

ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ И ИНСУЛЬТА

## ИЗМЕНИЛИСЬ ЛИ НАШИ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕОБХОДИМОСТИ КЛОПИДОГРЕЛА В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЯВЛЕНИЕМ БОЛЕЕ МОЩНЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ?

Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор,

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Несмотря на снижение смертности от ССЗ в последние десятилетия, связанное с широким применением гипотензивных, гиполипидемических и антитромбоцитарных препаратов, различные проявления ИБС сохраняют за собой одну треть в структуре смертности у лиц старше 35 лет [1—3]. В регионах с развитой системой здравоохранения сердечно-сосудистая смертность постепенно снижается, тем не менее смерть от различных проявлений ИБС остается ведущей в структуре смерти взрослого населения вне зависимости от уровня дохода [4].

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальный тромбоз, антиагреганты, клопидогрел

### HAVE WE SHIFTED OUR PARADIGM OF CLOPIDOGREL AS A MANDATORY DRUG IN TREATMENT OF CARDIOLOGICAL PATIENTS AFTER THE INTRODUCTION OF MORE POWERFUL ANTIAGREGANTS?

E.P. PANCHENKO, MD, Prof.

Myasnikov Cardiology Institute of the National Medical Research Centre for Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Despite the decline in cardiovascular mortality rate in recent decades due to the widespread use of antihypertensive, hypocholesterolemic and antiplatelet drugs, various manifestations of ischemic heart disease (IHD) retain one-third of the mortality pattern in individuals older than 35 years [1–3]. In regions with a developed health system, cardiovascular mortality is gradually declining. However, death from various manifestations of IHD remains the leading cause of death among adults regardless of income level [4].

**KEYWORDS:** arterial thrombosis, antiaggregants, clopidogrel

Современные представления о патогенезе артериального тромбоза предусматривают наличие атеросклеротической бляшки и тромба, прикрывающего ее поврежденную покрышку. В тромбообразовании участвуют тромбоциты и система свертывания крови, активация которой приводит к генерации ключевого фермента свертывания — тромбина.

Эффективность воздействия на тромбоцитарное звено системы гемостаза у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза (ИБС, ИБМ и АПАНК) давно доказана и нашла свое отражение в рекомендации постоянного или «неопределенно долгого» применения дезагреганта — ацетилсалициловой кислоты (аспирина).

Вторым дезагрегантом, доказавшим свою эффективность в отношении предотвращения ишемических событий у больных высокого риска, был представитель тиенопиридинов второго поколения – клопидогрел [5, 6]. Механизм действия клопидогрела заключается в подавлении АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов за счет необратимой блокады  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов. Тромбоциты, подвергнутые действию клопидогрела, не способны восстановить способность к склеиванию на протяжении всего периода жизни (7 дней). В исследовании CAPRIE [7] клопидогрел был сравнен с аспирином у больных высокого риска, недавно перенесших ИМ, инсульт и страдающих АПАНК. Всего в исследование включили 19 185 больных, которые были рандомизированы в группы клопидогрела и аспирина, средний период наблюдения составил 1,91 года. Первичной конечной точкой (КТ) была суммарная частота сердечно-сосудистой смерти (ССС) инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта (ИИ). Частота первичной КТ составила в группах клопидогрела и аспирина, соответственно, 5,32 и 5,83%,  $p = 0,043$ . Снижение относительного риска (ОР) в группе клопидогрела составило 8,7%; 95% ДИ (0,3–16,5). Разницы в частоте кровотечений выявлено не было. Частота внутримозговых и фатальных кровотечений в группах клопидогрела и аспирина составила, соответственно, 0,39% и 0,53%, частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказалась выше в группе аспирина — 2,66% и 1,99%,  $p < 0,05$ . Результаты субанализа подгрупп больных, сформированных на основании трех упомянутых критериев включения в исследование CAPRIE, показали, что преимущество клопидогрела было достигнуто за счет пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК). У больных, включенных в исследование по критериям АПАНК, частота первичной

