

МЕСТО ТИКАГРЕЛОРА В НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

А.Д. ЭРЛИХ, д.м.н.

Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье представлены основные результаты крупных клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность антиагрегантного препарата — ингибитора P2Y₁₂ тикагрелора. Эти исследования — PLATO, ATLANTIC и PAGASUS-TIMI 54 — стали основаниями для включения тикагрелора в клинические руководства по лечению острого коронарного синдрома (ОКС). В этих руководствах тикагрелор обозначен как основной препарат, который должен быть добавлен к ацетилсалициловой кислоте в качестве компонента двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при ОКС. Новые руководства 2015 г. по лечению пациентов с ОКС без подъемов ST не только отдают предпочтение тикагрелору перед клопидогрелом, но и устанавливают возможность для некоторых пациентов с высоким риском ишемических осложнений и низким риском кровотечений продлевать ДАТ дольше 12 мес. Кроме того, в материале представлены данные некоторых регистров ОКС, проводившихся в России, где оценивалась частота использования тикагрелора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия, тикагрелор, PLATO, ATLANTIC и PAGASUS-TIMI 54

Одним из важнейших подходов к лечению острого коронарного синдрома (ОКС) является воздействие на систему гемостаза, направленное на подавление различных звеньев тромбообразования. Так как наиболее ранние патологические процессы, связанные с развитием ОКС, обусловлены агрегацией и адгезией тромбоцитов [1], современные подходы к лечению заключаются в том, чтобы при любом типе ОКС — с подъемами сегмента ST (ОКСпST) и без подъемов сегмента ST (ОКСбпST) — как можно раньше и как можно сильнее начать антитромбоцитарную терапию. Уже почти 30 лет незаменимым атрибутом раннего подавления агрега-

ции тромбоцитов при ОКС является ацетилсалициловая кислота [2]. Однако разнообразие механизмов, которые участвуют в агрегации и адгезии тромбоцитов, заставляет рассматривать возможности для многокомпонентного воздействия на эти патологические процессы при ОКС. Одними из таких ключевых «точек воздействия» являются рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂. Подавление агрегации тромбоцитов путем воздействия на рецепторы P2Y₁₂ применяется в клинической практике уже более 15 лет, когда в клиническом исследовании CURE блокатор рецепторов P2Y₁₂ клопидогрел, добавленный к АСК у пациентов с ОКСбпST, показал преимущество

перед использованием монотерапии АСК в отношении предотвращения неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть + инфаркт миокарда + инсульт) [3].

С этого времени двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), сочетающая в себе использование АСК и блокатора рецепторов P2Y₁₂, стала обязательным компонентом в лечении ОКС. Более того, к различным аспектам, касающимся особенностей использования ДАТ, в последние годы было приковано особое внимание исследователей, и именно эта часть лечения ОКС претерпела наиболее серьезные изменения. В первую очередь эти изменения касаются появления новых антитромбоцитарных препаратов — прасугрела и тикагрелора.

Если прасугрел, как и клопидогрел, по своей структуре является тиенопиридином, то тикагрелор относится к другой химической группе — он производное циклопентилтриазолопиримидина. От других блокаторов рецепторов P2Y₁₂ тикагрелор в первую очередь отличается тем, что его действие на тромбоциты является обратимым, т.е. способность тромбоцитов к агрегации полностью восстанавливается после того, как связь препарата с рецепторами разорвется. Важно, что степень подавления агрегации тромбоцитов прямо зависит от концентрации тикагрелора в плазме, двукратный прием препарата позволяет поддерживать в плазме его достаточно стабильную концентрацию.

Кроме обратимости действия важной особенностью тикагрелора является то, что в отличие от тиенопиридинов он является не пролекарством, а активно действующим веществом. То есть после всасывания из пищеварительного тракта клопидогрел и прасугрел проходят этап метаболизма до превращения в активный препарат, а тикагрелор, попадая в кровоток, непосредственно, без после-

дующих превращений, соединяется с P2Y₁₂ рецепторами тромбоцитов. Именно благодаря этому обстоятельству антиагрегантное действие тикагрелора начинается уже через 30 мин после его приема, а пик концентрации и пик действия фиксируются через 2 ч после приема [4]. В небольшом исследовании ONSET/OFFSET было показано, что антиагрегантная активность тикагрелора проявлялась достоверно раньше, а сила его действия была достоверно выше по сравнению с клопидогрелом [5].

