими для внутреннего и внешнего путей коагуляции. Существуют много указаний на то, что ингибирование фактора Ха эффективнее воздействий на тромбин. Они недавно суммированы в обзоре A.G.G.Turpie, который и использован в дальнейшем изложении [25]. Количество активированного фактора, образуемого из неактивных предшественников увеличивается на каждом уровне каскада свертывания. В частности, подсчитано, что 1 молекула фактора Ха катализирует образование ~1000 молекул тромбина. Тромбин обладает множественными функциями. И ингибирование фактора Ха, которое уменьшает образование тромбина, все же не препятствует уже существующему функционированию тромбина. Потенциально это сохраняет способность к гемостазу в случае возникновения необходимости в нем. Аргументом в пользу прямого воздействия на фактор Ха является и то, что эффективность основанных на гепарине антикоагулянтов растет по мере увеличения их избирательности к фактору Ха от НФГ до фондапаринукса (во всяком случае в отношении венозных тромбозов) [25].

Есть также основания считать, что прямое ингибирование фактора Ха предпочтительнее непрямого, опосредованного антитромбином, осуществляемого НФГ, НМГ и фондапаринуксом. Эти средства не способны ингибировать фактор Ха, находящийся в составе комплекса протромбиназы. Прямые ингибиторы фактора Ха в отличие от НФГ и НМГ не взаимодействуют с фактором

4 тромбоцитов и не могут вызвать тромбоцитопению [25].

Все вышесказанное явилось основанием для активной разработки прямых ингибиторов фактора Ха, активных при приеме внутрь. Два из них — ривароксабан и апиксабан — достигли стадии клинического изучения при различных клинических состояниях, требующих длительного антитромботического лечения, в том числе и при ОКСБПСТ и/или после него.

Ривароксабан – высоко избирательный ингибитор фактора Ха. После приема внутрь быстро достигается максимальная концентрация в плазме (через 2.5-4 часа). Период полужизни — от 5 до 9 часов у здоровых (возможно он более продолжителен у больных и лиц пожилого возраста). Не выявлено существенного фармакокинетического взаимодействия ривароксабана с эноксапарином, и эти средства очевидно могут использоваться как последовательно, так и одновременно [25].

В испытаниях по предупреждению венозных тромбозов у больных, подвергаемых крупным ортопедическим операциям, и по предупреждению глубоких венозных тромбозов ривароксабан оказался во всяком случае не менее эффективным и безопасным, чем эноксапарин [6, 25].

В настоящее время проводится крупное исследование (фаза 2) безопасности ривароксабана в разных дозах у больных ОКСБПСТ при использовании совместно с аспирином или комбинацией аспирина — клопидогрель [6, 25].

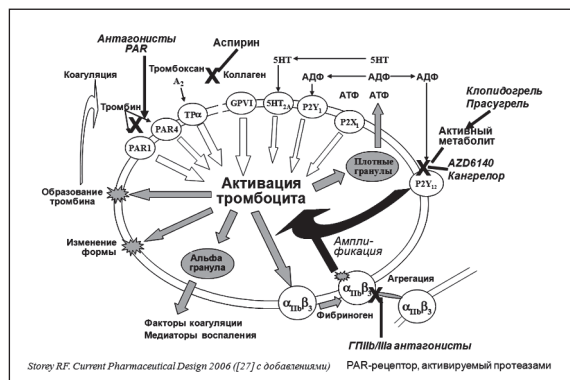
Апиксабан – высокоселективный и активный ингибитор фактора Ха, как свободного, так и связанного с протромбиназой. Характеризуется высокой биодоступностью после приема внутрь. Имеет несколько пути выведения (через почки, калом).

У больных после ортопедических операций (замещения коленного сустава) в небольшом испытании оказал достоверно лучшее действие на конечную точку эффективности при небольшой частоте крупных кровотечений. При тромбозе глубоких вен апиксабан сравнивается с низкомолекулярным гепарином, фондапаринуксом и антагонистом витамина К.

В настоящее время проводится довольно круп-

Рис. 15

Механизмы активирования тромбоцита и пути воздействия на них (по R.F. Storey [27]).



