

## Случай шестимесячного применения тройной антитромботической терапии, включающей тикагрелор, ривароксабан и аспирин, при остром инфаркте миокарда с рецидивирующим тромбозом стента

Батушкин В. В.<sup>1,2</sup>, Юрочко Б. М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Киевский медицинский университет УАНМ, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница № 5, г. Киев, Украина

<sup>3</sup>Дорожная клиническая больница № 2, г. Киев, Украина

**Резюме.** В статье представлен случай сочетанного применения тикагрелора, ривароксабана и аспирина у пациента с острым инфарктом миокарда и рецидивирующим тромбозом стента. Применение тройной антитромботической терапии в течение 6 месяцев обеспечило профилактику рецидивирующего тромбоза стента и было безопасным. Данную комбинацию препаратов можно рассматривать как альтернативу при явлениях клопидогрель-резистентности.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, тромбоз стента, клопидогрель-резистентность, тикагрелор, ривароксабан, аспирин.

В целом эволюция сердечно-сосудистой смертности в странах Европейского сообщества представляется крайне благоприятной, показывая, что во многих европейских странах смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) снизилась более чем на 50 % всего за три последних десятилетия [1]. Многие отмечают неравномерность снижения смертности среди стран Европы. У мужчин наименьшее снижение наблюдалось в Польше и Венгрии (–7 %), крупнейшее – в Дании (–72 %), и только одна страна показала увеличение смертности от ИБС – Румыния [2, 3].

Многие страны с традиционно высокими показателями смертности от ИБС, то есть более 300 на 100000 мужчин (в основном из Северной Европы, а именно: Великобритания, Швеция, или Дания) 30 лет назад, теперь имеют результаты, которые бы классифицировали их как страны с низкой смертностью от ИБС (менее 130 случаев на 100000 человек) [4].

Если же проследить в Европе динамику ранней смертности (в первые 30 дней) после острого инфаркта миокарда (ОИМ), то за последние 15 лет она также резко сократилась [5, 6].

По данным французского национального регистра, охватывающего четыре последних исследования, посвященных ОИМ, которые включали от 60 до 80 % всех французских больниц, отмечаются разительные особенности в методах лечения ОИМ в 1995, 2000, 2005 и 2010 годах [7]. Так, в период между 1995 и 2010 годами частота 30-дневной смертности снизилась с 12,8 до 4,0 %. Использование чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКА) увеличилось с 12,5 до 71 % при ОИМ без подъема сегмента ST и с 19,5 до 89 % в случае инфаркта с подъемом ST. Кроме того, в последнем случае использование реперфузионной терапии увеличилось с 49 до 78 %, первичной ЧКА – с 12 до 65 %, а частота тромболитической терапии сократилась с 37 до 14 % [8].

Произошли качественные изменения и в адьювантной терапии. Общее использование антиагрегантов увеличилось с 91 до 97 %, бета-блокаторов – с 64 до 81 %, статины поднялись с 14 до 90 %, а ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – с 46 до 60 % [6].

В целом снижение ранней смертности на 68 % является результатом изменений в современном лечении пациента, в том числе: широкое использование коронарной ангиографии, реперфузионной терапии и раннее назначение рекомендованных лекарств [9].

«Развитие познавательной и технической базы знаний для овладения ЧКА шло параллельно с усовершенствованием интервенционного оборудования и расширением клинических и ангиографических показаний к ЧКА», – говорится в Рекомендациях ACCF/AHA/SCAI 2013 года по интервенционным процедурам [9]. Хотя основная структура коронарных баллонов и атерэктомических устройств существенно не изменилась за эти годы, эволюция стентов коронарных артерий резко изменила практику вмешательства на коронарных артериях.

Уже на начальном этапе развития стенты заметно снижали потребность в операции коронарного шунтирования, позже стенты с лекарственным покрытием существенно снизили возникновение рестенозов и необходимость повторной реваскуляризации [1, 4, 6, 8]. Эти технические инновации продолжают развиваться в быстром темпе с новыми устройствами на горизонте [9, 10].

В тандеме с этими техническими разработками современные фармакологические средства продолжают развиваться высокими темпами, способствуя увеличению клинической эффективности ЧКА в отдаленном прогнозе. Эти достижения в первую очередь связаны с антитромботической и антиагрегантной терапией и требуют от интервенционного кардиолога глубоких знаний фармакокинетики, показаний, противопоказаний и оптимальных сроков долгосрочного мониторинга этих препаратов. [9, 10]. Новые антитромботические препараты требуют более глубокого понимания их показаний и возможных побочных эффектов.