ИССЛЕДОВАНИЕ PLATO

Клиническая эффективность и безопасность использования тикагрелора у пациентов с ОКС была изучена в клиническом исследовании PLATO (Study of Platelet Inhibition And Patient Outcomes) [6].

PLATO было организовано как рандомизированное двойное слепое исследование, куда включались пациенты с ОКСпST, которым было запланировано первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и пациенты с ОКСбпST, независимо от стратегии лечения госпитализированные в первые 24 ч от начала симптомов ОКС.

У пациентов с ОКСбпST для включения в исследование должны были быть признаки умеренного или высокого риска, а именно, как минимум два из следующих трех признаков: смещение сегмента ST на ЭКГ, повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, а также хотя бы один из таких признаков, как возраст ≥ 60 лет, инфаркт миокарда (ИМ) или коронарное шунтирование в прошлом, известный коронарный стеноз $\geq 50\%$, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в прошлом, сахарный диабет, заболевание периферических артерий или скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м².

В исследование не включались пациенты, у которых были любые противопоказания к приему клопидогрела, пациенты, которым был проведен фибринолизис при ОКСпST в последние 24 ч, пациенты, нуждающиеся в постоянном приеме пероральных антикоагулянтов, а также те, у кого был высокий риск брадикардии или сопутствующее лечение препаратами, влияющими на цитохром P-450 3A.

Все включенные в исследование PLATO пациенты принимали АСК, а в дополнение к ней были рандомизированы либо к приему клопидогрела, либо к приему тикагрелора. Клопидогрел назначался в нагрузочной дозе 300 мг (только тем, кто его не получал последние 5 дней), а затем — 75 мг 1 раз в день (в случае проведения ЧКВ перед его началом эти пациенты получали еще 300 мг клопидогрела). Пациентам, рандомизированным к приему тикагрелора, он назначался в нагрузочной дозе 180 мг, а затем 90 мг 2 раза в сутки. К приему тикагрелора были рандомизированы также те пациенты, которые догоспитально длительно или «остро» получали клопидогрел (его открытый прием после рандомизации прекращался). Запланированная длительность лечения составляла 12 мес, и за это время в виде «первичных конечных точек» оценивалась частота наступления смерти от сосудистых причин, нового ИМ или инсульта. «Первичными» критериями безопасности были крупные кровотечения.

В исследование были включены 18 624 пациента, из которых 9291 были рандомизированы к приему клопидогрела, а 9333 — к приему тикагрелора. По основным клиническим, анамнестическим характеристикам, а также по частоте использования различных медикаментов и частоте выполнения инвазивных коронарных процедур группы между собой значительно не различались.

При анализе эффективности в исследовании PLATO было показано, что частота наступления событий «первичной конечной точки» в группе пациентов, которые получали тикагрелор, по сравнению с теми, кто получал клопидогрел, была статистически значительно меньше — 9,8% против 11,7% (относительный риск [ОР] 0,84; 95% доверительный интервал (95% ДИ, 0,77–0,92; $p < 0,001$). Было продемонстрировано, что прием тикагрелора в сочетании с АСК был связан с абсолютным снижением риска наступления случаев сердечно-сосудистой смерти или нового ИМ, или инсульта на 1,9% и с относительным снижением риска наступления этих событий на 16% по сравнению с использованием клопидогрела. Показатель NNT (number need to treat), т.е. число пациентов, которых надо было пролечить тикагрелором, а не клопидогрелом, чтобы предотвратить одно неблагоприятное событие, составил 54.

Эти цифры были получены в отношении всей длительности приема исследуемых препаратов — 12 мес. Но преимущество тикагрелора проявлялось гораздо раньше — уже к 30-му дню от начала ОКС в группе клопидогрела частота «первичных» неблагоприятных событий составила 5,4%, а в группе тикагрелора — 4,8% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77–1,00; $p = 0,045$).

Частота наступления некоторых других неблагоприятных событий также была значительно меньше у пациентов, принимавших тикагрелор: смерть от сердечно-сосудистых причин (4,0% против 5,1%; ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91; $p = 0,001$), смерть от любых причин (4,5% против 5,9%; ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89; $p < 0,001$), новый ИМ (5,8% против 6,9%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,75–0,95; $p = 0,005$). По частоте развития инсульта группы достоверно не различались. Среди пациентов, которые получили инвазивное лечение в связи с ОКС, частота этих «вторичных конечных точек» также была

значимо меньшей среди пациентов, принимавших тикагрелор.