ное рандомизированное испытание у больных, перенесших ОКС. Основная цель этого испытания — установление безопасности длительного применения апиксабана [6, 25].

Новые антитромбоцитарные агенты, действующие на рецепторы к аденозин дифосфату.

Механизмы активации тромбоцита и изучаемые в настоящее время средства, воздействующие на некоторые из этих механизмов, представлены на схеме R.F.Storey (рис. 15). Наиболее активно изучаются и, соответственно, наиболее близки к внедрению в практику новые антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату.

Прасугрель — также как и клопидогрель, тиенопиридин, и также является пролекарством, для проявления его антитромбоцитарного действия требуется образование активного метаболита в результате обмена в печени [26]. Активный метаболит необратимо ингибирует рецептор P2Y12. Причем он образуется быстрее и в больших концентрациях, чем активный метаболит клопидогреля.

В изучаемых в настоящее время дозах прасугрель ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцируемую аденозин дифосфатом быстрее, более стабильно (воспроизводимо) и в большей степени, чем стандартные и даже более высокие дозы клопидогреля, как у здоровых, так и больных коронарной болезнью сердца, включая тех,

кто подвергается чрескожным коронарным вмешательствам.

При сравнении прасугреля и клопидогреля в испытании второй фазы у больных, подвергавшихся срочным или «плановым» чрескожным коронарным вмешательствам (JUMBO), отмечена тенденция к меньшей частоте ишемических событий на прасугреле при приемлемом профиле безопасности.

Фармакодинамические исследования показали, что степень агрегации тромбоцитов, достигаемая в пределах 30 мин после приема прасугреля, близка к пиковому эффекту клопидогреля через 6 часов после его приема. Это предполагает, что для достижения терапевтического действия прасугреля не требуется его предварительное (заблаговременное) применение.

В стадии клинического изучения находятся два обратимых антагониста рецепторов P2Y12: **кангрелор** и **AZD6140** [26, 27]. Их химическая структура существенно отличается от структуры средств, которые необратимо блокируют рецептор P2Y12.

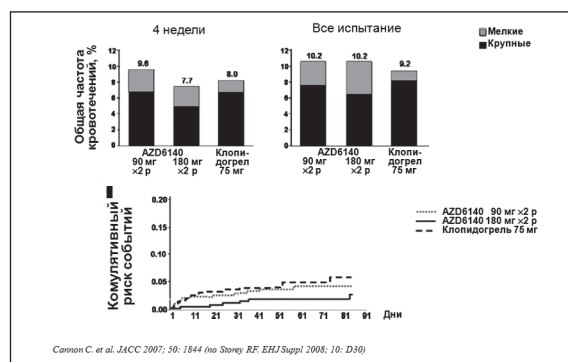
Кангрелор вводится внутривенно. Для проявления антитромбоцитарной активности кангрелора не требуется дополнительное превращение. Его действие на тромбоциты наступает быстро (практически немедленно) и также быстро прекращается. Проведенные относительно небольшие испытания показали, что у больных, подвергаемых ЧКВ, эффекты кангрелора сопоставимы с эффектами ингибитора гликопротеинов IIb/IIIa абциксимаба [26].

Сравнение эффективности кангрелора и клопидогреля осуществляется в CHAMPION-PCI — крупном (предполагаемое число участников 9000) рандомизированном испытании у больных ОКС, у которых требуется выполнение ЧКВ. В этом испытании изучаются преимущественно острые эффекты применяемых лекарств, так как составной первичной конечной точкой являются события (смерть, инфаркт миокарда, или реваскуляризация из-за ишемии), произошедшие в первые 48 часов [27, 28].

AZD6140 — первое средство для приема внутрь, обратимо подавляющее функцию тромбоцитов (первый «обратимый антитром-

Рис. 16

DISPERSE2. Кровотечения и клинические конечные точки [29].



боцитарный агент»). AZD6140 влияет непосредственно на рецептор P2Y₁₂, не требуя какого либо предварительного метаболического активирования. Его действие наступает быстро, пик подавления индуцированной агрегации тромбоцитов достигается через 2-4 часа после приема [26, 27].

