



Информационный сервис «База данных клинических исследований» в рациональном назначении антиагрегантов

Елисеева Е. В.¹, Манеева Е. С.¹, Тыртышникова А. В.¹, Ли О. Н.¹, Грибова В. В.², Окунь Д. Б.²

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения РАН»,
Владивосток, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, связанных с атеротромботическими осложнениями, в последние десятилетия возросла и обусловлена неуклонным ростом болезней системы кровообращения. В связи с этим особый интерес представляют как давно известные лекарственные препараты (ЛП) с антиагрегантными свойствами, так и инновационные средства.

Цель. Провести информационный поиск и наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для антиагрегантов с высокими уровнями доказанной эффективности и управляемой безопасностью.

Материалы и методы. Поиск и анализ результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализа проводился в международных базах медицинских публикаций с последующим внесением в «Базу данных клинических исследований лекарственных средств».

Результаты. Антиагреганты обладают положительным действием на «твёрдые» конечные точки РКИ в виде статистически достоверного снижения числа сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Выводы. Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» и доказательная информация об антиагрегантах могут применяться профессионалами здравоохранения для рационального назначения ЛП в клинической практике.

Ключевые слова: антиагреганты; информационный сервис База данных клинических исследований лекарственных средств; рандомизированные клинические исследования; метаанализ; рациональное использование лекарственных средств

Для цитирования: Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Тыртышникова А. В., Ли О. Н., Грибова В. В., Окунь Д. Б. Информационный сервис «База данных клинических исследований» в рациональном назначении антиагрегантов. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):19–37. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0002>. EDN: DIPQVF.

Поступила: 23.10.2025. В доработанном виде: 23.11.2025. Принята к печати: 10.12.2025. Опубликовано: 25.12.2025

Information service “Clinical Research Database” in the rational prescription of antiplatelet agents

Ekaterina V. Eliseeva¹, Elena S. Maneeva¹, Anna V. Tyrtshnikova¹, Olga N. Li¹, Valeria V. Gribova², Dmitry B. Okun²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² Institute of Automation and Control Processes Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Abstract

Relevance. The relevance of primary and secondary prevention of cardiovascular disasters associated with atherothrombotic complications has increased in recent decades and is due to the steady increase in diseases of the circulatory system. In this regard, both long-known medicinal products with antiplatelet properties and innovative products are of particular interest.

Objective. Conduct an information search and fill the “Clinical Research Database” service for antiplatelet agents with high levels of proven efficacy and manageable safety.

Materials and methods. Search and analysis of the results of randomized clinical trials and meta-analysis were conducted in the international databases of medical publications with subsequent submission of the results to the “Clinical Research Database” for antiplatelet agents.

Results. Antiplatelet agents have a positive effect on “hard” endpoints of randomized clinical trials in the form of a statistically significant decrease in the number of cardiovascular complications and mortality.

Conclusions. The information service “Clinical Research Database” and evidence-based information about antiplatelet agents can be used by healthcare professionals for the rational prescription of medicines in clinical practice.

Keywords: antiplatelet agents; Information service Clinical Research Database; randomized clinical trials; meta-analysis; rational use of medicines

For citation: Eliseeva EV, Maneeva ES, Tyrtysnikova AV, Li ON, Gribova VV, Okun DB. Information service “Clinical Research Database” in the rational prescription of antiplatelet agents. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(4):19–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0002>. EDN: DIPQVF.

Received: 23.10.2025. **Revision received:** 23.11.2025. **Accepted:** 10.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

Введение / Introduction

Современные достижения фармакотерапии в кардиологии, кардиохирургии и смежных специальностях, а также создание высокоэффективных ЛП открывают новые перспективы в лечении многих заболеваний, связанных с патологией гемостаза [1].

Актуальность первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, связанных с атеротромботическими осложнениями, в последние десятилетия возросла и обусловлена неуклонным ростом болезней системы кровообращения. В связи с этим особый интерес представляют как давно известные ЛП с антиагрегантными свойствами, так и инновационные средства. [1–5].

Действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) на тромбоциты было впервые описано в 1954 г. профессором Женевского Университета *Boissac H*. В 1967 г. американский гематолог *Quick A* обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения [2, 3].

В 1971 г. британским фармакологом *Vane J* с соавт. опубликована работа, удостоенная Нобелевской премии, в которой описано дозозависимое действие АСК на синтез простагландинов [2, 3].

За этими открытиями последовали многочисленные мировые научные исследования, в которых идентифицирована и выделена фармакологическая цель действия АСК, — фермент циклооксигеназа (ЦОГ), открыт антитромбоцитарный эффект препарата, связанный с необратимым ингибированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана A₂ (TxA₂), — одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации [2, 3].

В настоящее время антитромботические средства играют важнейшую роль в рациональной фармакотерапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) для снижения риска острых ишемических событий и повторных атеротромботических осложнений [1–5].

Современные антиагреганты различаются по механизму действия: ингибиторы ЦОГ-1 — АСК; блокаторы пуриновых P₂Y₁₂ рецепторов к аденозиндифосфату (АДФ): первого поколения — тиклопидин, второго — клопидогрел и кангрелор, третьего — прасугрел, тикагрелор; блокаторы гликопротеиновых GPIIb/IIIa рецепторов — абциксимаб, эптифибатид, тирофибан [1–5].

К основным показаниям для применения антиагрегантов относятся: профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) — нестабильной и стабильной стенокардии; предупреждение повторного инфаркта миокарда (ИМ), повторной транзиторной ишемической атаки (ТИА) и повторного ишемического инсульта (ИИ) у пациентов, ранее перенёвших нарушение мозгового кровообращения, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии), а также профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сердце и сосудах [6–10].

По результатам многочисленных РКИ, антиагреганты являются препаратами с высокой эффективностью и занимают лидирующие позиции по благоприятному влиянию на «твёрдые» конечные точки — снижению числа фатальных осложнений и смерти по причине сердечно-сосудистых событий. Безопасность данных ЛП в большинстве случаев — управляема при соблюдении инструкции по медицинскому применению. В свете этого актуальным является предоставление профессионалам здравоохранения доказательной информации о РКИ и результатах метаанализа, собранной в одном электронном ресурсе, — «Базе данных клинических исследований лекарственных средств», с целью рационального назначения антиагрегантов [9–11].

Цель / Goal

Провести информационное наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для ЛП с антиагрегантным действием для предоставления профессионалам здра-

воохранения доказательной информации о РКИ и результатах метаанализа с целью рационального назначения антиагрегантов.

Задачи / Objectives

- Провести поиск и анализ современной доказательной информации о ЛП из группы антиагрегантов — АСК, клопидогрела, тикагрелора в виде РКИ, результатов метаанализа.
- Внести полученные результаты поиска в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств».
- Разработать рекомендации по рациональному назначению антиагрегантов.

Материалы и методы / Materials and methods

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», созданный на облачной платформе IACPaaS (Intelligent Applications, Control and Platform as a Service), — для разработки, управления и удалённого использования интеллектуальных облачных сервисов Института автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДВО РАН). База является прикладным ресурсом и построена на основе онтологии с формализацией в области медицинских знаний для получения информации в режиме реального времени о результатах РКИ, сборниках систематических обзоров и метаанализа. Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» характеризуется доступным интерфейсом с интуитивно понятным редактором онтологий и представлен следующими разделами-вершинами:

- «Международное непатентованное наименование лекарственного препарата» (МНН ЛП) или «Фиксированная комбинация МНН»;
- «Номер протокола клинического исследования или номер публикации»;
- «Область применения»;
- «Нозологии»;
- «Разделы медицины».
- «Клиническое исследование»:
 - «Данные об эффективности»;
 - «Цель»;
 - «Количество пациентов»;
 - «Ссылки на протокол исследования»;
 - «Лекарственная форма, дозировка, правила приёма».
- «Схема применения»:
 - МНН ЛП.

