

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.В. Шалаев, Л.В. Кремнева

Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН

Сегодня уже не существует сомнений, что эффективность антитромбоцитарных вмешательств в лечении и профилактике ИБС может быть существенно увеличена за счёт одновременного с аспирином применения антитромбоцитарного препарата с альтернативным механизмом подавления тромбоцитов – клопидогрела. Клопидогрел – антитромбоцитарный препарат из группы тиенопиридинов, механизм действия которого связан с блокадой специфического субтипа рецепторов к АДФ (P2Y₁₂), располагающихся на тромбоцитарных мембранах. Подход к антитромбоцитарной терапии, предусматривающий одновременное применение двух антитромбоцитарных средств с различными механизмами подавления тромбоцитов, доказал свои преимущества (по отношению к применению одного аспирина) в весьма многочисленных сферах кардиологической практики. Однако в ряде ситуаций, как показали завершённые исследования, комбинированная антитромбоцитарная терапия не обеспечивает дополнительных преимуществ, повышая при этом геморрагические риски/

Острый коронарный синдром (ОКС) (инфаркт миокарда – ИМ) с подъёмами сегмента ST. В настоящее время мы располагаем результатами 2-х исследований, оценивавших эффективность и безопасность комбинированной антитромбоцитарной терапии в лечении ИМ с подъёмами ST – COMMIT/CCS-2 и CLARITY-TIMI 28 [1, 2]. Масштабность, разнообразие больных и используемых стратегий лечения – обстоятельства, позволяющие получить достаточно полные представления о позициях комбинированной антитромбоцитарной терапии в терапии ОКС (ИМ) с подъёмами сегмента ST.

COMMIT/CCS-2, безусловно, следует отнести к крупнейшим за последние годы исследованиям в

области фармакотерапии ИМ. 45852 больных с болевым приступом, подозрительным в отношении ИМ, были включены в исследование. Практически 1/3 из них были в возрасте 70 лет и старше. 50% больных получили тромболитические средства, главным образом урокиназу. 22891 пациент был рандомизирован в группу больных, получавших только аспирин, 22961 – аспирин и клопидогрел одновременно. Нагрузочную дозу клопидогрела не использовали, его назначали в обычной дозе – 75 мг. Клопидогрел назначали до дня выписки больных, но не более 4-х недель. При этом средняя продолжительность лечения клопидогрелом составила 16 дней. Инвазивная активность была низкой: лишь у 3% больных в период наблюдения выполнялись чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Для сравнения 2-х стратегий антитромбоцитарной терапии использовали 2 первичных критерия. Первый (кумулятивный) включал наступление смерти вследствие любых причин или нефатального рецидива ИМ, или инсульта в период активного лечения. Второй – наступление смерти вследствие любых причин.

Важнейшим результатом COMMIT/CCS-2 являлась демонстрация преимуществ комбинированной антитромбоцитарной терапии по влиянию на выживаемость больных ИМ. При этом абсолютное снижение риска смерти в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии составило 0,6%, относительное – 7% ($p=0,03$). Совокупный риск других сердечно-сосудистых событий (смертей или нефатальных рецидивов ИМ, или инсультов) был также достоверно меньшим (на 9%; $p=0,002$) и был преимущественно обусловлен снижением частоты смертей и нефатальных рецидивов ИМ. Следует подчеркнуть, что снижение относительного риска сердечно-

сосудистых осложнений в пользу комбинированной антитромбоцитарной терапии произошло уже в первые сутки лечения. При этом польза от назначения одновременно 2-х антитромбоцитарных средств отмечалась как среди больных ИМ, получавших тромболитическую терапию, так и не получавших. Частота всех случаев кровотечений была невысокой в обеих группах и составила 0,58 и 0,54%, соответственно в группах комбинированной терапии и одного аспирина.