Выполнено относительно небольшое (n=990) испытание AZD6140 с клиническими конечными точками на больных ОКСБПСТ DISPERSE 2 [29]. Наблюдение в нем осуществлялось до 12 недель. Клопидогрель, с которым сравнивалось действие двух режимов дозирования AZD6140 (90 и 180 мг 2 раза в сут), применялся в нагрузочной дозе 300 мг и поддерживающей — 75 мг/сут.

Результаты DISPERSE 2 показаны на **рис.16**. Первичной конечной точкой DISPERSE 2 была частота возникновения крупных и мелких кровотечений за 4 недели. Она была 8.1% в группе клопидогреля, 9.8% в группе AZD6140 90 мг, и 8.0% в группе AZD6140 AZD6140180 мг (соответственно $p = 0.43$ и $p = 0.96$, по отношению к группе клопидогреля). Частоты крупных кровотечений были соответственно 6.9%, 7.1%, и 5.1%, ($p = 0.91$ и $p = 0.35$, по отношению к группе клопидогреля). Отмечена тенденция к меньшей частоте возникновения инфарктов миокарда за весь период испытания в группах больных, получавших AZD6140 (5.6% в группе клопидогреля, 3.8% в группе AZD6140 90 мг, 2.5% в группе AZD6140 180 мг; соответственно $p = 0.41$ и $p = 0.06$ по отношению к группе клопидогреля) [29].

Все различия между группами были недостоверными, однако авторы рассматривают результат, как основание надеяться на выявление превосходства AZD6140 в большей дозе над клопидогрелем в крупном клиническом испытании.

В настоящее время такое испытание проводится (PLATO – Platelet inhibition and Patient Outcomes — ингибирование тромбоцитов и исходы больных). В нем эффективность и безопасность AZD6140 сравниваются с таковыми клопидогреля на ~ 18000 больных ОКС (как с ПИСТ, так и БПИСТ и нестабильной стенокардией) [26].

Антагонисты рецепторов, активируемых протеазами.

Мощным стимулом активирования тромбоцитов является тромбин. Его образование происходит на поверхности активированных тромбоцитов после взаимодействия тканевого фактора с факторами свертывания плазмы крови. Действие тромбина на тромбоцит частично осуществляется через 2 сцепленных с G-протеином (G-protein coupled) специфических рецептора, активируемых протеазами (protease-activated receptors) – PAR1 и PAR4. PAR1 — рецептор с высокой аффинностью, являющийся основным объектом действия тромбина на тромбоцит. PAR4 связывает тромбин менее эффективно и дополняет действие PAR1 на более поздних стадиях активации тромбоцита [27].

Созданы и испытываются в качестве антиромбоцитарных терапевтических средств антагонисты как PAR1, так и PAR4. Кроме того, изучается возможность одновременного воздействия на PAR1 и PAR4, которое предположительно позволит добиться более эффективного ингибирования вызванного тромбином активирования тромбоцитов, чем влияние только на один из этих рецепторов [27]. В настоящее время проходят клинические испытания двух антагонистов PAR1 - E5555 и SCH530348. На больных ОКСБПСТ изучаются безопасность и переносимость E5555, а также его действие на маркеры воспаления [30]. SCH530348 сравнивается со стандартным лечением (аспирин, клопидогрель) в многоцентровом рандомизированном крупном (планируемое число участников – 10000) испытании TRA•CER

также на больных ОКССТ [31]. В этом испытании будет оценена способность SCH530348 предупреждать сосудистые события на протяжении не менее чем 1 года лечения.

Антагонисты адгезии тромбоцитов.

Адгезия тромбоцитов признана первичным этапом тромбогенеза, кроме того, считается что она важна как для возникновения атеросклеротического процесса, так и для его прогрессирования. Соответственно, создаются средства, способные влиять на адгезию тромбоцитов, препятствуя «критическому взаимодействию между тромбоцитами и субэндотелиальными компонентами субэндотелия поврежденной сосудистой стенки» [27]. Один из агентов, изучаемых в настоящее время – ингибитор коллагена C1qTNF-связанный протеин-1. Он «ингибирует агрегацию тромбоцитов, блокируя способность фактора Виллебранда связываться с коллагеном, таким образом, прерывая адгезию и тромбогенез» [27].