На страницах журнала уже обсуждались случаи успешного использования несанкционированных регламентирующими документами комбинаций антитромботических препаратов при лечении ОИМ [11]. В своей статье мы попытались обсудить причины неудач раннего протекания инфаркта миокарда, показать возможные варианты сочетанного использования антитромботических препаратов при рецидивирующих тромботических осложнениях.

Приводим случай лечения ОИМ, наблюдавшийся в Дорожной клинической больнице № 2 города Киева.

Пациент С., 62 года, 16.06.2014 г. поступил в отделение анестезиологии и интенсивной терапии в 02:20 по скорой помощи с жалобами на жгучие боли за грудиной, слабость. Вышеуказанные жалобы появились 15.06.2014 г. в 23:40. На прилагавшейся ЭКГ – ритм синусовый, нерегулярный, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) – 68 за минуту, единичные желудочковые экстрасистолы, патологический Q в отведениях III, aVF, элевация сегмента ST до 3 мм и отрицательный T в отведениях II, III, aVF.

Пациенту был поставлен диагноз: ИБС, острый инфаркт миокарда в области задней стенки левого желудочка (15.08.2014 г.), и он госпитализирован в стационар.

В анамнезе – подобные боли ранее не беспокоили.

В целом снижение ранней смертности на 68 % является результатом изменений в современном лечении пациента, в том числе: широкое использование коронарной ангиографии, реперфузионной терапии и раннее назначение рекомендованных лекарств.

С 2011 г. гипертоническая болезнь. Вредных привычек нет.

Объективно: пульс – 60 за минуту, аритмичный, экстрасистолия, артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Деятельность сердца аритмичная, экстрасистолия, тоны ослаблены, акцент II тона над легочной артерией. Периферических отеков нет.

Результаты лабораторных исследований следующие. Общий анализ крови: гемоглобин – 155 г/л, лейкоциты –  $7,4 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 2 мм/ч, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 5 %, сегментоядерные – 69 %, лимфоциты – 20 %, моноциты – 4 %. Биохимическое исследование крови: общий билирубин – 16,8 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 94 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 58 Ед/л, мочевины – 3,9 ммоль/л, креатинин – 104 мкмоль/л, калий – 3,5 ммоль/л, глюкоза – 6,9 ммоль/л, фракция МВ креатинфосфокиназы – 54 Ед/л. Коагулограмма: протромбиновый индекс – 89 %, активированное частичное тромбопластиновое время – 20 с, этаноловый тест – отрицательный, фибриноген – 2,8 г/л. Общий анализ мочи: удельный вес – 1025; желтая, прозрачная, кислая; белок, глюкоза – не выявлены; лейкоциты, эритроциты – норма.

Учитывая клинику, ЭКГ-динамику, повышенные лабораторные маркеры некроза миокарда, показаний для тромболитической терапии не было. Больному были назначены инфузии гепарина, нитроглицерина, корвитина, дексалгин – 2,0 в/м, клопидогрель – 300 мг (нагрузочная доза), аспирин – 75 мг/сутки, atorвастатин – 40 мг/сутки, метопролол – 25 мг/сутки.

На ЭхоКГ от 16.06.2014 г.: конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) – 92 мл, конечный диастолический объем (КДО) – 180 мл, ударный объем (УО) – 82 мл, фракция выброса (ФВ) – 45 %.

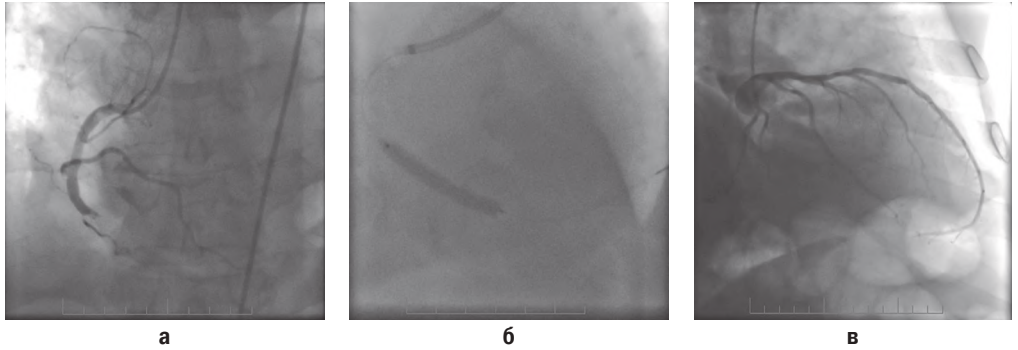
На фоне лечения боль за грудиной прекратилась.