КТ в группах клопидогрела и аспирина составила, соответственно, 3,71% и 4,86%, снижение ОР 23,8%,  $p = 0,0028$ . Таким образом, клопидогрел был заявлен как новый эффективный и безопасный антиагрегант для лечения клинических проявлений атеротромбоза в трех сосудистых бассейнах с принципиально иным, в отличие от аспирина, механизмом действия, присутствующий по сей день во всех рекомендациях по лечению больных АПАНК. Все это способствовало появлению идеи усиления антитромбоцитарной терапии у больных наибольшего риска (ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ) путем добавления клопидогрела к аспирину, которая была изучена в исследовании CURE [8].

Результаты этого исследования впервые доказали целесообразность усиления терапии аспирином вторым антитромбоцитарным препаратом — клопидогрелом у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. В этом исследовании для ускорения наступления антитромбоцитарного эффекта впервые использовали нагрузочную дозу клопидогрела в 300 мг. Относительный риск суммарной частоты СС/ИМ/ИИ в группе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) за 3–12 месяцев наблюдения (в среднем 9 мес.) снизился на 20%,  $p = 0,00009$  по сравнению с группой больных, получавших аспирин. Преимущества комбинации аспирина с клопидогрелом, по сравнению с монотерапией аспирином, проявились и при анализе подгрупп, сформированных на основе возраста, пола, наличия или отсутствия очаговых изменений в миокарде, анализа риска больных с ОКС, способа лечения (консервативно или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ [9])). Следует отметить, что кривые накопления первичной конечной точки уже начали расходиться через 24 ч после назначения нагрузочной дозы клопидогрела и продолжали через 30 дней и в дальнейшем.

ДАТТ сопровождалась повышением риска больших кровотечений, что в абсолютном выражении соответствовало 10 событиям/1000 пролеченных, при этом количество предотвращенных ССС/ИМ/ИИ составляло 21 событие/1000 пролеченных, т. е. польза практически в два раза превосходила риск кровотечений. Именно результаты исследования CURE, впервые показавшие преимущества присоединения клопидогрела к аспирину, у больных ОКС способствовали появлению термина *двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ)*, необходимость которой у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ утвердилась в международных рекомендациях с 2002 г.

В дальнейшем были опубликованы исследования, доказавшие целесообразность добавления клопидогрела к аспирину и тромболитику у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМ  $\neq$ ST). Первые доказательства преимуществ такой комбинации были установлены в небольшом ( $n = 3491$ ) исследовании CLARITY-TIMI 28 [10], важной особенностью которого было проведение контрольной коронароангиографии (КАГ) на 2–8-е сутки после тромболитизиса, что позволило обнаружить достоверное снижение частоты окклюзий инфарктсвязанной артерии (ИСА) в группе ДАТТ (аспирин + клопидогрел) по сравнению с монотерапией аспирином с 18,4% до 11,7%. Суммарная частота событий (кровооток в ИСА TIMI 1, смерть и рецидив ИМ к моменту проведения КАГ), объединенных в первичную конечную точку, также оказалась меньше в группе пациентов, получивших тромболитизис и ДАТТ, соответственно, 15% и 21,7%, снижение относительного риска составило 36%.

В последующем преимущества ДАТТ у больных ИМ  $\neq$ ST на ЭКГ, леченных с помощью тромболитизиса, были доказаны в исследовании COMIT-CCS [11]. В это исследование включили