При отдельном анализе результатов у пациентов с разными типами ОКС было показано, что среди лиц с ОКСбпST (59% от всех включенных) частота наступления неблагоприятных событий «первичной конечной точки» в группе тикагрелора была достоверно меньше: 12,0 против 14,3%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,74—0,93%; $p = 0,0013$ [7]. Среди пациентов с ОКСнST частота «первичной конечной точки» в группах тикагрелора и клопидогрела статистически значимо не различалась (10,8 против 9,4%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,75—1,01; $p = 0,07$), но прием тикагрелора был связан с меньшей частотой развития нового ИМ (ОР 0,80; $p = 0,03$), смерти от любой причины (ОР 0,82; $p = 0,03$), тромбоза стента (ОР 0,66; $p = 0,03$), но с большей частотой развития инсульта (ОР 1,63; $p = 0,02$) [8].

При отдельном анализе подгрупп пациентов с ОКСбпST, лечившихся консервативно, было выявлено, что с приемом тикагрелора была связана статистически незначимая тенденция к меньшей частоте наступления «первичной конечной точки» (11,6 против 9,6%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,72—1,01; $p > 0,05$), а также достоверно меньшая частота смертельных исходов от любых причин (6,7% против 4,8%; ОР 0,73; 95% ДИ 0,57—0,93; $p < 0,05$).

Говоря об аспектах безопасности тикагрелора по результатам исследования PLATO, надо отметить, что частота развития крупных кровотечений между группами сравнения достоверно не различалась: 11,6% у принимавших тикагрелор и 11,2% у принимавших клопидогрел ($p = 0,45$). В группе тикагрелора было достоверно больше крупных кровотечений, развитие которых не было связано с выполнением коронарного шунтирования: 4,5% против 3,8% ($p = 0,03$). Однако частота угрожающих жизни и фатальных кровотечений в группах тикагрелора и клопидогрела досто-

верно не различалась (5,8% в обеих группах). Не было также достоверных различий при отдельном подсчете частоты развития фатальных кровотечений (0,3% в обеих группах).

ИССЛЕДОВАНИЕ ATLANTIC

С учетом того, что важной особенностью тикагрелора является быстрота его действия, резонно было бы предположить, что максимально рано назначенный препарат сможет оказывать максимальную пользу. Клиническая необходимость такой быстроты особенно очевидна при ОКСнST, когда поврежденной оказывается порой значительная часть миокарда, а польза от медицинских воздействий прогрессивно уменьшается с каждой минутой отсрочки лечения. Именно с этой целью — оценить пользу от максимально раннего исследования тикагрелора, на догоспитальном этапе, у пациентов с ОКСнST было проведено клиническое исследование ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery) [9]. В качестве критерия пользы от раннего использования тикагрелора была оценена степень улучшения коронарной перфузии.

В исследование включались пациенты с ЭКГ-признаками ОКСнST (элевация ST на ≥ 1 мм как минимум в двух смежных отведениях), которым было запланировано первичное ЧКВ, а симптомы ОКС появились менее 6 ч назад. В качестве первичной конечной точки оценивались нормализация подъема сегмента ST между догоспитальной оценкой и внутригоспитальной перед ЧКВ (снижение подъема $\geq 70\%$ от исходного), а также кровоток в пораженной артерии по TIMI при первой КАГ (достижение степени TIMI 3).

В исследование были включены 1862 пациента, которые были рандомизированы к од-

ной из двух схем лечения: в одной группе пациенты в дополнение к АСК получали 180 мг тикагрелора догоспитально, а затем плацебо во время КАГ ($n = 909$), а в другой, наоборот, плацебо давалось догоспитально, а нагрузочная доза тикагрелора во время КАГ ($n = 953$).

По результатам анализа исследования ATLANTIC было установлено, что между группами, где нагрузочная доза тикагрелора давалась догоспитально, и в стационаре не было достоверных различий по «первичной конечной точке». Так, доли пациентов, у которых после ЧКВ отсутствовала явная динамика подъемов сегмента ST в группах догоспитального и внутригоспитального начала приема тикагрелора, составляли 42,5 и 47,5% соответственно ($p > 0,05$), а доли тех, у кого после ЧКВ не было коронарного кровотока, TIMI 3—17,8% и 19,6% соответственно ($p > 0,05$). Не было выявлено также различий между группами сравнения по частоте развития серьезных нежелательных эффектов (смерть, ИМ, инсульт или экстренная реваскуляризация) за 30 дней наблюдения (4,5 против 4,4%; отношение шансов 1,03; 95% ДИ 0,66—1,00; $p = 0,91$). Не было выявлено значимых различий между группами по частоте развития кровотечений любой тяжести, как в очень ранний период, так и за время 30-дневного наблюдения. Число смертельных исходов от любых причин в группе догоспитального начала приема тикагрелора было недостоверно выше — 30 (3,3%) против 19 (2,0%) [ОШ 1,68; 95% ДИ 0,94—3,01; $p = 0,08$].