Учитывая отсутствие болевого синдрома, стабильность гемодинамики и данные ЭКГ (наличие Q в отведениях III, aVF, снижение элевации сегмента ST на 1–1,5 мм и формирование отрицательного T в отведениях II, III, aVF), пациенту планировалось дальнейшее проведение консервативной терапии в условиях блока интенсивной терапии больницы. Однако учитывая настоящие родственников, наличие допустимого терапевтического «окна» (с момента индексного болевого синдрома прошло более 12 часов), 16.06.2014 г. пациент был переведен в хирургическую клинику с целью проведения диагностической коронарографии и возможной реваскуляризации.

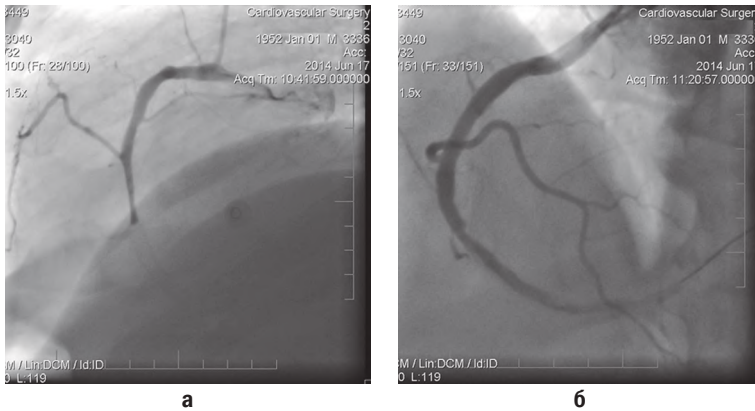
На коронарографии от 16.06.2014 г. – стенозирующий атеросклероз, острая окклюзия средней трети правой коронарной артерии (ПКА) (рисунок 1). Проведена реканализация острой окклюзии баллоном с установкой стента RESOLUTE 4,0 × 30 mm (давлением 12 атм).

В постпроцедурный период больной получал эноксапарин – 0,8 мл подкожно, аспирин – 0,1 после обеда, клопидогрель – 75 мг, розувастатин – 20 мг на ночь, предуктал MR – 1 таблетка 2 раза в день, рамиприл – 1,25 мг вечером, пантопразол – 40 мг перед завтраком.

17.06.2014 г. в 7:35 развился выраженный болевой синдром, потребовавший введения наркотических анальгетиков. Проведена ургентная коронарография, которая выявила острый тромбоз стента ПКА (рисунок 2). Проведена попытка тромбаспирации, которая носила частичный характер. Для полной реканализации ПКА понадобилось повторное стентирование (стент в стент) стентом LIBERTE 5,0 × 12 mm (давление 10 атм). Сразу после процедуры дана нагрузочная доза клопидогреля (600 мг).



**Рисунок 1**  
**Коронарограмма правой коронарной артерии больного С. 16.06.2014 г. – первые сутки ОИМ (а – окклюзия средней трети ПКА; б – проведение баллона в место окклюзии; с – восстановление кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии)**



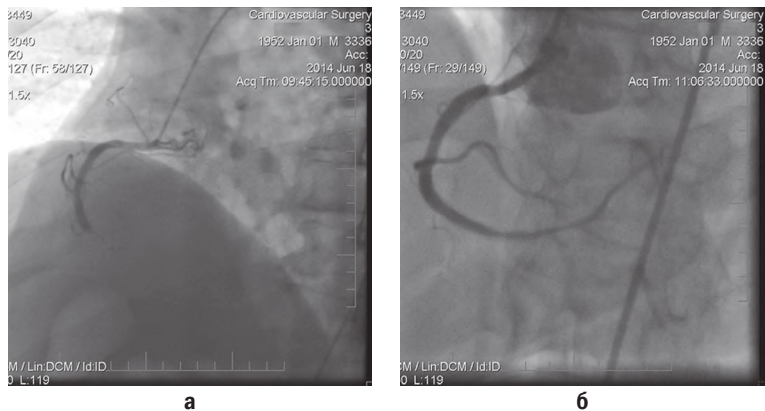
**Рисунок 2**  
**Коронарограмма больного С. 17.06.2014 г. (а – тромбоз стента правой коронарной артерии; б – тромбаспирация с последующей процедурой стентирования – «стент в стент»)**

Была продолжена предшествующая медикаментозная терапия; в 2:34 18.06.2014 г. развился затяжной болевой синдром с тахикардией до 132 в минуту и явлениями кардиогенного шока (АД 80/60 мм рт. ст.), обусловленный повторным тромбозом стента ПКА (рисунок 3). Проведена тромбаспирация.