45852 больных ИМ с подъемом сегмента ST в первые 24 ч от начала ИМ, из которых 67% были включены в первые 12 ч, а 49% получили тромболитик. Большинство больных (75%) получали гепарин, аспирин (162 мг) в сутки получали все пациенты. В течение первых 16 дней больных рандомизировали в группы клопидогрела и плацебо. Доза клопидогрела составила 75 мг, нагрузочная доза не использовалась. Первичной конечной точкой (ПКТ) была суммарная частота смерти, рецидива ИМ и инсульта на момент выписки. Относительный риск ПКТ снизился в группе клопидогрела на 9%,  $p = 0,002$ ; относительный риск смерти на 13%,  $p = 0,02$ . Анализ подгрупп больных в исследовании COMIT-CCS обнаружил преимущества ДАТТ как у больных с проведенным тромболитизисом, так и без него. По сей день клопидогрел является единственным ингибитором  $P_2Y_{12}$ , входящим в состав ДАТТ у больных ИМ с подъемом ST, получивших тромболитик или оставшихся без реперфузии.

Появление тиенопиридина третьего поколения — прасугрела и обратимого ингибитора  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов производного цикло-пентил-триазоло-пиринмидина — тикагрелора способствовало их изучению в составе ДАТТ у больных ОКС. Результаты исследований PLATO [12] и TRITON [13], в которых тикагрелор и прасугрел сравнивались с клопидогрелом, показали преимущества тикагрелора и прасугрела в отношении предотвращения смерти от ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта у больных острыми коронарными синдромами, что способствовало смещению клопидогрела на вторые позиции после тикагрелора и прасугрела (с некоторыми ограничениями) в международных и российских рекомендациях по лечению пациентов с острыми коронарными синдромами.

У пациентов, переживших ОКС и получающих ДАТТ, сохраняется достаточно высокий



риск повторных ишемических событий. По данным исследований последних лет, в которых изучалась эффективность различных вариантов ДАТТ и которые послужили основой для изменения рекомендаций по лечению больных ОКС, частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта в год составляет около 10%. Даже при использовании наиболее эффективного препарата — тикагрелора в составе ДАТТ частота ССС, ИМ и инсульта за год составляет 9,8%. При этом стоит особо отметить, что частота тромбозов стентов, установленных в симптомсвязанную коронарную артерию у больных ОКС, по данным многочисленных регистров, не превышает 2%, т. е. основную проблему составляют осложнения атеротромбоза, не связанные с окклюзией коронарной артерии, послужившей причиной ОКС. Понимание механизмов развития коронарного тромбоза, связанных не только с активацией тромбоцитов, но и коагуляционного каскада, и чрезвычайной важности ключевого фермента свертывания крови — тромбина, способствовало изучению возможности добавления малых доз ривароксабана к комбинации аспирина и клопидогрела у больных ОКС в исследовании ATLAS-ACS-TIMI 51 [14]. В этом исследовании традиционная ДАТТ (аспирин плюс клопидогрел) была сравнена с тройной терапией, состоящей из аспирина, клопидогрела и малых доз ривароксабана. В исследовании изучались две дозы ривароксабана 5 мг и 2,5 мг (обе дважды в день), однако из-за увеличения числа кровотечений, особенно выраженных при использовании ривароксабана в дозе 5 мг, к клиническому использованию в составе тройной терапии была рекомендована доза 2,5 мг. Поскольку тройная терапия неизбежно повышает риск кровотечений, отбор больных для ее назначения должен быть особенно тщательным. Многочисленные субанализы популяции больных, включенных

в исследование ATLAS-ACS-TIMI 51, позволили охарактеризовать больного, перенесшего ОКС, для которого назначение ривароксабана (2,5 мг x 2 раза в день) в добавление к комбинации аспирина и клопидогрела может принести пользу в отношении ишемических событий при минимальном риске кровотечений. Это пациент, переживший ОКС с высоким ишемическим риском, перенесший инфаркт миокарда (имевший повышение тропонина) без инсульта и ТИА в прошлом, получающий аспирин и клопидогрел и имеющий низкий риск кровотечения. С учетом соотношения эффективности и безопасности следует использовать дозировку 2,5 мг дважды в день. Начинать лечение ривароксабаном можно сразу после завершения лечения парентеральными антикоагулянтами. В исследовании ATLAS ACS2 TIMI 51 среднее время от возникновения эпизода ОКС до назначения ривароксабана составило 4,7 дней (от 3,2 до 6,0 дней). Двойная антитромбоцитарная терапия должна состоять из аспирина и тиаенопиридина. Больным, получающим тикагрелор и прасугрел, ривароксабан назначать нельзя, так как это может привести к неоправданному повышению риска кровотечений. Данная рекомендация содержится во всех международных и российских документах по лечению больных ОКС с классом и уровнем доказательности IIb B.