Интересно, что было получено достоверное различие по частоте развития тромбоза стента: он значимо реже отмечался в группе догоспитального начала приема тикагрелора по сравнению с внутригоспитальным через 30 дней после ЧКВ (0,2 против 1,2%; отношение шансов 0,19; 05% ДИ 0,04—0,86; $p = 0,02$).

Причем статистически значимым это различие становилось уже через 24 ч после ЧКВ.

Таким образом, в исследовании ATLANTIC раннее догоспитальное применение тикагрелора у пациентов с ОКСпСТ хотя и не улучшило коронарную реперфузию до выполнения ЧКВ, но оказалось безопасным и достоверно снизило риск тромбоза стентов.

ИССЛЕДОВАНИЕ PEGASUS-TIMI-54

Идея возможности продления ДАТ дольше рекомендованных 12 мес обусловлена необходимостью защитить пациентов от повторных острых ишемических событий, в том числе от повторения острого ИМ в отдаленные после ОКС сроки. Хорошо известно, что и более чем через 12 мес после ОКС этот риск порой остается высоким. Косвенное подтверждение пользы от такого продления было получено в исследовании CHARISMA [10, 11]. И хотя его результаты показали, что добавление клопидогрела к АСК у пациентов без ОКС, но с клинически доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска не было связано с улучшением клинических исходов, но в отдельных группах пациентов (перенесших в прошлом ИМ или инсульт) такая ДАТ, начатая вне ОКС, ассоциировалась с достоверным уменьшением частоты наступления неблагоприятных ишемических событий — смерти от сосудистых причин, инфаркта или инсульта.

С целью выяснения, сможет ли добавление тикагрелора к стандартной терапии (включая АСК в низкой дозе) привести к уменьшению частоты неблагоприятных исходов у пациентов после ИМ, было организовано клиническое исследование PEGASUS-TIMI-54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) [12]. В исследование вклю-

чались стабильные пациенты, перенесшие ИМ в период 1–3 года и имеющие ≥ 1 дополнительного атеротромботического фактора риска. Пациенты рандомизировались к двойному слепому приему тикагрелора 90 мг 2 раза в день, тикагрелора 60 мг 2 раза в день или плацебо. Все три группы принимали АСК 75–150 мг в день. В исследование были включены 21 162 пациента, медиана лечения которых составляла 33 мес (минимум 16, максимум — 47 мес), а в качестве «первичной конечной точки» эффективности оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта. Результаты исследования показали, что частота наступления «первичной конечной точки» была достоверно меньше в обеих группах тикагрелора по сравнению с плацебо: для тикагрелора 90 мг ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96; $p = 0,008$, а для тикагрелора 60 мг ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,95; $p = 0,004$. Вместе с тем частота больших кровотечений по критериям TIMI в обеих группах тикагрелора была значимо выше по сравнению с группой плацебо, однако по частоте случаев фатальных или внутричерепных кровотечений группы тикагрелора не отличались от плацебо. При этом для тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день была отмечена тенденция к меньшей частоте развития кровотечений по сравнению с дозой 90 мг 2 раза в день. По результатам исследования был сделан вывод, что длительная ДАТ в сочетании тикагрелора с АСК в низкой дозе должна быть рассмотрена у некоторых пациентов, перенесших ИМ.

ТИКАГРЕЛОР В КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВАХ

Результаты исследования PLATO стали основанием для включения тикагрелора в клинические руководства по лечению ОКС. Так, в тексте руководства Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКСбпСТ

[13], опубликованного в 2011 г., впервые тикагрелор был упомянут в качестве препарата «первой линии» для ДАТ. В августе 2015 г. вышло в свет обновленное европейское руководство по лечению ОКСбпСТ [14], в котором по-прежнему добавление ингибитора P2Y₁₂ к АСК является важнейшей рекомендацией — класс IA. Среди ингибиторов P2Y₁₂ тикагрелор сохранил превалирующее место, и его назначение в дозе 180 мг нагрузочно, затем 90 мг 2 раза в день рекомендовано при отсутствии противопоказаний (геморрагический инсульт в прошлом или продолжающееся кровотечение) всем пациентам с умеренным и высоким ишемическим риском независимо от стратегии лечения, включая тех, кто ранее получил клопидогрел (который должен быть прекращен с началом приема тикагрелора) — класс IB.