Масштабы COMMIT/CCS-2 позволили получить ответ на главный вопрос: *«Имеются ли преимущества у комбинированной антитромбоцитарной терапии перед применением одного аспирина по влиянию на выживаемость больных ИМ?»* В то же время, оно не ставило задачи «расшифровать» механизмы, обеспечивавшие дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. С этих позиций крайне интересны результаты другого исследования – CLARITY-TIMI 28. Всего в исследование был включен 3491 больной в возрасте до 75 лет с признаками острого ИМ. Лечение клопидогрелом начинали с нагрузочной дозы 300 мг. Практически всем больным (99,7%) проводилась тромболитическая терапия различными фибринолитическими средствами – тенектеплазой, ретеплазой, альтеплазой, стрептокиназой. В 80% случаев больные получали ингибиторы тромбина. Клопидогрел назначали до дня проведения коронарной ангиографии (КАГ), либо завершения госпитального лечения, но не более 8 дней. Первичным критерием оценки сравниваемых стратегий антитромбоцитарной терапии был кумулятивный показатель, включавший сохранение окклюзии (уровень кровотока TIMI 0-1) инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), наступление смерти от любых причин или развитие нефатальных рецидивов ИМ до проведения КАГ.

Риск развития первичной «конечной точки» оказался на 36% меньшим среди больных, получавших комбинацию двух антитромбоцитарных средств, – у 15% против 21,7% больных (абсолютное снижение риска составило 6,7%; $p < 0,001$). Среди больных, получавших комбинацию аспирина и клопидогрела, частота сохраняющей окклюзии ИСКА оказалась на 41% ($p < 0,001$) меньшей по отношению к больным, получавшим только ас-

пирин. Таким образом, протективные эффекты комбинированной антитромбоцитарной терапии были ассоциированы с сохранением более полного кровотока в ИСКА через 48-192 часа (в среднем через 3,5 дня) со времени рандомизации больных в данное исследование и, очевидно, были обусловлены более эффективной профилактикой ретромбозов. Преимущества комбинированной антитромбоцитарной терапии не зависели от специфичности использовавшегося тромболитика, применения ингибиторов тромбина. Комбинация двух антитромбоцитарных средств соотносилась с существенным улучшением 30-дневного прогноза больных ИМ: частота случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатальных рецидивов ИМ, развития ишемии с потребностью в экстренной реваскуляризации (вторичная «конечная точка») на протяжении 30-дневного наблюдения была на 20% ($p = 0,03$) меньшей в сравнении с больными, получавшими только аспирин. Важно подчеркнуть, что, как и в исследовании COMMIT/CCS-2, клопидогрел не оказывал существенного влияния на риск геморрагических осложнений.

Результаты вышеуказанных исследований, безусловно, следует отнести к наиболее значительным достижениям последнего времени в лечении ИМ. Две основные позиции определяют справедливость данного положения: во-первых, применение комбинации двух антитромбоцитарных средств сопровождалось дополнительным (по отношению к «обычному лечению») снижением смертности больных ИМ; во-вторых, со времён APRICOT, завершённого в 1993 г., не было столь существенного прогресса в поддержании более лучшей проходимости ИСКА у больных ИМ, получающих тромболитическую терапию.

ОКС без стойких подъёмов сегмента ST. В хронологическом аспекте полноценное клиническое воплощение идея о превосходстве комбинированной антитромбоцитарной терапии по отношению к применению одного аспирина в лечении обострений ИБС впервые получила в исследовании CURE [3]. Около 12,5 тысяч больных ОКС без подъёмов ST были включены в это исследование. Половина из них получали (в зависимости от сложившейся практики в конкретных медицинских центрах) аспирин 75-325 мг/день, вторая полови-

на – одновременно с аспирином клопидогрел 75 мг/день. Подобное лечение продолжали от 3-х до 12 месяцев (в среднем около 9 месяцев). Назначение клопидогрела начинали с нагрузочной дозы, которая составляла 300 мг. Нагрузочная доза клопидогрела имела чрезвычайно существенное значение для быстрой реализации клинического эффекта: уже спустя 2-4 часа после её назначения частота сердечно-сосудистых событий становилась меньшей в сравнении с больными, получавшими только аспирин. Вероятность наступления смерти, развития ИМ, мозговых инсультов, эпизодов выраженной ишемии к концу 1-х суток лечения оказалась на 34% ($p < 0,003$) меньшей в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии. К концу первого месяца относительный риск сердечно-сосудистых смертей, ИМ, инсультов был на 21% ($p = 0,003$), а в период от одного месяца до года – на 18% ($p = 0,009$) меньшим в группе комбинированной терапии по отношению к больным, получавшим только аспирин. В целом к концу 9 месяца лечения частота случаев смерти, либо ИМ, либо мозгового инсульта оказалась на 20% меньшей среди больных, получавших клопидогрел и аспирин одновременно ($p = 0,00009$). Следует подчеркнуть, что преимущества сочетанной антитромбоцитарной терапии не зависели от уровня коронарного риска и проявлялись как среди больных с низким, так и высоким риском.