Сохранение высокого риска ишемических событий не только в первый год после ИМ, но и в последующие несколько лет свидетельствует о постоянстве «бремени атеротромбоза» и послужило стимулом к проверке гипотезы о целесообразности продления ДАТТ на длительный (более 1 года) срок. В настоящее время ДАТТ (аспирин + тикагрелор/прасугрел или клопидогрел, если тикагрелор или прасугрел недоступны или противопоказаны) рекомендуется в течение 12 месяцев после ЧКВ при отсутствии противопоказаний в виде высокого

риска кровотечений. Кровотечения являются основным препятствием для продления ДАТТ, так как крупные геморрагические осложнения негативно влияют на прогноз больных, принимающих ДАТТ после пережитого ОКС.

Хорошо известно, что улучшение клинической картины у больного, пережившего ОКС, не означает стабилизацию в развитии атеротромбоза другой локализации. Данное утверждение подтверждают результаты исследования PROSPECT [18], показавшие, что сердечно-сосудистые исходы у больных, переживших ОКС, на протяжении трех лет наблюдения в равной степени связаны со стенозами, подвергнутыми ЧКВ, так и с поражениями других артерий. Поэтому идея продления ДАТТ более чем на 12 месяцев имела право на существование и была проверена в ряде исследований, среди которых обращают на себя внимание исследование DAPT [15] и PEGASUS [16], показавшие, что у отдельных больных продление ДАТТ более 1 года может принести пользу. Следует подчеркнуть, что эти исследования возникли не на «пустом месте». Гипотеза о целесообразности добавления к аспирину клопидогрела у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза и множественными факторами риска ССЗ впервые была проверена в исследовании CHARISMA [17]. В исследование включили 15 603 стабильных пациентов с ССЗ или множественными ФР, которые были рандомизированы в группы аспирин + клопидогрел (75 мг/сут) и аспирин + плацебо. Первичная конечная точка была комбинированной (ССС/ИМ/инсульт). За 28 месяцев наблюдений не было отмечено значимых различий в частоте ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти (6,8% в группе аспирин + клопидогрел против 7,3% в группе аспирин + плацебо,  $p = 0,22$ ). При этом в группе ДАТТ достоверно увеличивалась частота умеренных кровотечений (2,1% против 1,3%) и недоста-

точно больших кровотечений (1,7% против 1,3%). Однако отдельный анализ подгруппы больных, соответствующей по критериям включения больным, вошедшим в исследование CAPRIE (перенесшие ИМ/инсульт или страдающие АПАНК), обнаружил достоверное снижение конечной точки в группе получавших ДАТТ по сравнению с пациентами, получавшими аспирин, соответственно, 7,3 и 8,8%,  $p = 0,01$ .

В исследование DAPT включали пациентов, переживших 1-й год ДАТТ без крупного ишемического события и среднего или большого кровотечения, среди которых было лишь 43% больных ОКС. Среди ограничений исследования следует упомянуть использование стентов разных поколений и только тиенопиридинов, а также отсутствие рандомизации при выборе тиенопиридина. Результаты исследования DAPT показали, что продление ДАТТ более чем на 12 месяцев у больных, подвергнутых стентированию, уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией аспирином, но сопровождается увеличением числа кровотечений.