Кроме того, пациенты, которым проводится ЧКВ, не имеющие высокого геморрагического риска, могут в дополнение к АСК получить прасутрел (класс IB). Для тех пациентов, которые не могут получать ни тикагрелор ни прасутрел, или тем, кому требуются пероральные антикоагулянты, руководства предлагают использовать клопидогрел (класс IB).

В отношении длительности использования ДАТ новые руководства по лечению ОКСбпСТ по-прежнему предлагают срок 12 мес. Однако в связи с новыми данными клинических исследований, в том числе PEGASUS, появилась рекомендация о возможности использования ингибитора P2Y₁₂ в дополнение к АСК свыше 1 года после тщательной оценки ишемического риска и риска кровотечений у каждого пациента (класс IIbA). Для пациентов, которым в связи с ОКСбпСТ было проведено стентирование стентом, выделяющим лекарства, и имеющим высокий риск кровотечений, руководства предлагают рассмотреть возможность

сократить срок ДАТ до 3–6 мес (класс IIbA). Однако преимущественным препаратом в исследованиях, на которых была сформулирована эта рекомендация, был клопидогрел.

В руководствах по лечению пациентов с ОКСпST, выпущенных Европейским обществом кардиологов в 2012 г. [15], указывается, что пациенты, которые лечатся с использованием ЧКВ в дополнение к АСК, должны получить прасугрел, если ранее не получали клопидогрел или не имели инсульта/ТИА в прошлом и моложе 75 лет (класс IB), или тикагрелор 180 мг нагрузочно и далее 90 мг 2 раза в сутки (класс IB). Если же прасугрел или тикагрелор недоступны, в дополнение к АСК пациент должен получить 600 мг клопидогрела и далее 75 мг в сутки (класс IC). Для пациентов с ОКСпST, получивших фибринолизис или оставшихся без реперфузии, единственным препаратом, который должен быть добавлен к АСК как компонент ДАТ, является клопидогрел. При этом можно только предполагать, как повлияют результаты исследования ATLANTIC на будущие руководства по ДАТ при ОКСпST. Скорее всего возможность использовать тикагрелор в ранний период на догоспитальном этапе будет учтена, и эта рекомендация получит класс IIa или IIb. Таким образом, можно видеть, что результаты клинических исследований с тикагрелором, закончившиеся в настоящее время, ста-

ли весомым основанием для того, чтобы этот препарат стал одним из ведущих антиагрегантов, применяющихся при лечении ОКС.

Не удивительно, что в реальной клинической практике тикагрелор используется все шире. Так, например, в первом московском регистре ОКС (ноябрь 2012 г.) частота использования тикагрелора составила 4,3% [16]. Но уже в 2015 г. в российском регистре РЕКОРД-3 показано, что тикагрелор во время пребывания в стационаре при ОКСбпST получали 12,6% пациентов, а при ОКСпST — 15,7%.

В регистре РЕКОРД-3 также показано, что у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых ЧКВ, тикагрелор использовался заметно чаще — в 29,5% случаев (данные пока не опубликованы).

Схожая частота использования тикагрелора была продемонстрирована в немецком регистре ALKK-PCI, где пациенты с ОКСбпST, лечившиеся ЧКВ, в 25% случаев получили тикагрелор (данные были собраны в 2011–2013 гг.) [17].

Можно предположить, что применение тикагрелора — препарата, занимающего в клинических руководствах по лечению ОКС одно из ведущих мест, в будущем будет гораздо шире использоваться в клинической практике.



ИСТОЧНИКИ

1. Libby P. Current concepts of pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001. 104: 365–72.
2. ISIS-2 collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 1988. 332 (8607): 349–360.
3. The 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. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-

- blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*, 2006. 27: 1038–1047.
5. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009. 120(25): 2577–85.
 6. Wallentin L, Backer RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361: 1045–57.
 7. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*, 2014. 35(31): 2083–2093.
 8. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*, 2010. 122(21): 2131–41.
 9. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1016–1027.
 10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006. 354: 1706–17.
 11. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49: 1982–8.
 12. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014. 167: 437–44.
 13. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2011. 32, 2999–3054.
 14. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
 15. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012. 33, 2569–2619.
 16. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*, 2013. 12: 4–13.
 17. Zeymer U, Hochadel M, Elsaesser A, et al. Use of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients with NSTEMI-ACS undergoing PCI in clinical practice: results of the ALKK-PCI registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(10_S).