Вместо клопидогреля назначено ривароксабан – 2,5 мг 2 раза в день и тикагрелор – 90 мг 2 раза в день. Дополнительно назначено амлодипин – 1,25 мг утром (видимо, для профилактики коронарораспазма). После 18.06.2014 г. боли в грудной клетке не повторялись.

В кардиологическое отделение Дорожной клинической больницы № 2 пациент был переведен 24.06.2014 г. в удовлетворительном состоянии. На ЭКГ от 24.06.2014 г. – ритм синусовый, регулярный с ЧСС 64 за минуту, в динамике – «провал» зубца R и формирование комплекса QS в отведениях III, aVF, появилась элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 2 мм и низкоамплитудный отрицательный T в отведениях II, III, aVF (рисунок 4). При поступлении пациент отмечал только общую слабость.





**Рисунок 3**  
**Коронарограмма правой коронарной артерии больного С. 18.06.2014 г. (а – повторный тромбоз стента правой коронарной артерии; б – тромбаспирация и восстановление кровотока)**



**Рисунок 4**  
**ЭКГ больного С. при переводе из хирургического госпиталя на реабилитацию (24.06.2014 г.)**

Объективно: пульс – 64 за минуту, ритмичный, АД – 110/70 мм рт. ст. Деятельность сердца ритмичная, тоны ослаблены, акцент II тона над легочной артерией.

Результаты лабораторных исследований при госпитализации следующие. Общий анализ крови: гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты –  $8,66 \times 10^9$ /л, СОЭ – 50 мм/ч, эозинофилы – 2 %, базофилы – 1 %, палочкоядерные – 3 %, сегментоядерные – 68 %, лимфоциты – 19 %, моноциты – 7 %. Биохимическое исследование крови: общий билирубин – 13,2 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза – 26 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 41 Ед/л, мочевины – 5,4 ммоль/л, креатинин – 73 мкмоль/л, калий – 4,5 ммоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, общий холестерин – 3,2 ммоль/л, триглицериды – 1,19 ммоль/л. Коагулограмма: протромбиновый индекс – 88 %, этаноловый тест – отрицательный, фибриноген – 5,5 г/л. Общий анализ мочи: удельный вес – 1020; желтая, прозрачная, кислая; белок, глюкоза – не выявлены; лейкоциты, эритроциты – норма.

Наличие рецидивирующих интенсивных загрудинных болей 17.06.2014 г. и 18.06.2014 г. длительностью более 30 минут, ангиографические данные рецидивирующего тромбоза стента ПКА, «освежение» ЭКГ-картины заднего инфаркта миокарда с наличием высоких уровней трансаминаз, был выставлен диагноз: ИБС. Острый инфаркт миокарда с зубцом Q (трансмуральный) задней стенки левого желудочка от 15.06.2014 г., рецидивирующее течение. Диффузный кардиосклероз. Стенозирующий атеросклероз (коронарография – 16.06.2014 г.). Стентирование ПКА (1 стент – 16.06.2014 г.). Острый тромбоз стента ПКА, тромбаспирация, стентирование ПКА (1 стент – 17.06.2014 г.). Повторный тромбоз стента ПКА, тромбаспирация (18.06.2014 г.). Экстрасистолическая аритмия. Осложнения основного диагноза: СН I ст., II ФК. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь, III стадия, степень 2, риск 4. Ожирение I ст. Анемия.

Пациенту продолжено медикаментозное лечение: аспирин – 0,1 после обеда, ривароксабан – 2,5 мг 2 раза в день, тикагрелор – 90 мг 2 раза в день, розувастатин – 20 мг на ночь, предуктал MR – 1 таблетка 2 раза в день, рамиприл – 1,25 мг вечером, амлодипин – 1,25 мг утром, пантопразол – 40 мг перед завтраком. За период лечения в отделении боли в грудной клетке не беспокоили.

В день выписки со стационара на ЭКГ от 04.07.2014 г.: ритм синусовый, регулярный, с ЧСС 61 за минуту, комплекс QS в отведениях III, aVF, отрицательный T в отведениях II, III, aVF, элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 1 мм (рисунок 5).

На ЭхоКГ от 01.07.2014 г. – размеры левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер (КДР) – 6,0 см, конечный систолический размер (КСР) – 3,95 см, КДО – 175 мл, КСО – 78 мл, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,2 см, толщина задней стенки (ТЗС) – 1,2 см. Сократительная способность миокарда снижена (ФВ – 51 %). Гипокинез задней стенки левого желудочка. Размер левого предсердия (ЛП) – 4,2 см. Конечный диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ) – 3,0 см. Диаметр аорты – 4,8 см. Аортальный клапан – фиброз створок, раскрытие полное (2,1 см). Митральный клапан – фиброз створок, обратный ток (+). Соотношение E/A = 1,1.