Назначение одновременно двух активных антитромбоцитарных средств сопровождалось увеличением частоты геморрагических осложнений. Так, частота больших кровотечений составила 3,7% в группе комбинированной терапии и 2,7% в группе аспирина. Относительный риск – 1,38 (1,13–1,67; $p = 0,001$). При этом отмечалась отчётливо выраженная зависимость риска кровотечений от дозы аспирина. Наименьшей частота кровотечений была среди больных, получавших аспирин в суточной дозе менее 100 мг в сутки.

Чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Современное инвазивное лечение невозможно без эффективных антитромбоцитарных (антиагрегационных) вмешательств. Ответ на вопрос об эффективности и безопасности комбинированной антитромбоцитарной терапии при ЧКВ содержится в исследованиях PCI-CURE

и CREDO [4, 5]. В PCI-CURE почти 2,5 тысячам больных в среднем на 10-й день госпитализации в связи с ОКС без подъёмов ST выполнялись ЧКВ. Проведение ЧКВ среди больных, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию, было не только безопасным, но и существенно улучшало исходы ИБС как в первые 30 дней, так и спустя 12 месяцев после интракоронарного вмешательства. Ответ на вопрос: «Как рано больным, подвергаемым интракоронарным вмешательствам, следует назначить нагрузочную дозу клопидогрела?» – был одним из важнейших в исследовании CREDO. Около половины больных, включённых в CREDO, имели нестабильную стенокардию. После включения в исследование половине больных за 3-24 часа до выполнения ангиопластики была назначена нагрузочная доза клопидогрела и аспирин. Второй половине назначали только аспирин и нагрузочную дозу плацебо. После ангиопластики больные обеих групп (на это необходимо обратить внимание) в течение последующего месяца получали и аспирин и клопидогрел. Таким образом, анализируя дальнейшие исходы вмешательства, следует помнить, что в первые 28 дней наблюдения больные различались только по одному критерию – назначалась им нагрузочная доза клопидогрела либо нет. Спустя месяц в течение периода до 1 года половина больных продолжали комбинированную антитромбоцитарную терапию, половина получала только аспирин и плацебо.

Годовые результаты CREDO в очередной раз доказали большую эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии – частота смертей, ИМ, инсультов (учитывалось наступление первого из указанных событий) была к концу года на 27% меньше в сравнении с теми больными, которым не назначали нагрузочную дозу клопидогрела и применяли его только в течение 1 месяца после ангиопластики. Среднее время, прошедшее от приёма нагрузочной дозы клопидогрела, составило около 10 часов. Только за счёт нагрузочной дозы (больные контрольной группы также получали клопидогрел после ангиопластики в течение последующих 28 дней) удалось на 19% снизить риск смертей, ИМ, выполнения повторных реваскуляризаций, однако этот результат

не был статистически значимым. Более детальный анализ с выделением 2-х групп больных (1 – тех, кому назначили клопидогрел не более, чем за 6 часов, и 2) – тех, кому нагрузочную дозу дали в период 6-24 часов) показал, что протективные свойства клопидогрела становились существенными только в случаях назначения препарата за 6-24 часа до вмешательства. Важно подчеркнуть, что применение нагрузочной дозы клопидогрела на фоне аспирина перед предстоящей ангиопластикой не увеличивало риска кровотечений в сравнении с использованием только аспирина. Данные последующих исследований (ISAR-REACT 2) показали большую эффективность и безопасность назначения клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг, по меньшей мере, за 2 часа до предстоящего ЧКВ [6]. У больных с высоким непосредственным риском осложнений в период интракоронарных вмешательств их целесообразно проводить на фоне внутривенного введения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов. При этом, как правило, используются 3 основных препарата этого класса – абциксимаб, эптифибатид, тирофибан.