- Категория ЛП в исследовании:
 - лекарственная форма;
 - дозировка;
 - правила приёма;
 - схема назначения.
- «Описание схемы применения»;
- «Критерии проведения РКИ»:
 - критерии соответствия;
 - критерии включения;
 - критерии исключения.
- «Описание наблюдаемых эффектов»:
 - клинически значимый эффект.
- «Сборник системных обзоров и результатов метаанализа» [11].

Поиск информации о РКИ и результатах метаанализа для включения в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» осуществлялся в базах медицинских публикаций: National Library of Medicine (PubMed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Elsevier (<https://www.elsevier.com/>), Cochrane (<https://www.cochrane.org/>) [11–14].

При поиске, анализе и внесении информации в «Базу данных клинических исследований лекарственных средств» использовались официальные сайты Министерства здравоохранения Российской Федерации: Государственный реестр лекарственных средств — <https://grls.minzdrav.gov.ru/> и Рубрикатор клинических рекомендаций — <https://cr.minzdrav.gov.ru/> [11, 15, 16].

Информация об антиагрегантах систематизировалась с учётом современных представлений о фармакодинамике и особенностях применения ЛП, результатов РКИ и метаанализа.

Результаты / Results

Ацетилсалициловая кислота

АСК обладает антиагрегантным действием, в основе которого лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез ТхА₂ и подавляется агрегация тромбоцитов. Считается, что антиагрегантный эффект наиболее выражен в тромбоцитах в связи с тем, что они не способны повторно синтезировать ЦОГ. Она восполняется только в процессе образования новых тромбоцитов (продолжительность «жизни» тромбоцитов измеряется 7–10 днями). ЦОГ тромбоцитов более чувствительна, чем аналогичный фермент сосудистой стенки. Поэтому синтез тромбоксана подавляется в большей степени, чем простаглицлина. Это разли-

чие эффекта особенно чётко проявляется при использовании препарата в небольших дозах. В результате преобладает антиагрегантный эффект, который может сохраняться несколько дней, что объясняется необратимостью ингибирующего действия АСК на ЦОГ тромбоцитов. ЦОГ стенки сосудов восстанавливает свою активность в течение нескольких часов. Поэтому длительность снижения содержания тромбосана больше, чем простагличина [1, 6].

При анализе результатов исследований АСК за основу нами взят документ «Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновлённых клинических рекомендаций» Резолюции Совета экспертов, представленного научными сообществами, — Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний, Российским научным медицинским обществом терапевтов, Российским антитромботическим форумом, Национальной ассоциацией по тромбозу и гемостазу [17].

С целью обобщения данных, касающихся применения АСК для первичной профилактики ССЗ, проведено несколько метаанализов РКИ. *Gelbenegger G, et al.* на основании анализа 33 РКИ с участием 164 225 пациентов, включая завершённые на тот момент ARRIVE, ASCEND и ASPREE, продемонстрировали статистически значимое общее снижение риска MACE (Major adverse cardiovascular events — большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события) на 9% (Relative Risk — относительный риск (RR) 0,91; 95% ДИ — доверительный интервал: 0,86–0,95), ИМ — на 14% (RR 0,86; 95% ДИ: 0,77–0,95), а также ИИ — на 10% (RR 0,9; 95% ДИ: 0,82–0,99) на фоне приёма АСК по сравнению с плацебо. Исследователи выделили три группы пациентов, у которых приём АСК в низких дозах для первичной профилактики приводит к наиболее выраженному снижению риска MACE, — некурящие пациенты (RR 0,9; 95% ДИ: 0,82–0,99), пациенты мужского пола (RR 0,89; 95% ДИ: 0,83–0,95), а также пациенты, принимающие статины (RR 0,88; 95% ДИ: 0,8–0,96) [17, 18].

Недавние метаанализы позволили выявить повышение пользы от профилактического назначения АСК у лиц <65 лет, пациентов с сахарным диабетом (СД), а также у пациентов с избыточной массой тела (с индексом массы тела ≥ 25 кг/м²). *Seidu S, et al.* отметили, что приём АСК в низких дозах сопровождается снижением абсолютного риска MACE у пациентов с СД на 1,06% в течение периода наблюдения продолжительностью 5 лет, что соответствует числу больных, которых необходимо лечить (*англ.* Number

Needed to Treat; NNT), равному 95 (95% ДИ: 61–208). В ходе анализа риска отдельных сердечно-сосудистых событий установили, что для ИМ NNT составляет 44 (95% ДИ: 28–189) в когорте пациентов, принимавших АСК в низких дозах менее 5 лет, для инсульта — 42 (95% ДИ 27–172) в случае приёма АСК более 5 лет [17, 19].

Abdelaziz HK, et al. в метаанализе результатов 15 РКИ с участием 165 502 пациентов продемонстрировали, что профилактический приём АСК в низких дозах сопровождался снижением риска нефатального ИМ (RR 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,94), ИИ (RR 0,87; 95% ДИ: 0,71–0,89) или ТИА (RR 0,79; 95% ДИ: 0,71–0,89). Приём АСК был сопряжён с повышением риска больших кровотечений (RR 1,5; 95% ДИ: 1,33–1,69), внутримозговых кровоизлияний (RR 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,55) и желудочно-кишечных кровотечений (RR 1,52; 95% ДИ: 1,34–1,73) при отсутствии статистически значимого повышения частоты фатальных кровотечений (RR 1,09; 95% ДИ: 0,79–1,55) по сравнению с результатами в контрольной когорте пациентов, не получавших АСК. Авторы рассчитали NNT и число пациентов, которым вмешательство способно навредить (*англ.* Number Needed to Harm; NNH) для основных конечных точек, и пришли к выводу о достаточно сбалансированном соотношении «польза/риск» по результатам сопоставления данных показателей в общей популяции пациентов, принявших участие в исследованиях [17, 20].

Терапевтический потенциал АСК как средства первичной профилактики ССЗ подтвердили также при её использовании в составе фиксированных комбинаций (полипилл) с другими сердечно-сосудистыми препаратами. По результатам метаанализа трёх РКИ: TIPS-3 (The International Polycap Study-3), HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) и PolyIran (Fixed-dose Combination Therapy (PolyPill) in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Middle-aged and Elderly Iranians), авторы сделали вывод, что добавление АСК в состав фиксированной комбинации, содержащей минимум два антигипертензивных препарата и статинов, у пациентов без сопутствующих ССЗ (10-летний риск 17,7%) приводит к снижению риска комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, проведение реваскуляризации) на 47% по сравнению с когортой пациентов, получавших плацебо (RR 0,53; 95% ДИ: 0,41–0,67). При этом снижение риска по отдельным компонентам комбинированной конечной точки было ещё более выраженным, составляя для ИМ 53% (RR 0,47; 95% ДИ: 0,32–0,69) и для инсульта 51% (RR 0,49; 95% ДИ: 0,32–

0,73). Следует отметить, что применение полипила без АСК в составе также приводило к снижению риска как комбинированной конечной точки (RR 0,68; 95% ДИ: 0,57–0,81), так и отдельных компонентов — ИМ (RR 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,88), инсульта (RR 0,62; 95% ДИ: 0,44–0,86), но в меньшей степени [17, 21].