Больной выписан 04.07.2014 г. с рекомендациями продолжить медикаментозную терапию в полном объеме.

Амбулаторный визит к кардиологу 25.07.2014 г. Жалобы отсутствуют. Объективно: пульс – 60 за минуту, аритмичный, экстрасистолия. АД – 115/70 мм рт. ст. ЭКГ: ритм синусовый, нерегулярный, с ЧСС 60 за 1 минуту, желудочковая экстрасистолия, комплекс QS в отведениях III, aVF, отрицательный T в отведениях II, III, aVF, элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF – 0,5 мм (рисунок 6). Рекомендовано продолжить медикаментозную терапию.



**Рисунок 5**  
**ЭКГ больного С. при выписке (04.07.2014 г.)**



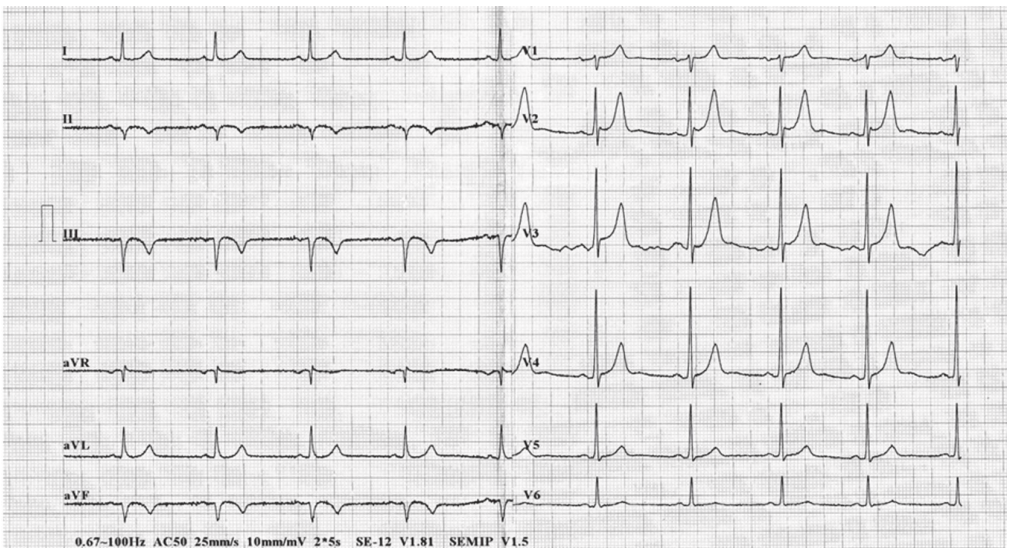
**Рисунок 6**  
**ЭКГ больного С. при амбулаторном визите к кардиологу 25.07.2014 г.**

Амбулаторный визит к кардиологу 15.08.2014 г. Жалобы отсутствуют. Объективно: пульс – 60 за минуту, ритмичный. АД – 120/80 мм рт. ст. ЭКГ: ритм си-



нусовый, регулярный, с ЧСС 61 за минуту, комплекс QS в отведениях III, aVF, отрицательный T в отведениях II, III, aVF, сегмент ST в отведениях II, III, aVF по изолинии. Рекомендации – продолжить медикаментозную терапию, наблюдение кардиохирурга в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова АМН Украины.

На последнем визите, 26.01.2015 г., больной жалоб не предъявляет, физическая активность – без ограничений. Принимает приписанную тройную антиромбиновую терапию. Физикально: ЧСС – 60 минуту, АД – 130/80 мм рт. ст. В тот же день больному сделаны ЭКГ (рисунок 7) и ЭхоКГ, результаты которого следующие: КДР ЛЖ – 5,4 см, КСР – 3,2 см, КДО – 142 мл, КСО – 64 мл. ТМЖП – 1,24 см, ТЗС – 1,27 см. Сократительная способность миокарда в норме (ФВ – 60 %). Гипокинез задней стенки левого желудочка. ЛП – 4,3 см. КДР ПЖ – 3,4 см. Диаметр аорты – 4,8 см. Аортальный клапан – фиброз створок, раскрытие полное (2,1 см). Митральный клапан – фиброз створок, обратный ток (+). Соотношение E/A = 0,9. При сравнении с предыдущим исследованием уменьшилась площадь ЛЖ, отмечалась тенденция к расширению размеров левого предсердия и правого желудочка. Нарушение релаксации стенок левого желудочка.