Другое изучаемое вещество – DZ-697b – способно селективно ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном или фактором Виллебранда у человека *ex vivo*. В эксперименте на животных оно производило более выраженное антитромбоцитарное и антитромботическое действие, чем аспирин, с меньшим риском кровотечения [27].

К вмешательствам, потенциально способным тормозить адгезию тромбоцитов относится и применение моноклональных антител против фактора Виллебранда и гликопротеинов Ib и VI [27].

TRITON – первое крупное рандомизированное клиническое испытание при ОКСБПСТ антитромбоцитарного средства, появившегося после клопидогреля.

Первым из антромбоцитарных агентов «эры после клопидогреля» в крупном рандомизированном контролируемом исследовании с клиническими конечными точками был изучен прасугрель. Эффективность и безопасность этого средства были сравнены у больных ОКСБПСТ с эффективностью и безопасностью клопидогреля в испытании TRITON [31].

В TRITON 13608 больных с ОКС умеренного и высокого риска и запланированным ЧКВ были

рандомизированы к приему прасугреля (60 мг нагрузочная доза и 10 мг ежедневная поддерживающая доза) или клопидогреля (300 мг нагрузочная доза и 75 мг ежедневно поддерживающая доза) в течение 6-15 месяцев.

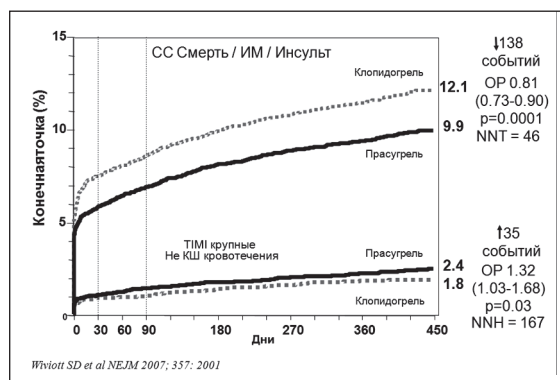
Первичная конечная точка эффективности (смерть от сердечнососудистых причин, или нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт) имела место у 12.1% больных, получавших клопидогрель и у 9.9% больных, получавших прасугрель (отношение рисков прасугрель/клопидогрель 0.81; 95% доверительный интервал [ДИ], 0.73 до 0.90; $p < 0.001$) (рис.17). В группе прасугреля были достоверно меньшими частоты инфаркта миокарда (9.7% для клопидогреля против 7.4% для прасугреля; $p < 0.001$), ургентных (неотложных) реваскуляризаций целевого сосуда (3.7% против 2.5%; $p < 0.001$), и тромбоза стентов (2.4% против 1.1%; $p < 0.001$). Крупные (major) кровотечения наблюдались у 2.4% больных, получавших прасугрель, и у 1.8% больных, получавших клопидогрель (отношение рисков 1.32; 95% ДИ, 1.03 до 1.68; $P = 0.03$) (рис. 17). Кроме того, в группе прасугреля была более высокой частота угрожающих жизни кровотечений (1.4% против 0.9%; $p = 0.01$), включая нефатальные кровотечения (1.1% vs. 0.9%; отношение рисков, 1.25; $p = 0.23$) и кровотечения,

Рис. 17

TRITON. Основные конечные точки эффективности и безопасности.

ОР – отношение рисков. NNT – число больных, которых необходимо лечить для предупреждения одного события.

NNH – число больных, при лечении которых возникает 1 осложнение (в данном случае кровотечение) [32].



закончившиеся смертью (фатальных) (0.4% vs. 0.1%; $p=0.002$). Смертность между группами достоверно не различалась.

Авторы сделали заключение, что у больных с ОКС с запланированным ЧКВ терапия прасутгрелем ассоциировалась с достоверно уменьшенными частотами ишемических событий, включая тромбоз стентов, и с увеличенным риском основных (крупных) кровотечений, включая приведшие к смерти фатальные.