Клопидогрел

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрел должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP450). Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (приблизительно 7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счёт блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ. Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов. При ежедневном приёме клопидогрела в дозировке 75 мг 1 раз в сутки с первого же дня приёма отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается и затем, в интервале между 3-м и 7-м днём приёма, выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60%. После прекращения приёма клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней [7].

Клиническая эффективность и безопасность клопидогрела, установленные в РКИ

Безопасность и эффективность клопидогрела, а также его сочетание с АСК оценивались в 7 двойных слепых исследованиях с участием более 100 000 пациентов: исследование CAPRIE, сравнение

клопидогрела с АСК, а также исследования CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A, в которых сравнивали клопидогрел с плацебо. Оба ЛП, назначались в комбинации с АСК и другой стандартной терапией [22–28].

Недавно перенесённый ИМ, недавно перенесённый инсульт и диагностированное заболевание периферических артерий (ЗПА)

В исследование CAPRIE были включены 19 185 пациентов с атеротромбозом, который проявился в виде недавно перенесённого ИМ (<35 дней), недавно перенесённого ИИ (от 7 дней до 6 месяцев) или установленного ЗПА. Пациенты были рандомизированы по группам, получавшим клопидогрел в суточной дозе 75 мг, или АСК в суточной дозе 325 мг, и оставались под наблюдением в течение от 1 года до 3 лет. В подгруппе пациентов, перенёвших ИМ, большинство пациентов получали АСК в течение первых нескольких дней после острого ИМ. Клопидогрел значительно снижал частоту новых ишемических событий (комбинированная конечная точка — ИМ, ИИ и сосудистая смерть) по сравнению с АСК. Анализ общей смертности как вторичной конечной точки не выявил значимого различия между клопидогрелом (5,8%) и АСК (6,0%). При анализе подгрупп с применением качественной оценки состояния (ИМ, ИИ и ЗПА) наибольший эффект терапии наблюдался у пациентов, включённых в исследование в связи с ЗПА (особенно тех, у кого в анамнезе был ИМ), и более слабый эффект (незначительно отличающийся от АСК) у пациентов, перенёвших инсульт. У пациентов, включённых в исследование только на основании недавно перенесённого ИМ, результат в группе клопидогрела был численно хуже, но статистически не отличался от АСК. Кроме того, анализ подгрупп по возрасту позволяет предположить, что благоприятный эффект клопидогрела у пациентов старше 75 лет был менее выражен, чем у пациентов в возрасте ≤75 лет [22].

Острый коронарный синдром (ОКС)

В исследование CURE было включено 12 562 пациента, перенёвших ОКС без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q), у которых в течение последних 24 часов появилась боль в области грудной клетки или симптомы, указывающие на ишемию. Для включения в исследование требовалось, чтобы у пациентов были либо изменения ЭКГ, указывающие на новые ишемические явления, либо повышенный уровень кардиоферментов, либо уровень тропонина I или T, по крайней мере, в 2 раза превышающий верхний предел нормы. Пациенты

были рандомизированы в группы лечения клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сутки, $n=6259$) или плацебо ($n=6303$), которые принимали в комбинации с АСК (75–325 мг 1 раз в сутки) и другими стандартными препаратами. Пациенты получали лечение в течение периода длительностью до одного года [23].

В исследовании CURE 823 пациента (6,6%) получали сопутствующую терапию антагонистами рецепторов GPIIb/IIIa. Гепарин вводили более чем 90% пациентов. Сопутствующая терапия гепарином не оказывала значимого влияния на относительную частоту развития кровотечений при приёме клопидогрела и плацебо. Количество пациентов, у которых была первичная конечная точка (смерть от ССЗ, ИМ или инсульт), составило 582 (9,3%) в группе, получавшей клопидогрел, и 719 (11,4%) — в группе, получавшей плацебо, а относительный риск был снижен на 20% у группы, получавшей клопидогрел (снижение относительного риска на 17% при консервативном лечении пациентов, на 29% — при выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентом или без него, и на 10% — при выполнении аортокоронарного шунтирования (АКШ)). После 3 месяцев лечения преимущество, наблюдавшееся в группе клопидогрел+АСК, больше не увеличивалось, в то время как риск кровотечения сохранялся. Количество пациентов с комбинированной первичной конечной точкой (смерть от ССЗ, ИМ, инсультом или рефрактерной ишемией) составило 1 035 человек (16,5%) в группе, получавшей клопидогрел, и 1 187 (18,8%) — в группе, получавшей плацебо. Влияния на частоту повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии не наблюдалось. Положительные эффекты, наблюдаемые при применении клопидогрела, не изменялись при кратковременном или длительном применении других сердечно-сосудистых препаратов (таких как гепарин/низкомолекулярный гепарин, антагонисты GPIIb/IIIa, гиполипидемические препараты, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Эффективность клопидогрела не зависела от дозы АСК (75–325 мг 1 раз в сутки) [23].

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST безопасность и эффективность клопидогрела оценивалась в двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях CLARITY и COMMIT. В исследовании CLARITY участвовал 3 491 пациент, которые поступили в стационар в течение 12 часов после развития ИМ с подъёмом сегмента ST и которым была показана тромболитическая терапия. Пациен-

ты получали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сутки, $n=1752$) или плацебо ($n=1739$), оба в комбинации с АСК (от 150 до 325 мг в качестве нагрузочной дозы, затем от 75 до 162 мг/сутки), фибринолитический препарат и, при необходимости, — гепарин. Пациентов наблюдали в течение 30 дней. Первичной конечной точкой являлось наличие окклюзии в инфаркт-связанной коронарной артерии на ангиограмме перед выпиской, смерть или повторный ИМ до проведения коронарной ангиографии. Для пациентов, которым не проводилась ангиография, первичной конечной точкой была смерть или рецидив ИМ ко дню 8 или к выписке из больницы. 15,0% пациентов в группе клопидогрела и 21,7% — в группе плацебо достигли первичной конечной точки, что представляет собой абсолютное снижение на 6,7% и разницу снижения в 36% в пользу клопидогрела. Это в основном обусловлено уменьшением окклюзии в инфаркт-зависимых коронарных артериях. Данное преимущество оставалось постоянным во всех предварительно определённых по возрасту и полу, локализации инфаркта и типу используемого фибринолитика или гепарина подгруппах пациентов [24, 25].

Исследование COMMIT с факторным дизайном 2×2 включало 45 852 пациента, поступивших в течение 24 часов с момента появления симптомов подозреваемого ИМ, что подтверждалось отклонениями на ЭКГ (подъёмом сегмента ST, снижением сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрел (75 мг/сутки, $n=22961$) или плацебо ($n=22891$) в комбинации с АСК (162 мг/сутки) в течение 28 дней или до выписки из больницы. Комбинированными первичными конечными точками были смерть по любой причине и развитие повторного инфаркта, инсульта или смерти. Популяция включала 27,8% женщин, 58,4% пациентов в возрасте 60 лет и старше (26% ≥70 лет), и 54,5% пациентов, получавших фибринолитики. Клопидогрел значительно снижал относительный риск смерти по любой причине на 7% и относительный риск комбинации повторного инфаркта, инсульта или смерти на 9%, что составляло абсолютное снижение на 0,5 и 0,9% соответственно, это преимущество оставалось постоянным для групп пациентов разного возраста, пола, принимающих или не принимающих фибринолитики, и наблюдалась уже через 24 часа [25].