**Рисунок 7**  
ЭКГ больного С. на последнем визите (26.01.2015 г.)

Контрольный общий анализ крови от 26.01.2015 г. показал: гемоглобин – 153 г/л, лейкоциты –  $5,05 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты –  $182 \times 10^3/\text{л}$ , СОЭ – 5 мм/час. Биохимическое исследование крови: общий билирубин – 32,7 ммоль/л, АСТ – 28 Ед/л, АЛТ – 32 Ед/л, мочевина – 5,3 ммоль/л, креатинин – 81 мкмоль/л, общий холестерин – 3,7 ммоль/л, триглицериды – 1,26 ммоль/л.

## ДИСКУССИЯ

Американский кардиологический колледж, Американская кардиологическая ассоциация совместно с Американским колледжем врачей-реанима-



тологов и Обществом кардиоваскулярной ангиографии подготовили и разместили в свободном доступе клинические рекомендации по диагностике и лечению инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST 2013 года [9]. В них говорится, что проведение ЧКА через 12 часов после начала болевого синдрома относится к не самому высокому (IIa) уровню доказательств и проводится только при условии продолжающейся ишемии миокарда. Имеются в виду рецидивирование ангинозных болей, нестабильность центральной или общей гемодинамики, ЭКГ-сохраняющаяся элевация с монофазным T и реципрокными изменениями на противоположной стенке. Данные изменения у представленного в статье больного в момент направления на ЧКА не отмечались.

Второй момент описываемого случая – порядок назначения антитромботических препаратов. Считается общепринятым обязательное применение данных средств при использовании ЧКА. Назначение нагрузочной дозы клопидогреля (600 мг) как можно раньше перед процедурой – уровень доказательств IIb [9]. В нашем случае инвазивные кардиологи провели ЧКА на дозе 75 мг клопидогреля с 100 мг аспирина. И только после острого тромбоза стенки 17.06.2014 г. назначили нагрузочную дозу тиенопиридина уже после проведения тромбаспирации и повторного стентирования.

И, наконец, третий момент: после повторного тромбоза пациенту назначена «непростая» комбинация тикагрелор-аспирин-ривароксабан, которая не прописана ни в одной рекомендации и не применялась ни в одном исследовании.

По последним литературным данным, 25–30 % пациентов с ОИМ, получающих клопидогрель, не достигают ожидаемого торможения уровня тромбоцитов [10, 12, 13]. Такое отсутствие тромбоцитарного ответа чаще обусловлено обширным нарушением метаболизма в печени, лекарственными взаимодействиями или полиморфизмом метаболизирующих ферментов. Дополнительный взнос в этот процесс привносит повышенный индекс массы тела, наличие сахарного диабета и тяжелой почечной недостаточности.

Siller-Matula J. M., Francesconi M., Dechant C. et al. (2013) провели функциональное тестирование 798 пациентов с ОИМ на предмет клопидогрель-резистентности, выполненных в Медицинском университете Вены [14]. Исследование выполнено простой тест-системой стоимостью около € 10. Чтобы получить результат, у пациента брали анализ крови и за десять минут определяли, есть ли ответ тромбоцитов на использование антитромботических препаратов. Значимое торможение реакции тромбоцитов на тиенопиридин классифицировало пациента как респондента (отвечающего на прием тестовой дозы), если реакция отсутствовала или была слабой, этот пациент считался нереспондентом (неответчиком).

Пациенты случайным образом были распределены в две группы (исследование MADONNA). Первую группу (n = 403) составили больные, которым дозу клопидогреля или празугреля повышали в четыре раза в случаях, не отвечающих на лечение, во вторую группу вошли пациенты (n = 395), которым назначался стандартный режим тиенопиридина независимо от того, был ли пациент респондентом или нереспондентом.

Результаты показали, что тромбоз стента произошел у 0,2 % пациентов в группе с управляемой дозой клопидогреля по сравнению с 1,9 % в группе стандартного лечения (p = 0,027). Кроме того, не было рецидивов острого коронарного синдрома после стентирования в группе с управляемой дозой клопидогреля по сравнению с 2,5 % в группе стандартного лечения (p = 0,001). Ин-

По последним литературным данным, 25–30 % пациентов с ОИМ, получающих клопидогрель, не достигают ожидаемого торможения уровня тромбоцитов.

тересно, что отсутствовали различия между двумя группами по частоте сердечной смерти или серьезных кровотечений.