Согласно замыслу, испытание должно было проводиться на больных, подвергаемых ЧКВ. Поэтому критерием включения было обнаружение изменений в коронарных артериях, при которых ЧКВ показано и возможно. Соответственно до рандомизации должна была быть выполнена коронарная ангиография. Рандомизация осуществлялась до начала процедуры ЧКВ. Применение исследуемого лекарства начиналось в период между рандомизацией и 1 часом после того, как больной покидал лабораторию катетеризации сердца. Таким образом, схема применения клопидогреля в TRITON не совпадала с распространенной практикой использовать заблаговременное (за несколько часов) применение нагрузочной дозы препарата до процедуры ЧКВ (т.е. осуществлять «предлечение» – pretreatment — перед ЧКВ).

Так как в группе прасутгреля оказалось большим число кровотечений (на 32%), в том числе и фатальных, был выполнен тщательный анализ с целью выявления подгрупп больных, у которых применение прасутгреля было связано с повышенным риском кровотечений. Идентифицированы 3 подгруппы больных, в которых клиническая эффективность была меньшей, а абсолютные уровни кровотечений – большими по сравнению с обобщенными результатами испытания. Это больные, ранее перенесшие инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, больные в возрасте 75 лет и старше, и больные с весом тела, меньшим, чем 60 кг. Подгруппа перенесших инсульт была единственной, в которой применение прасутгреля в целом дало худший результат, чем применение клопидогреля (т.е. причинило вред). В двух других сравнительный результат был нейтральным, т.е. по сравнению с клопидогрелем от прасутгреля не было ни дополнительной пользы, ни вреда.

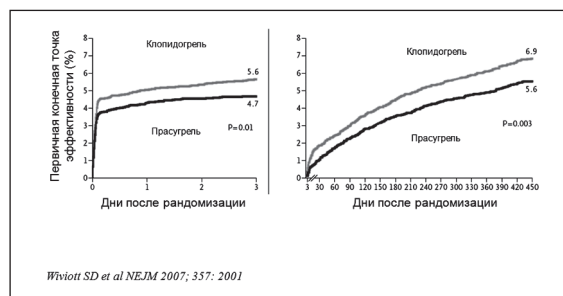
В комментариях к TRITON отмечается, что возможно при других схемах дозирования клопидогреля (применение за несколько часов до ЧКВ, нагрузочная доза 600 мг, поддерживающая доза 150 мг), результат мог быть иным. Однако без специального исследования это недоказуемо. Кроме того, есть данные из испытания PRINCIPLE, что и нагрузочная доза клопидогреля 600 мг и его поддерживающая доза 150 мг/сут уступают примененным в TRITON дозам прасутгреля (60 и 10 мг) по действию на агрегацию тромбоцитов.

Результаты TRITON относятся к конкретной клинической ситуации, когда уже известны данные коронарной ангиографии, к применению препаратов после нее. В течение некоторого периода времени одно лекарство (прасутгрель) оказывало свое полное антитромбоцитарное действие, другое (клопидогрель) – нет. Вероятно, вследствие этого факта расхождение кривых накопления ишемических событий произошло очень рано за счет большего числа перипроцедурных событий в группе клопидогреля. С другой стороны, вроде бы выяснилось достоинство прасутгреля, заключающееся в возможности применения после ангиографии, уже после принятия решения о необходимости выполнения операции КИШ.

Преимущества прасутгреля выявились довольно рано (в первые 3 дня) (рис. 18), а в последующем различия хотя и накапливались, но менее выражены (рис.18). В то же время избыточность кровотечений наблюдалась на протяжении всего периода наблюдения. Соответственно, высказывалась точка зрения, что прасутгрель — лекарство

Рис. 18

TRITON. Оценки Каплана Мейера частот ключевых конечных точек испытания во время периода наблюдения [32].



2. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST на ЭКГ // Кардиология. 2004. № 4 (приложение: 1–28).
3. Petersen J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V., Antman E.M., Cohen M., Goodman S.G., Langer A., Blazing M.A., Le-Moigne-Amrani A., de Lemos J.A., Nessel C.C., Harrington R.A., Ferguson J.J., Braunwald E., Califf R.M. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89–96.
4. Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., Van de Werf F., I.B. Menown, Goodman S.G., Mahaffey K.W., Cohen M., McCabe C.H., Antman E.M., Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 2077–2086.
5. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Granger C.B., Budaj A., Peters R.J., Bassand J.P., Wallentin L., Joyner C., Fox K.A. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
6. Hirsh J., O'Donnel M., Eikelboom J.W. Beyond unfractionated heparin and warfarin. Current and future advances. *Circulation* 2007; 116: 552–560.
7. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A.A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–782.
8. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P., Klein W., Lopez-Sendon J., Montalescot G., White K., Goldberg R.J. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815–1823.
9. Hamm C.W., Bassand P. The ESC Committee for Practice Guidelines. WCC 2006. Webcast. www.escardio.org
10. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T., Newby L.K., Gibson C.M., Allen-LaPointe N.M., Pollack C., Gibler W.B., Ohman E.M., Peterson E.D. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108–3116.
11. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Wang T.Y., Gibler W.B., Ohman E.M., Roe M.T., Peterson E.D., Alexander K.P. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Amer Coll Cardiol* 2008, 51, Suppl A: abstr 806-9. <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/summary.asp?EID=31&DoW=Mon&SumID=317>.
12. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Wang T.Y., Gibler W.B., Ohman E.M., Roe M.T., Peterson E.D., Alexander K.P. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Presentation slides. <http://www.cardiosource.com/pops/imagePop.asp?imgid=19880>
13. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A., Bertrand M.E., Lincoff A.M., Moses J.W., White H.D., Pocock S.J., Ware J.H., Feit F., Colombo A., Aylward P., Cequier A.R., Darius H., Desmet W., Ebrahimi R., Hamon M., Rasmussen L.H., Rupprecht H.J., Hoekstra J.W., Mehran R., Ohman E.M., for the ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–2216.
14. Rao S.V., Eikelboom J.A., Granger C.B., Harrington R.A., Califf R.M., Bassand J.-P. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193–1204.
15. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.-J., et al; for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1531–1538.
16. Montalescot G., Sideris G., Meuleman C., Bal-dit-Sollier C., Lellouche N., Steg Ph.G., Slama M., Milleron O., Collet J.-P., Henry P., Beygui F., Drouet L., for the ALBION Trial Investigators. A Randomized Comparison of High Clopidogrel Loading Doses in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931–938.
17. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.
18. Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS (CURRENT/OASIS7). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00335452?term=clopidogrel&rank=58>
19. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–1189.

20. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr, Gardner T.J., Lockhart P.B., Moliterno D.J., O'Gara P., Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813–818.
21. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B., Malinin A.I., Bhatt D.L., Topol E.J. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:246–251.
22. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27:647–654.
23. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Hennekens C.H. Are antiplatelet effects of clopidogrel inhibited by atorvastatin? A research question formulated but not yet adequately tested. *Circulation* 2003; 107:1568–9.
24. Mukherjee D., Kline-Rogers E., Fang J., Munir K., Eagle K.A. Lack of clopidogrel–CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2005; 91:23–26
25. Turpie A.G.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1238–1247.
26. Husted S. New developments in oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J Supplements* 2007; 9: D20–D26.
27. Storey R.F. New developments in antiplatelet therapy. *Eur Heart J Supplements* 2008; 10: D30–D37
28. A Clinical Trial to Demonstrate the Efficacy of Cangrelor. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305162>
29. Cannon C., Husted S., Harrington R., Scirica B., Emanuelsson H., Peters G., Storey R. Safety, Tolerability, and Initial Efficacy of AZD6140, the First Reversible Oral Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel, in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Primary Results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1844 – 1851.
30. Safety and Tolerability of E5555 and Its Effects on Markers of Intravascular Inflammation in Subjects With Acute Coronary Syndrome. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548587?term=E5555&rank=3>
31. Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Acute Coronary Syndrome (TRA•CER) (Study P04736). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00527943?term=SCH530348&rank=1>
32. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al , for the TRITON–TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 2007; 357: 2001–20015. Published at www.nejm.org November 4, 2007.)