Исследование CHANCE (применение клопидогрела у пациентов с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения без инвалидизации)

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом кли-

ническом исследовании приняли участие 5 170 пациентов из Китая с острой ТИА (оценка ABCD2 $\geq$ 4) или острым малым инсультом (NIHSS $\leq$ 3). Пациенты в обеих группах в 1-й день получили дозу АСК в открытом режиме (величина дозы варьировалась в диапазоне от 75 до 300 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела и АСК, получили нагрузочную дозу 300 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 21-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения АСК, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно [26].

Первичной конечной точкой эффективности являлся новый случай инсульта (ишемического или геморрагического) в первые 90 дней после острого малого ИИ или ТИА высокого риска. Такие случаи были зарегистрированы у 212 пациентов (8,2%) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 303 пациентами (11,7%) в группе применения АСК. Случаи ИИ наблюдались у 204 пациентов (7,9%) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 295 пациентами (11,4%) в группе применения АСК. Геморрагический инсульт случился у 8 пациентов в каждой из двух групп исследования (0,3% в каждой группе). Среднетяжёлое или тяжёлое кровоизлияние наблюдалось у 7 пациентов (0,3%) в группе применения клопидогрела и АСК, и у 8 пациентов (0,3%) — в группе применения АСК. Частота развития кровотечений составила 2,3% в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 1,6% в группе применения АСК [26].

Исследование POINT (тромбоцит-ориентированное ингибирование у пациентов с новыми случаями ТИА или малого ИИ)

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 4 881 пациентов из разных стран с острой ТИА (оценка ABCD2 $\geq$ 4) или острым малым инсультом (NIHSS $\leq$ 3). Все пациенты в обеих группах получали дозу АСК в открытом режиме в период с 1-го дня по 90-й день (величина дозы варьировала в диапазоне от 50 до 325 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела, получили нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг

1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения плацебо, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно. Первичной конечной точкой эффективности являлась комбинация массивных ишемических осложнений (ИИ, ИМ или летальный исход в результате ишемического сосудистого осложнения) к 90-му дню. Такие случаи были зарегистрированы у 121 пациента (5,0%) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 160 пациентами (6,5%) в группе применения только АСК. ИИ, являющийся вторичной конечной точкой, наблюдался у 112 пациентов (4,6%), получавших клопидогрел и АСК, по сравнению со 155 пациентами, получавшими АСК (6,3%). Большое кровотечение, являющееся первичной конечной точкой оценки безопасности, случилось у 23 из 2 432 пациентов (0,9%), получавших клопидогрел и АСК, и у 10 из 2 449 пациентов, получавших АСК (0,4%). Незначительное кровоизлияние случилось у 40 пациентов (1,6%), получавших клопидогрел и АСК, и у 13 пациентов, получавших АСК (0,5%) [27].

Анализ периода действия препаратов в рамках исследований CHANCE и POINT

Не было преимущества в том, чтобы продолжать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) более 21 дня. Клиническая польза от продолжения ДАТ более 3 недель продемонстрирована не была. Целью исследования распределения массивных ишемических осложнений и случаев массивного кровоизлияния по группам лечения в периоде действия препаратов был анализ влияния краткосрочного периода действия ДАТ [26, 27].

Фибрилляция предсердий (ФП)

В ходе клинического исследования ACTIVE-A показано, что у пациентов с ФП, которые имели, как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать прямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приёмом только одной АСК) уменьшал частоту, вместе взятых, инсульта, ИМ, системной тромбоэмболии вне центральной нервной системы (ЦНС) или сосудистой смерти, в большей степени за счёт уменьшения риска развития инсульта.

Эффективность приёма клопидогрела в сочетании с АСК выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, наблюдалось в основном за счёт

большого уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приёме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также наблюдалась тенденция к снижению частоты развития ИМ в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти.

Кроме этого, приём клопидогрела в сочетании с АСК уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам [28].

Досье, содержащее актуальную информацию о РКИ клопидогрела, внесённую в сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», представлено в таблице 1.

Таблица 1

Досье рандомизированных клинических исследований лекарственного препарата клопидогрел

Table 1

Dossier of randomized clinical trials of the drug clopidogrel

Название раздела	Содержание раздела
МНН	Клопидогрел
Раздел медицины	Кардиология
Показания	— вторичная профилактика атеротромботических осложнений — профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с ФП (мерцательной аритмией)
РКИ	CAPRIE [22]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	CAPRIE trial (DOI: 10.1016/s0140-6736 (96) 09457-3)
Цель исследования	Сравнить эффективность и безопасность применения клопидогрела и АСК после недавно перенесённых ИИ, ИМ и при атеросклеротическом поражении периферических артерий
Количество пациентов	19 185 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка): снижение случаев ИИ — 0,9% (в группе клопидогрела абсолютный риск ИИ на 0,9% ниже по сравнению с группой АСК). Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка): снижение случаев ИМ — 0,9% (в группе клопидогрела абсолютный риск ИМ на 0,9% ниже по сравнению с группой АСК). Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка): снижение смертности от сердечно-сосудистых событий — 0,9% (в группе клопидогрела случаи смерти от сердечно-сосудистых событий происходили на 0,9% реже по сравнению с группой АСК)
Дозировка	Клопидогрел: 75 мг в сутки (таблетки)
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1 (9599 пациентов):</u> клопидогрел — 75 мг в сутки (внутрь). <u>схема 2 (9586 пациентов):</u> АСК — 325 мг в сутки (внутрь, после еды)
Описание схемы применения	Пациентам, получавшим фармакотерапию по схеме 1, назначен ежедневный приём клопидогрела внутрь, в дозе 75 мг в сутки, в течение 1,91 года. Пациентам, получавшим фармакотерапию по схеме 2, назначен ежедневный приём АСК в дозе 325 мг внутрь, после еды, в течение 1,91 года
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения:</u> средний возраст пациентов-участников РКИ — 63 года; пол — мужской (72,0% пациентов); пациенты, перенёвшие ИИ в предшествующие 6 месяцев; пациенты, перенёвшие ИМ в предшествующие 35 дней; пациенты, имеющие атеросклеротическое поражение периферических артерий.