При ретроспективном анализе нашего случая мы не исключаем возможной клопидогрель-резистентности у описанного нами больного.

## ВЫВОДЫ

1. Проведение первичной ангиопластики при ОИМ сопровождается ранними тромбозами, потому необходимо очень тщательно высчитывать соотношение ее пользы через 12 часов после ОИМ при отсутствии продолжающейся ишемии у гемодинамически стабильного больного и риска ранних осложнений.

2. Назначение нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг, предназначенной перед проведением ЧКА, очень важно, даже если пациент до этого уже принимал 300 мг (нагрузочная доза, предусмотренная для консервативной тактики лечения) сутки назад.

3. При явлениях клопидогрель-резистентности нужно переходить на альтернативные антитромботические препараты.

4. Длительный (6 месяцев) прием тройной антитромботической терапии, включающей тикагрелор, аспирин и ривароксабан 5 мг в сутки, у представленного больного оказался эффективным в плане надежной профилактики рецидивирующего тромбоза маталлического стента и клинически безопасным с точки зрения возможных кровотечений.

## Case of 6-month administration of the threefold antithrombotic therapy including ticagrelor, rivaroxaban and aspirin at an acute myocardial infarction with recurrent thrombosis of a stent

**Batushkin V. V.<sup>1,2</sup>, Yurochko B. M.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kiev Medical University UANM, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital № 5, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Railway Clinical Hospital № 2, Kyiv, Ukraine

**Summary.** Using primary angioplasty and stenting at an acute myocardial infarction can be complicated by early thromboses. The case of the combined administration of ticagrelor, rivaroxaban and aspirin at the patient with acute myocardial infarction and recurrent thrombosis of a stent is presented in the article. Administration of threefold antithrombotic therapy within 6 months had provided prevention of recurrent thrombosis of a stent and was safe. This combination of drugs can be considered as an alternative at the clopidogrel-resistance phenomena.

**Keywords:** acute myocardial infarction, thrombosis of a stent, clopidogrel-resistance, ticagrelor, rivaroxaban, aspirin.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. (2013) Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*, vol. 34, pp. 3028–3034.
2. Bonetti P. O., Trachsel L. D., Kuhn M. U., Schulzki T., Erne P., Radovanovic D., Reinhart W. H. (2011) Incidence of acute myocardial infarction after implementation of a public smoking ban in Graubunden, Switzerland: two year follow-up. *Swiss Medical Weekly*, vol. 141. doi: 10.4414/smw.2011.13206.

- 
3. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. (2013) Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *European Heart Journal*, vol. 34, pp. 3017–3027.
  4. Schmidt M., Jacobsen J. B., Lash T. L., Botker H. E., Sørensen H. T. (2012) 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *British Medical Journal*, vol. 344. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e356>.
  5. Yeh R. W., Sidney S., Chandra M., Sorel M., Selby J. V., Go A. S. (2010) Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, vol. 362, pp. 2155–2165.
  6. McManus D. D., Gore J., Yarzebski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R. J. (2011) Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *American Journal of Medicine*, vol. 124, pp. 40–47.
  7. Hanania G., Cambou J. P., Gueret P., Vaur L., Blanchard D., Lablanche J.-M., Boutalbi Y., Humbert R., Clerson P., Genès N., Danchin N. (2004) Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart*, vol. 90, pp. 1404–1410.
  8. Hanssen M., Cottin Y., Khalife K. (2012) French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*, vol. 98, pp. 699–705.
  9. Harold J. G., Bass T. A., Bashore T. M., Brindis R. G., Brush J. E., Burke J. A., Dehmer G. J., Deychak Y. A., Jneid H., Jollis J. G., Landzberg J. S., Levine G. N., McClurken J. B., Messenger J. C., Moussa I. D., Muhlestein J. B., Pomerantz R. M., Sanborn T. A., Sivaram C. A., White C. J., Williams E. S. (2013) ACCF/AHA/SCAI 2013 Update of the Clinical Competence Statement on Coronary Artery Interventional Procedures. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (Writing Committee to Revise the 2007 Clinical Competence Statement on Cardiac Interventional Procedures) *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62, no. 4, pp. 357–396.
  10. Siller-Matula J. M., Haberl K., Prillinger K., Panzer S., Lang I., Jilma B. (2009) The effect of antiplatelet drugs clopidogrel and aspirin is less immediately after stent implantation. *Thrombosis research*, vol. 123, no. 6, pp. 874–880.
  11. Сімак І. М. Тікагрелор як компонент антитромбоцитарної терапії при лікуванні хворого з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегменту ST за допомогою тромболітичної терапії в умовах швидкої медичної допомоги / І. М. Сімак // Кардіологія: от науки к практике. – 2014. – № 3. – С. 101–111.
  12. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах (2014). URL: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod455\\_akn\\_2014.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod455_akn_2014.pdf).
  13. Батушкин В. В. Частота и особенности ранней постинфарктной стенокардии у больных с острым инфарктом миокарда, подвергшихся тромболитической терапии (анализ 674 больных) / В. В. Батушкин // Сборник материалов VIII Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2013 г.
  14. Siller-Matula J. M., Francesconi M., Dechant C., Jilma B., Maurer G., Delle-Karth G., Gouya G., Ruzicka K., Podczeczek-Schweighofer A., Christ G. (2013) Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *International journal of cardiology*, vol. 167, no. 5, pp. 2018–2023.