В 2006 г. впервые было обращено внимание на проблему безопасности стентов, выделяющих антипролиферативные лекарства. По данным ряда регистров (специально проведенных исследований по безопасности таких стентов до настоящего времени не существует) было обращено внимание на некоторое повышение смертности среди больных с имплантированными стентами, содержащими лекарственное покрытие. Очевидно, что этот вопрос требует серьёзных научных исследований, наблюдаемый «ажиотаж» ни в коей мере не будет способствовать адекватному решению проблемы. Тем не менее, проблема безопасности стентов, выделяющих лекарств, акцентировала внимание на потенциальных рисках досрочной отмены клопидогрела после имплантации стентов, содержащих лекарственное покрытие. Результаты регистра PREMIER (2006 г.), показавшего, что досрочная отмена больными рекомендованного приёма производного тиенопиридина после установки стентов, выделяющих лекарства, сопровождается существенным ухудшением выживаемости [7]. В этой связи обновлённые руководства настоятельно ре-

комендуют как минимум 12-месячный приём клопидогрела (при отсутствии высокого риска кровотечений), обращают внимание на потенциальные риски преждевременного прекращения комбинированной антитромбоцитарной терапии [8].

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у стабильных пациентов с высоким риском. Попытку расширить сферы комбинированной антитромбоцитарной терапии на стабильных больных с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска, предпринятую в исследовании CHARISMA, в целом следует признать неудачной [9]. В исследование было включено около 16 000 больных с клиническими признаками сердечно-сосудистых заболеваний (случаи подтверждённой коронарной болезни, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферических артерий), либо имевших множественные факторы риска ИБС. Половина больных была рандомизирована в группу комбинированной антитромбоцитарной терапии (аспирин 75-162 мг в день и клопидогрел 75 мг в день), половина получала только аспирин в указанном диапазоне суточных доз. Средняя продолжительность наблюдения составила 28 месяцев. Первичный критерий оценки эффективности двух стратегий был композитным и включал развитие ИМ, инсульта, смерти вследствие сердечно-сосудистых причин. Никаких различий в частоте указанных сердечно-сосудистых осложнений между двумя группами больных не выявлено. Отмечалась тенденция к увеличению риска больших кровотечений в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии (относительный риск – 1,25; $p=0,09$). Частота умеренных кровотечений была достоверно большей (относительный риск – 1,62; $p<0,001$). Анализ подгрупп больных, включённых в данное исследование, показал несколько большую эффективность комбинированной терапии у лиц с клиническими проявлениями атеросклероза, однако этот результат находился на грани статистически значимых различий ($p=0,046$).

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных с мерцательной аритмией. Сравнение эффективности комбинированной антитромбоцитарной терапии по отношению к традиционной терапии непрямыми антикоагулянтами в профилактике тромбоэмболических

осложнений у больных мерцательной аритмией была предпринята в исследовании ACTIVE W [10]. «Конечная точка» исследования была комбинированной и включала развитие мозгового инсульта, нецеребральной эмболии, ИМ или смерти вследствие сосудистых причин. Исследование было прекращено досрочно в связи с явными преимуществами антикоагулянтной терапии в предупреждении указанных осложнений у больных мерцательной аритмией. Существенных различий в частоте больших кровотечений (2,4% ежегодно в группе антикоагулянтов и 2,2% ежегодно в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии; $p=0,67$) в двух группах больных не было.

Нерешённые проблемы антитромбоцитарных вмешательств у больных ИБС. Несмотря на очевидные доказательства высокой клинической эффективности двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и хронической ИБС при проведении ЧКВ, полученные в представленных выше исследованиях (CURE, PCI-CURE, CREDO, ISAR-REACT), неблагоприятные кардиоваскулярные события всё же регистрировались. Среди причин указанной ситуации – резистентность к антитромботическому действию антитромбоцитарных средств. У пациентов с резистентностью к дезагрегантам сохраняется высокий риск внутрисосудистого тромбоза и кардиоваскулярных осложнений. Резистентность к дезагрегантам – актуальная проблема современной кардиологии, которой, к сожалению, уделяется недостаточное внимание.

Общепринятое определение резистентности к дезагрегантам к настоящему времени не сформулировано, отсутствуют чёткие критерии его диагностики, способы лечения слабо разработаны. Сегодня этот термин используют для описания нескольких явлений: клинического феномена – неспособности дезагрегантов предотвращать атеротромботические события и лабораторного – подавлять функцию тромбоцитов до желаемой степени.