Название раздела	Содержание раздела
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии исключения:</u> возраст участников РКИ менее 21 года; тяжёлая церебральная симптоматика; проведённая после инсульта эндартерэктомия сонных артерий; инсульт после эндартерэктомии сонных артерий; ожидаемая продолжительность жизни менее 3 лет; артериальная гипертензия, резистентная к лечению; противопоказания к применению изучаемых препаратов — клопидогрелу и АСК; возможная беременность
РКИ	CURE [23]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	CURE (DOI:10.1053/euhj. 2000.2474)
Цель исследования	<u>Основная цель:</u> доказать преимущества клопидогрела по сравнению с АСК в профилактике ишемических осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST. <u>Вторичная цель:</u> оценить безопасность клопидогрела
Количество пациентов	12 562 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности:</u> относительное снижение суммарной частоты комбинированной «твёрдой» конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий/ИМ/ИИ) — в среднем на 20,0%. <u>Лекарственная безопасность.</u> В группе пациентов, получающих клопидогрел + АСК, достоверно чаще развивались крупные кровотечения (3,7%) по сравнению с группой плацебо + АСК (2,7%); $p=0,001$. По количеству жизнеугрожающих кровотечений группы существенно не различались (2,1 и 1,8% соответственно; $p=0,13$)
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: 300 мг в сутки — нагрузочная доза (первый приём), затем — 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1 (6259 пациентов):</u> клопидогрел — 300 мг (первый приём), затем — 75 мг + АСК в дозе 75–325 мг в сутки, внутрь, в течение 3–12 месяцев; <u>схема 2 (6303 пациентов):</u> плацебо + АСК в дозе 75–325 мг в сутки, внутрь, в течение 3–12 месяцев
Описание схемы применения	Пациентам, получавшим фармакотерапию по схеме 1, назначался клопидогрел (первая доза — 300 мг, в дальнейшем доза составляла 75 мг в сутки) в сочетании с АСК. Пациенты, получавшие фармакотерапию по схеме 2, принимали плацебо в сочетании с АСК в дозе 75–325 мг в сутки
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения:</u> ОКС без подъёма сегмента ST; симптомы боли в грудной клетке на протяжении ближайших 24 часов; повышение тропонинового теста более чем в 2 раза от нормы. <u>Критерии исключения:</u> противопоказания к антитромботической терапии; противопоказания к проведению терапии антиагрегантами; высокий риск кровотечений; тяжёлая сердечная недостаточность; необходимость в длительной терапии антикоагулянтами; необходимость проведения стентирования коронарных артерий; необходимость проведения баллонной ангиопластики

Название раздела	Содержание раздела
РКИ	CLARITY [24]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	CLARITY (DOI: 10.1517/14656566.6.10.1761)
Цель исследования	Провести исследование эффективности добавления клопидогрела к тромболитическим препаратам и АСК при ИМ с подъёмом сегмента ST
Количество пациентов	3 491 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка)</u> : снижение риска развития смерти от сердечно-сосудистых причин — 20,0%. <u>Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка)</u> : снижение рецидивирующей ишемии, вызвавшей необходимость в экстренной реваскуляризации — 20,0%
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: 300 мг в сутки — нагрузочная доза, затем — 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1</u> : клопидогрел: 300 мг в сутки — нагрузочная доза, затем — 75 мг в сутки + АСК + тромболитическая терапия; <u>схема 2</u> : плацебо + АСК + тромболитическая терапия
Описание схемы применения	Пациенты, рандомизированные в соотношении 1:1, получали клопидогрел (нагрузочная доза — 300 мг в 1-й день с переходом на поддерживающую дозу 75 мг) или плацебо. Все пациенты получали тромболитическую терапию (нефракционированный гепарин внутривенно в дозе 60 МЕ/кг массы тела, не более 4000 МЕ в сутки, в течение 48 часов; в последующем — 12 МЕ/кг массы тела, не более 1000 МЕ в сутки) и АСК (150–325 мг — в 1-й день, и 75–162 мг — в последующие дни)
Описание схемы применения	По назначению лечащего врача нефракционированный гепарин мог быть заменён на низкомолекулярный гепарин или стрептокиназу (дозы подбирались врачом индивидуально для каждого пациента). Длительность лечения — 30 дней
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения</u> : пациенты с диагнозом ИМ в течение 12 часов от развития; ИМ с достоверно зарегистрированным подъёмом сегмента ST на 0,1–0,2 mV по результатам ЭКГ; пол — мужской и женский; возраст — 18–75 лет. <u>Критерии исключения</u> : лечение в течение предшествующих 7 дней с применением клопидогрела или ингибиторов P2b/P3a-гликопротеиновых рецепторов; планируемая ангиография; предшествующие вмешательства на коронарных артериях; кардиогенный шок; вес более 67 кг; необходимость назначения пациенту более 5000 МЕ гепарина или низкомолекулярных гепаринов в дозах выше среднетерапевтических; противопоказания для назначения препаратов, применяемых в исследовании
РКИ	CREDO [29]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	CREDO (DOI: 10.7326 / ACPJC-2003-139-1-002)

Название раздела	Содержание раздела
Цель исследования	Оценить пользу долгосрочного (12-месячного) лечения клопидогрелом после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и определить пользу от введения клопидогрела с предварительной нагрузочной дозой в качестве дополнение к терапии АСК
Количество пациентов	2 116 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности:</u> относительное снижение суммарной частоты комбинированной «твёрдой» конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий/ИМ/ИИ) — 26,9%. <u>Критерий эффективности:</u> абсолютное снижение суммарной частоты комбинированной «твёрдой» конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий/ИМ/ИИ) — 3,0%
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: в дозе 300 мг в сутки — нагрузочная доза (назначалась за 3–24 часа до ЧКВ), затем — 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутри
Схема применения	схема 1 (1053 пациента): клопидогрел — 300 мг в сутки (нагрузочная доза), затем — 75 мг в сутки + АСК 81–325 мг в сутки; схема 2 (1063 пациента): клопидогрел — 300 мг в сутки, затем — плацебо + АСК 81–325 мг в сутки
Описание схемы применения	Пациенты рандомизированы на 2 группы. За 3–24 часа до ЧКВ 1-й группе (1053 пациента) назначен клопидогрел в дозе 300 мг в сутки. 2-я группа (1063 пациента) получала плацебо
Описание схемы применения (продолжение)	В дальнейшем все пациенты получали клопидогрел в дозе 75 мг в сутки до 28-го дня. С 29-го дня лечения до 12 месяцев 1-я группа получала клопидогрел в дозе 75 мг в сутки. 2-я группа продолжила получать плацебо. Пациентам обеих групп назначалась АСК в дозе 81–325 мг в сутки
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения:</u> возраст — от 21 года (средний возраст — 61,7 года); пол — мужской (71,0%); поражение коронарной артерии с объективными признаками ишемии; плановое ЧКВ — стентирование коронарных артерий (реваскуляризация); плановое ЧКВ — баллонная ангиопластика (реваскуляризация). <u>Критерии исключения:</u> противопоказания к анти тромботической терапии; противопоказания к антиагрегантной терапии; стеноз левой главной коронарной артерии более 50%; неудачное коронарное вмешательство в предыдущие 2 недели; анатомические особенности, делающие стентирование невозможным; недавнее использование антагонистов клопидогрела; недавнее использование тромболитика; недавнее использование препаратов, механизм действия которых связан со взаимодействием с рецепторами гликопротеина IIb/IIIa; постоянное повышение сегмента ST на ЭКГ в течение 24 часов до начала исследования
РКИ	CHARISMA [30]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	NCT00050817 CHARISMA (DOI: 10.1056/NEJMoa060989)