## REFERENCES

1. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. (2013) Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*, vol. 34, pp. 3028–3034.
2. Bonetti P. O., Trachsel L. D., Kuhn M. U., Schulzki T., Erne P., Radovanovic D., Reinhart W. H. (2011) Incidence of acute myocardial infarction after implementation of a public smoking ban in Graubunden, Switzerland: two year follow-up. *Swiss Medical Weekly*, vol. 141. doi: 10.4414/smww.2011.13206.
3. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. (2013) Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *European Heart Journal*, vol. 34, pp. 3017–3027.
4. Schmidt M., Jacobsen J. B., Lash T. L., Botker H. E., Sørensen H. T. (2012) 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *British Medical Journal*, vol. 344. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e356>.
5. Yeh R. W., Sidney S., Chandra M., Sorel M., Selby J. V., Go A. S. (2010) Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, vol. 362, pp. 2155–2165.

6. McManus D. D., Gore J., Yarzebski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R. J. (2011) Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *American Journal of Medicine*, vol. 124, pp. 40–47.
7. Hanania G., Cambou J. P., Gueret P., Vaur L., Blanchard D., Lablanche J.-M., Boutalbi Y., Humbert R., Clerson P., Genès N., Danchin N. (2004) Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart*, vol. 90, pp. 1404–1410.
8. Hanssen M., Cottin Y., Khalife K. (2012) French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*, vol. 98, pp. 699–705.
9. Harold J. G., Bass T. A., Bashore T. M., Brindis R. G., Brush J. E., Burke J. A., Dehmer G. J., Deychak Y. A., Jneid H., Jollis J. G., Landzberg J. S., Levine G. N., McClurken J. B., Messenger J. C., Moussa I. D., Muhlestein J. B., Pomerantz R. M., Sanborn T. A., Sivaram C. A., White C. J., Williams E. S. (2013) ACCF/AHA/SCAI 2013 Update of the Clinical Competence Statement on Coronary Artery Interventional Procedures. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (Writing Committee to Revise the 2007 Clinical Competence Statement on Cardiac Interventional Procedures). *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62, no. 4, pp. 357–396.
10. Siller-Matula J. M., Haberl K., Prillinger K., Panzer S., Lang I., Jilma B. (2009) The effect of antiplatelet drugs clopidogrel and aspirin is less immediately after stent implantation. *Thrombosis research*, vol. 123, no. 6, pp. 874–880.
11. Simak I. M. (2014) Ticagrelor as a component of antiplatelet therapy in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation using thrombolytic therapy on prehospital stage. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, vol. 3, pp. 101–111.
12. *Acute coronary syndrome with ST-segment elevation. The clinical recommendation based on evidences* (2014). – URL: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod455\\_akn\\_2014.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod455_akn_2014.pdf).
13. Batushkin V. V. (2013) Chastota i osobennosti ranney postinfarktnoy stenokardii u bolnykh s ostrym infarktom miokarda, podvergshikhsya tromboliticheskoy terapii (analiz 674 bolnykh) [Frequency and features of early angina pectoris at the patients with a acute myocardial infarction who underwent thrombolytic therapy (the analysis of 674 patients)]. *Sbornik materialov VIII Natsionalnogo kongressa terapevtov*. Moscow
14. Siller-Matula J. M., Francesconi M., Dechant C., Jilma B., Maurer G., Delle-Karth G., Gouya G., Ruzicka K., Podczeczek-Schweighofer A., Christ G. (2013) Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *International journal of cardiology*, vol. 167, no. 5, pp. 2018–2023.

Рецензент: Карпенко Ю. И., д. м. н., профессор, заведующий кафедры внутренней медицины с курсом сердечно-сосудистой патологии Одесского национального медицинского университета  
 Статья поступила в редакцию 30.01.2015 г.