К настоящему времени получены некоторые доказательства того, что между сниженной чувствительностью тромбоцитов к дезагрегантам и повышенным риском кардиоваскулярных событий у больных ИБС существует взаимосвязь.

В ходе крупного исследования NOPE установлено, что среди 976 пациентов с высоким риском сосудистых осложнений, принимавших аспирин, лица со значениями $11 - \text{дегидроТхВ2}$ (показатель, позволяющий косвенно судить о функциональной активности тромбоцитов), находившимися в пределах верхнего квартиля, в сравнении с пациентами, имевшими значения указанного показателя в пределах нижнего квартиля, имели в 1,8 раза более высокий риск ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти [11]. Доказательства взаимосвязи клинических исходов у больных ОКС, получавших комбинированную терапию клопидогрелом и аспирином, и перенёсших ЧКВ со стентированием, с лабораторными показателями недостаточного подавления функциональной активности кровяных пластинок получены в исследовании *Cuisset T. и соавт.* (2006 г.) среди пациентов с лабораторными признаками резистентных к клопидогрелу, частота кардиоваскулярных событий была существенно выше. В ходе проспективного исследования *Gut P.A. и соавт.* обнаружено, что среди 326 больных, получавших дезагреганты, 5% пациентов имели низкую чувствительность к аспирину (по результатам оптической агрегометрии тромбоцитов); среди этих лиц риск смерти, ИМ и инсульта на протяжении 2-х летнего наблюдения был в 3 раза выше [12]. Оценка взаимосвязи между чувствительностью тромбоцитов к дезагрегантам и риском кардиоваскулярных событий у больных ОКС представлена в исследовании *Matetzky S. и соавт.* [13]. Больных ИМ с подъёмами сегмента ST, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию и перенёсших вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ, либо операция коронарного шунтирования), по степени снижения АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов к 6 дню терапии разделили на квартили. Частота сердечно-сосудистых событий на протяжении последующих 6 месяцев наблюдения была максимальной (40%) среди пациентов, резистентных к клопидогрелу (1 квартиль) и минимальной (0%) в третьей и четвёртой квартилях ($p=0,007$). Аналогичные данные приводят *Muller I. и соавт.* [14]. У больных ИБС, перенёсших коронарную реваскуляризацию, частота подострых тромбо-

зов стента была существенно выше в группе лиц с низкой чувствительностью к клопидогрелу.

Среди причин вариабельности антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. Клинические факторы резистентности к дезагрегантам включают низкую приверженность больных лечению, нарушения абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте (характерно для аспирина в виде таблеток с защитным покрытием), период обострения ИБС (в связи с повышенным содержанием в крови агонистов агрегации тромбоцитов и высокой активностью реакций воспаления) и декомпенсации сердечной недостаточности, множественные факторы сердечно-сосудистого риска (гиперлипидемия, курение, ожирение, сахарный диабет), конкурентные взаимодействия данных препаратов с другими лекарственными средствами (нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, статины).

В связи с возможностью негативного взаимодействия ИАПФ с аспирином Международной группой по изучению ИАПФ был предпринят мета-анализ 6 крупных длительных рандомизированных исследований, включавший 22000 больных. Установлено, что применение ИАПФ у пациентов, получающих аспирин, снижает риск основных сердечно-сосудистых событий на 20%, а среди не получающих аспирин – на 29% ($p=0,07$) [15]. Исходя из результатов мета-анализа, всем больным высокого риска рекомендуют совместный прием ИАПФ и аспирин.

Основанием для утверждения возможности взаимодействия некоторых статинов (аторвастатин, симвастатин) с клопидогрелом послужили данные о том, что статины, ингибируя CYP 3A4, способны уменьшать превращение клопидогрела в его активные формы. С целью оценки влияния клопидогрела на эффективность статинов предпринят ретроспективный анализ исследования CREDO [16]. Установлено, что статины, метаболизм которых как связан с CYP 3A4, так и не имеет к нему отношения, не оказывают влияния на клиническую эффективность клопидогрела.

Вариабельность антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов может быть связана с кле-

точными и генетическими факторами. Клеточные факторы, обуславливающие сниженную чувствительность тромбоцитов к дезагрегантам, включают недостаточное подавление дезагрегантами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), повышенную экспрессию в тромбоцитах ЦОГ-2, образование 8-изопростагландина F₂, активацию тромбоцитов через альтернативные пути, повышенную активность воспалительных реакций. Генетические факторы вариабельности антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов могут быть обусловлены H2 гаплотипом P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, полиморфизмом генов ЦОГ-1, гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда.