Название раздела	Содержание раздела
Цель исследования	Провести исследование долговременного профилактического использования ДАТ у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений
Количество пациентов	15 603 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка)</u> : снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых событий, ИМ, инсульт) — данных об эффективности недостаточно
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1 (7801 пациент)</u> : клопидогрел в дозе 75 мг в сутки + АСК 75–162 мг в сутки; <u>схема 2 (7802 пациента)</u> : плацебо + АСК в дозе 75–162 мг в сутки.
Описание схемы применения	Пациенты рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (7801 пациент) получала клопидогрел 75 мг в сутки и АСК 75–162 мг в сутки; 2-я группа (7802 пациента) — плацебо в сочетании с АСК в дозе 75–162 мг в сутки. Длительность лечения составила 28 месяцев
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения</u> : пациенты в возрасте от 45 лет и старше (средний возраст — 64 года); мужской пол — 70% пациентов; состояния, приводящие к развитию атеротромбоза: — документированная ИБС; — документированная цереброваскулярная болезнь; — документированное поражение периферических артерий атеросклеротического генеза. <u>Критерии исключения</u> : приём препаратов из группы антикоагулянтов; длительное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); наличие показаний для назначения клопидогрела (ОКС, реваскуляризация)
РКИ	ACTIVE A [28]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	ACTIVE A (DOI: 10.1056/NEJMoa0901301)
Цель исследования	Доказать, что добавление клопидогрела к АСК уменьшает риск сосудистых событий у пациентов с ФП (мерцательной аритмией)
Количество пациентов	7554 пациента
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка)</u> : снижение риска инсульта — 28,0%. <u>Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка)</u> : снижение частоты крупных сосудистых событий — 0,8% в год. ДАТ клопидогрелом в сочетании с АСК достоверно увеличивает риск развития больших кровотечений на 0,7% в год.
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1 (3772 пациента)</u> : клопидогрел 75 мг + АСК 75–100 мг; <u>схема 2 (3782 пациента)</u> : плацебо + АСК 75–100 мг

Название раздела	Содержание раздела
Описание схемы применения	Исследование являлось двойным слепым. С помощью интерактивной телефонной системы пациенты рандомизированы практически в одинаковых количествах на две группы, получающих клопидогрел в дозе 75 мг или плацебо один раз в сутки. Все пациенты также принимали АСК в дозе от 75 до 100 мг в день. Пациенты, перенёвшие кардиоверсию в любой момент в ходе исследования, должны были лечиться антагонистами витамина К (АВК) (варфарином) в течение 4 недель до и после кардиоверсии, а затем возобновить назначенное в РКИ лечение. Продолжительность наблюдения — 3,6 года
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения:</u> наличие постоянной формы ФП на момент включения в РКИ или два эпизода перемежающейся ФП в предыдущие 6 месяцев; факторы риска развития инсульта: — возраст 75 лет и более; — системная гипертензия во время лечения; — перенесённый инсульт; — ТИА; — внецеребральная системная эмболия; — фракция выброса левого желудочка менее 45%; — атеросклероз периферических артерий; — пациенты в возрасте от 55 до 74 лет с диагностированными СД или атеросклерозом коронарных артерий. <u>Критерии исключения:</u> пациенты с установленными показаниями к приёму клопидогрела; наличие факторов риска кровотечений: — документированная язвенная болезнь в течение предыдущих 6 месяцев; — мозговое кровоизлияние в анамнезе; — значительная тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9 / \text{л}$); — продолжающееся злоупотребление алкоголем

Тикагрелор

Тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов является пероральным селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂-рецепторов прямого действия. Предотвращает АДФ-опосредованную P2Y₁₂-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание АДФ, но его взаимодействие с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. В связи с тем, что тромбоциты участвуют в иницировании и/или развитии тромботических осложнений атеросклероза, ингибирование функции тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт [8].

Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия — повышает локальные концентрации эндогенного аденозина путём ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортёра 1-го типа (ENT-1). Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путём высвобождения из АТФ и АДФ. Поскольку расщепление

аденозина ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает период полувыведения аденозина и тем самым увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими эффектами, которые включают в себя благоприятные, — вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления, и неблагоприятную реакцию — возникновение одышки. Все вышеперечисленные явления могут влиять на клинический профиль тикагрелора [8].

Клиническая эффективность и безопасность клопидогрела, установленные в РКИ

Исследование PLATO (ОК)

В исследовании PLATO участвовало 18 624 пациента, у которых за последние 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, ИМ без подъёма сегмента ST или ИМ с подъёмом сегмента ST, и ко-

торые лечились консервативно, или посредством ЧКВ, или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК, тикагрелор 90 мг дважды в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт, за счёт влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и ИМ.

Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30-й день отмечено снижение абсолютного риска (САР) на 0,6% и снижение относительного риска (СОР) на 12%) с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1,9%, и СОР на 16% в течение года [31].

По завершении исследования было установлено, что тикагрелор снижает величину первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт) до 9,8% против 11,7% в группе клопидогрела ($p < 0,001$) [31].

Однако следует отметить, что указанное исследование выявило некоторые различия в профиле безопасности сравниваемых препаратов. Частота больших кровотечений была достоверно сопоставима в группах клопидогрела и тикагрелора (11,2 и 11,6% соответственно; $p = 0,43$), однако интересно отметить, что риск больших кровотечений, включая фатальные внутричерепные, не связанных с процедурой АКШ, был несколько выше в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом. В то же время количество связанных с АКШ кровотечений было меньше среди лиц, получавших тикагрелор. АКШ в исследовании PLATO подверглись 10% пациентов. Тикагрелор с осторожностью надо назначать пациентам с хроническими заболеваниями лёгких, так как препарат вызывал одышку достоверно чаще клопидогрела (13,8% против 7,8%, $p < 0,001$) [31].

Исследование PEGASUS (ИМ в анамнезе)

Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21 162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИМ в анамнезе [32].

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИМ в анамнезе (в течение 1–3 лет до рандомизации) и минимум с одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, СД, требующий лекарственной терапии, второй предшествующий ИМ, подтверждённое многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек нетерми-

нальной стадии. Препарат тикагрелор 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к СОР на 16% и САР на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15% и САР — на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг [32].

При сопоставимой эффективности тикагрелора 90 и 60 мг лучшие переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки показал тикагрелор 60 мг. Препарат тикагрелор 60 мг два раза в сутки существенно снижал первичную комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт, со снижением каждого её компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти — на 17%, СОР ИМ — на 16% и СОР инсульта — на 25%. Тикагрелор 60 мг в комбинации с АСК снижал число случаев сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, хотя статистическая значимость не была достигнута [32].

Эффективность препарата тикагрелор 60 мг два раза в сутки была продемонстрирована у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, анамнеза, региона, и не зависела от применения других сердечно-сосудистых средств, включая гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы [32].

Исследование THEMIS (ИБС и СД 2 типа)

Исследование THEMIS с участием 19 220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении препарата тикагрелор в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД2). В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, с ЧКВ в анамнезе (58% популяции исследования) или АКШ в анамнезе (29%), или без коронарной реваскуляризации в анамнезе, но с ангиографически подтверждённым стенозом просвета $\geq 50\%$ не менее одной коронарной артерии (20%), и с СД2, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с ИМ или инсультом в анамнезе не включали в исследование [33].

▼ Клопидогрел * [МНН]      

▼ CAPRIE trial (DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3) * [Номер протокола клинического исследования]      

▼ Область применения      

▼ Нозологии      

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений [нозологическая единица (сорт: строковое)]      

Профилактика атеротромботических и тромбозмобилических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) [нозологическая единица (сорт: строковое)]      

[нозологическая единица (сорт: строковое)]      

▼ Разделы медицины      

Кардиология [раздел медицины (сорт: строковое)] *      

[раздел медицины (сорт: строковое)] *      

▼ Код МКБ      

потомки отсутствуют

[код МКБ (сорт: строковое)]      

▼ CAPRIE * [Клиническое исследование] *      

▼ Данные об эффективности      

▼ Результат оценки эффективности согласно критериев, %      

▼ Снижение случаев ишемического инсульта [Критерий эффективности]      

0,9 [значение эффективности, % (сорт: строковое)]      

▼ Снижение случаев инфаркта миокарда [Критерий эффективности]      

0,9 [значение эффективности, % (сорт: строковое)]      

▼ снижение смерти от сосудистых заболеваний [Критерий эффективности]      

0,9 [значение эффективности, % (сорт: строковое)]      

Рис. Часть интерфейса информационного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с примером введенных данных о РКИ клопидогрела

Fig. Part of the interface of the Information service «Clinical Research Database» with an example of entered data on the randomized clinical trials of clopidogrel

В общей популяции исследования THEMIS препарат тикагрелор два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) по сравнению с АСК: ОР 0,90 (95% ДИ: 0,81, 0,99, $p=0,0378$), что соответствует СОР на 10% и САР на 0,73%. Эффект был обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, ИМ и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти [33].

У пациентов исследования THEMIS, перенёсших ЧКВ ($n=11154$), терапия препаратом тикагрелор в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК приводила к профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт): относительный риск (ОР) 0,85 (95% ДИ: 0,74, 0,97; номинальное значение $p=0,0133$), что соответствует СОР на 15%, САР на 1,19% с более благоприятным соотношением польза/риск, чем в общей популяции исследования THEMIS [33].

При терапии препаратом тикагрелор в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК было

зарегистрировано меньше событий для каждого из компонентов комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть: 174 (3,1%) против 183 (3,3%), ОР 0,96 (95% ДИ: 0,78, 1,18); ИМ: 171 (3,1%) против 216 (3,9%), ОР 0,80 (95% ДИ: 0,65, 0,97); инсульт: 96 (1,7%) против 131 (2,3%), ОР 0,74 (95% ДИ: 0,57, 0,96) [33].

Эффект терапии препаратом тикагрелор был сопоставим в подгруппах пациентов, сформированных на основании характеристик пациентов, включая массу тела, пол, медицинский анамнез и географический регион [33].

Часть интерфейса информационного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с примером введенных данных о РКИ антиагрегантов на примере клопидогрела представлена на рисунке.

Обсуждение / Discussion

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», созданный по принципу онтологии, содержит структурированные результаты РКИ высокого качества, результаты метаанализа и систематических обзоров

в виде разделов-вершин с включением важнейших параметров для оценки эффективности и безопасности ЛП [11].

Анализ современных РКИ и результатов метаанализа антиагрегантов показал, что данные препараты являются высокоэффективными средствами и обладают положительным действием на «твёрдые» конечные точки РКИ в виде статистически значимого снижения числа сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

К основным рекомендациям по рациональному применению антиагрегантов можно отнести следующие:

1. Назначение ЛП должно проводиться по зарегистрированным показаниям, с учётом противопоказаний, нежелательных реакций на ЛП, в дозах и при длительности фармакотерапии, определённых инструкцией по медицинскому применению и клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. При проведении фармакотерапии антиагрегантами необходимо осуществлять мониторинг эффективности с оценкой динамики клинического состояния пациента, мониторинга показателей гемодинамики и гемостаза.

3. С целью управления лекарственной безопасностью антиагреганты рекомендуется назначать в случаях, когда предполагаемая польза от фармакотерапии превышает возможный риск возникновения нежелательных реакций, учитывая межлекарственные взаимодействия.

К наиболее распространённым нежелательным реакциям на антиагреганты относятся: гематомы; кровоизлияния и кровотечения различных локализаций и различной степени тяжести, в том числе желудочно-кишечные и лёгочные; нарушение функции печени и почек; аллергические реакции, включая анафилактические; гематологические нарушения: нейтропении, тромбоцитопении, анемии (для всех антиагрегантов); язвы и эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (для АСК); одышка (для тикагрелора) [6–8].

Значимыми межлекарственными взаимодействиями для антиагрегантов обладают антикоагу-

лянты — гепарин, низкомолекулярные гепарины, варфарин; тромболитики, а также НПВП. Перечисленные препараты при одновременном назначении с антиагрегантами способствуют увеличению риска кровотечений [6–8].

Совместное назначение индуктора изофермента CYP2C19 рифампицина с клопидогрелом приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск возникновения кровотечения [7].

Ингибиторы изофермента CYP2C19 омепразол и эзомепразол уменьшают ингибирование агрегации тромбоцитов при назначении клопидогрела, что может привести к снижению эффективности последнего [7].

4. Назначение антиагрегантов, как и любых ЛП, должно базироваться на «триаде» медицины, основанной на доказательствах, включающей данные высококачественных научных исследований, клиническое мышление и личный профессиональный опыт врача, индивидуальные особенности пациента [34–36].

Выводы / Conclusions

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» является профессиональным медицинским ресурсом, позволяющим специалистам здравоохранения получать в режиме реального времени результаты высококачественных РКИ, метаанализа и систематических обзоров.

ЛП из группы антиагрегантов, внесённые в «Базу данных клинических исследований лекарственных средств», оказывают положительное влияние на «твёрдые» конечные точки РКИ в виде статистически значимого снижения числа сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» и доказательная информация об антиагрегантах могут применяться профессионалами здравоохранения для рационального использования ЛП в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

Участие авторов

Елисеева Е. В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Манеева Е. С., Тыртышникова А. В., Ли О. Н.* — разработка модели, сбор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; *Грибова В. В.* — разработка архитектуры проекта и его алгоритма, контроль разработки онтолого-ориентированной базы; *Окунь Д. Б.* — разработка онтолого-ориентированной базы, оценка корректности наполнения базы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елисеева Екатерина Валерьевна — д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

Манеева Елена Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2582-0705>

РИНЦ SPIN-код: 7346-3385

Тыртышникова Анна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8947-7803>

РИНЦ SPIN-код: 9933-9906

Ли Ольга Николаевна — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>

РИНЦ SPIN-код: 3543-5183

Грибова Валерия Викторовна — д. т. н., заместитель директора по научной работе ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-351X>

РИНЦ SPIN-код: 7481-5878

Окунь Дмитрий Борисович — к. м. н., с. н. с. лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

РИНЦ SPIN-код: 8390-2749

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no potential conflict of interest related to this work.