Методы преодоления резистентности к дезагрегантам находятся на стадии разработки. Считают, что в первую очередь следует обращать внимание на клинические причины резистентности к дезагрегантам: приверженность пациентов лечению, контроль за приёмом препаратов, коррекцию факторов риска ИБС, отмену нестероидных противовоспалительных средств. Для преодоления резистентности к дезагрегантам изучается клиническая эффективность и безопасность высоких нагрузочных доз клопидогрела (на фоне лечения аспирином). Показано, что у больных, перенёвших ЧКВ со стентированием, нагрузочная доза клопидогрела 600 мг по отношению к дозе 300 мг снижает количество пациентов, резистентных к препарату с 25 до 17% (недостаточно) и с 55 до 13% ($p=0,003$) при оценке активности тромбоцитов по экспрессии гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов и Р-селектина соответственно [17]. Для оценки эффективности различных нагрузочных доз клопидогрела было предпринято исследование ARMYDA-2 [18]. Клопидогрел (на фоне приёма аспирина) назначали за 4-8 часов до ЧКВ в нагрузочной дозе 300 и 600 мг. При использовании более высокой нагрузочной дозы клопидогрела кумулятивная частота смертей, ИМ и повторных реваскуляризаций за 30 дней наблюдения была достоверно меньше (12 и 4% соответственно; $p=0,041$), так же, как и риска развития ИМ в связи с ЧКВ (снижение частоты случаев на 50%).

Для повышения эффективности антитромботического лечения и преодоления резистентности

к антитромбоцитарным препаратам разрабатываются и проходят клиническую апробацию дезагреганты с иным механизмом действия: прасутгрел (группа тиенопиридинов), нетиенопиридиновые блокаторы рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов для внутривенного введения (кангрелор) и перорального приёма (AZD 6140).

Заключение

Таким образом, проведённые контролируемые исследования позволяют сегодня достаточно чётко определить сферы применения комбинированной антитромбоцитарной терапии (аспирин в сочетании с клопидогрелом) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Прежде всего, это больные с очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска – ИМ с подъёмами сегмента ST, ИМ без подъёмов сегмента ST, нестабильная стенокардия, ЧКВ при обострениях ИБС и стабильной коронарной болезни сердца. При всех вышеуказанных состояниях определена оп-

тимальная временная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии. В то же время сегодня отсутствуют основания к применению комбинации аспирина и клопидогрела для профилактики атеротромботических осложнений у стабильных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лиц с множественными факторами риска, а также с целью предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией, не имеющих противопоказаний к непрямому антикоагулянтам. Одна из существенных проблем применения антитромбоцитарной терапии у больных ИБС заключается в развитии резистентности к указанным средствам. Более глубокий анализ причин и механизмов низкой чувствительности к дезагрегантам, разработка стандартизованных лабораторных методов их диагностики, внедрение в клиническую практику новых антитромбоцитарных средств и их комбинаций, вероятно, позволят повысить эффективность проводимых вмешательств в лечении и профилактике ИБС.

Литература

1. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
2. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. *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.
3. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
4. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G. *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.
5. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann III J.T. *et al.* for the CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
6. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.-J., *et al.* 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.
7. Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C., *et al.* Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement. Results From the PREMIER Registry. *Circulation* 2006; 113: 2803–2809.
8. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2008; 51: 172–209.

9. *Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W., et al.* Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
10. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
11. *Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., et al.* Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-1655.
12. *Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al.* A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 961-965.
13. *Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-3175.
14. *Muller I., Besta F., Schulz C., et al.* Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-887.
15. *Teo K.K., Yusuf S., Pfeffer M., et al.* Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037-1043.
16. *Saw J., Steinhubl S.R., Berger P.B., et al.* Lack of adverse clopidogrel atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 108: 921-924.
17. *Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardi E., et al.* High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *European Heart Journal* 2004; 25: 1903-1910.
18. *Patti G., Colonna G., Pasceri V., et al.* Randomized Trial of High Loading Dose of Clopidogrel for Reduction of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Coronary Intervention Results From the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation* 2005; 111: 2099-2106.