Authors' participation

Eliseeva EV — development of the model, analysis and interpretation of the results, editing, and final approval of the manuscript; *Maneeva E. S., Tyrtysnikova AV, Li ON* — development of the model, collection, analysis, and interpretation of the results, writing the text, and editing; *Gribova VV* — development of the project architecture and algorithm, and control of the development of the ontology-oriented database; *Okun DB* — development of the ontology-oriented database and evaluation of the database content.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Eliseeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

RSCI SPIN-code: 1332-1667

Elena S. Maneeva — Dr. Sci. (Med.), Associated Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
Corresponding author

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2582-0705>

RSCI SPIN-code: 7346-3385

Anna V. Tyrtysnikova — PhD, Cand. Sci. (Med), Associated Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8947-7803>

RSCI SPIN-code: 9933-9906

Olga N. Li — Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>

RSCI SPIN-code: 3543-5183

Valeriya V. Gribova — Dr. Sc. (Tech.), Research Deputy Director, IACP FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-351X>

RSCI SPIN-code: 7481-5878

Dmitry B. Okun — PhD, Cand. Sci. (Med), Scientific Employee, Laboratory Intelligent Systems, IACP FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

RSCI SPIN-code: 8390-2749

Список литературы / References

1. Антитромботическая терапия в шкалах и алгоритмах : клинические рекомендации для врачей : третьи совместные клинические рекомендации Национального научного общества воспаления и Российского научного медицинского общества терапевтов / [Ломакин Н. В. и др.]. — Москва, 2020. — 170 с. [Antithrombotic Therapy in Scales and Algorithms: Clinical Guidelines for Physicians: Third Joint Clinical Guidelines of the National Scientific Society of Inflammation and the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Lomaikin NV, et al. Moscow, 2020. (In Russ.)]. ISBN 978-5-6042468-9-4.
2. Ларута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность. РМЖ. 2012;(25):1256. [Laguta PS, Karpov YuA. Aspirin: History and Modernity. RMJ. 2012;(25):1256. (In Russ.)].
3. Яковичин Л.А. Ацетилсалициловая кислота: история получения и современное использование. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2022;8(74),4:304-323 [Yakovishin LA. Acetylsalicylic Acid: History of obtaining and current use. Scientific Notes of the VI Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry. 2022;8(74),4:304-323. (In Russ.)].
4. Преферанская Н.Г. Антиагрегантные средства (Часть 1). Московские аптеки: фармацевтическая газета. 17.07.2017. [интернет]. [Preferanskaya NG. Antiplatelet Agents (Part 1). Moscow Pharmacies: Pharmaceutical Newspaper. 17.07.2017 [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://mosapteki.ru/material/antiagregantnye-sredstva-ch-1-8766/> Ссылка активна на 28.08.2025.
5. Преферанская Н.Г. Антиагрегантные средства (Часть 2). Московские аптеки: фармацевтическая газета. 11.08.2017. [интернет]. [Preferanskaya NG. Antiplatelet Agents (Part 2). Moscow Pharmacies: Pharmaceutical Newspaper. 11.08.2017 [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://mosapteki.ru/material/antiagregantnye-sredstva-ch-2-8894/> Ссылка активна на 28.08.2025.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацетилсалициловая кислота (таблетки) [Электронный ресурс] [Instructions for the medical use of Acetylsalicylic acid (tablets) [Electronic resource]. (In Russ.)]. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e403334-6abe-4fdc-af28-5d717700557c/ Ссылка активна на 28.08.2025.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клопидогрел (таблетки) [Электронный ресурс] [Instructions for the medical use of Clopidogrel (tablets) [Electronic resource]. (In Russ.)]. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c55f9d89-45de-4a13-9cdd-83a2d5a2e355/ Ссылка активна на 28.08.2025.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тикагрелор (таблетки) [Электронный ресурс] [Instructions for the medical use of Ticagrelor (tablets) [Electronic resource]. (In Russ.)]. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=01172f32-3296-4a87-b4f7-44e996d1be3d/ Ссылка активна на 28.08.2025.
9. Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации. Разработчик клинических рекомендаций: Российское кардиологическое общество. Одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации. Год утверждения: 2024. [Stable coronary artery disease: clinical guidelines. Developer of clinical guidelines: Russian Society of Cardiology. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Year of approval: 2024. (In Russ.)]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155_2/ Ссылка активна на 28.08.2025.
10. Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. Разработчик клинических рекомендаций: Российское кардиологическое общество. Одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации. Год утверждения: 2024. [Acute myocardial infarction with ST-segment elevation on the electrocardiogram: clinical guidelines. Developer of clinical guidelines: Russian Society of Cardiology. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Year of approval: 2024. (In Russ.)]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/157_5/ Ссылка активна на 28.08.2025.
11. iacpaas.dvo.ru/ [интернет]. Облачная платформа для разработки, управления и удаленного использования интеллектуальных облачных сервисов: IACPaaS. Доступ по: <https://iacpaas.dvo.ru/> Ссылка активна на 28.08.2025.
12. National Library of Medicine (PubMed) [Internet]. - [cited 2025 August 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
13. Elsevier [Internet]. - [cited 2025 August 28]. Available from: <https://www.elsevier.com>
14. Cochrane [Internet]. - [cited 2025 August 28]. Available from: <https://www.cochrane.org>
15. Государственный реестр лекарственных средств: официальное издание Министерства здравоохранения Российской Федерации. [State Register of Medicines: official publication of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 28.08.2025.
16. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Rubricator of Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 28.08.2025.
17. Драпкина О.М., Вавилова Т.В., Карпов Ю.А., и др. Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3487 [Drapkina OM, Vavilova TV, Karpov YuA, et al. The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3487. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3487. EDN: JXEBFN.
18. Gelbenegger G, Postula M, Pecan L, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. BMC Medicine. 2019;17(1):198. doi: 10.1186/s12916-019-1428-0.
19. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. Cardiovascular Diabetology. 2019;18(1):70. doi: 10.1186/s12933-019-0875-4.
20. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 18;73(23):2915-2929. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.501.
21. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. Lancet. 2021;398(10306):1133-46. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
22. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Vasc Med. 1998;3(3):257-60. doi: 10.1177/1358836X9800300314.
23. Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. Eur Heart J. 2000 Dec;21(24):2033-41. doi: 10.1053/euhj.2000.2474.
24. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1179-89. doi: 10.1056/NEJMoa050522.
25. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
26. Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. Circulation. 2015 Jul 7;132(1):40-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791.
27. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration,

- Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410.
28. Garg N, Kumar A, Flaker GC. Antiplatelet therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Mo Med*. 2010 Jan-Feb;107(1):44-7.
 29. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JTIII, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. *JAMA*. 2002; 288(19):2411-2420.
 30. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
 31. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011 Jun 17;342:d3527. doi: 10.1136/bmj.d3527.
 32. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 12;70(11):1368-1375. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.768.
 33. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, et al; REACH Registry Investigators. External applicability of the Effect of ticagrelor on Health Outcomes in diabetes Mellitus patients Intervention Study (THEMIS) trial: An analysis of patients with diabetes and coronary artery disease in the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Int J Cardiol*. 2023 Jan 1;370:51-57. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.132.
 34. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины. *Вестник ВолгГМУ*. 2011; Выпуск 2(38):3-8. [Petrov VI. Basic principles and methodology of evidence-based medicine. *Bulletin of VolgSMU*. 2011; Release 2(38):3-8. (In Russ.)].
 35. Качественная клиническая практика и основы доказательной медицины. Методологические основы клинического исследования: учебное пособие для системы высшего и дополнительного профессионального образования врачей в 2-х томах. Том 1 / Драпкина О.М., Марцевич С.Ю., Бубнова М.Г. и др. — М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), 2023. — 212 с. [High-quality clinical practice and the basics of evidence-based medicine. Methodological foundations of clinical research: a textbook for the system of higher and additional professional education of doctors in 2 volumes. Volume 1. Drapkina OM, Martsevich SYu, Bubnova MG, et al. Moscow: Russian Society for the Prevention of Non-Infectious Diseases, 2023. (In Russ.)].
 36. Вербицкая Е.В., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С. Доказательная медицина: новое в поиске доказательств. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):15-28. [Verbitskaya EV, Belousov DYU, Kolbin AS. Evidence-based medicine: new in the search for evidence. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):15-28. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2023-3-15-28.