В исследование PEGASUS включали больных ИБС с наибольшим риском развития сердечно-сосудистых событий (перенесших ИМ в предшествовавшие 1–3 года в сочетании с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска). Результаты исследования PEGASUS показали, что продление ДАТТ, в состав которой входил тикагрелор 60 мг, более чем на 1 год снижает суммарную частоту СССР, ИМ и инсульта, но повышает риск крупных кровотечений.

На сегодняшний день вопрос о длительности ДАТТ у больных, перенесших ОКС, является наиболее дискуссионным. Эксперты рекомендуют больным ОКС продолжать ДАТТ в течение 1 года, но при этом учитывать индивидуальные особенности пациентов. Длитель-

ность ДАТТ может быть сокращена до 3–6 месяцев при высоком риске кровотечения, а у больных с высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечения может быть рассмотрен вопрос о продлении ДАТТ до 30 месяцев, при этом соотношение риск/польза от ДАТТ должны регулярно пересматриваться. Таким образом, ДАТТ имеет преимущества перед аспирином лишь у отдельных категорий стабильных пациентов с высоким риском развития ишемических событий и низким риском кровотечения, рутинное назначение ДАТТ больным стабильной ИБС не рекомендовано.

Прогнозопределяющие большие кровотечения — основная проблема, препятствующая назначению и продлению ДАТТ. Метаанализ Udell и соав., 2016 [19], объединивший исходы 33 435 больных, переживших ИМ, убедительно продемонстрировал, что продление ДАТТ достоверно снижает относительный риск прогнозопределяющих ишемических событий: ССС/ИМ/инсульта — на 22%, смерти от ССЗ — на 15%, инфаркта миокарда — на 30%, определенного и вероятного тромбозов стентов на 50%, но при этом достоверно на 73% повышает риск больших кровотечений и поэтому не оказывает влияния на показатель общей смертности. Обновленные в 2017 г. рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных ИМ [20] содержат осторожную рекомендацию о том, что у больных с высоким риском ишемических событий, принимавших ДАТТ без кровотечений, возможно рассмотреть целесообразность ее продления в виде комбинации аспирин + тикагрелор (60 мг) на период до 3 лет с невысоким уровнем и классом доказательности эффективности данной комбинации (Ib, C). В рекомендациях Европейского общества кардиологов по двойной антитромбоцитарной терапии, опубликованных в 2017 г. [21], формулировка похожая, однако не содержит конкретных указаний на

препарат: «...у пациентов ОКС, перенесших 12 месяцев ДАТТ без кровотечений, можно иметь в виду ее продление (Ib, A)», что допускает использование в составе ДАТТ всех трех ингибиторов  $P_2Y_{12}$ . Однако следующая фраза указывает на возможные предпочтения тикагрелора в дозе 60 мг с меньшим уровнем доказанности (Ib, B) конкретно у больных, перенесших ИМ, имеющих высокий риск ишемических событий и имеющих опыт приема ДАТТ, не омрачившийся кровотечениями.

Как показали регистры последних лет, достаточно большая доля пациентов (20–50%), переживших ОКС, неоправданно рано прекращает прием ингибитора  $P_2Y_{12}$ . Среди причин раннего прекращения приема ингибитора  $P_2Y_{12}$  упоминают течение основного заболевания, наличие или появление сопутствующих болезней, необходимость сопутствующей терапии, например пероральными антикоагулянтами, повышающей риск кровотечений, стоимость препаратов, социальные проблемы, побочные эффекты, приверженность к лечению и, наконец, предпочтения врача и пациента.

Для нашей страны, в которой на момент написания статьи отсутствует прасутрел, среди перечисленных причин ранней отмены тикагрелора и клопидогрела важное значение, помимо геморрагических осложнений, имеет стоимость тикагрелора, существенно превышающая стоимость оригинального клопидогрела и его дженерических копий, а также побочные эффекты тикагрелора в виде одышки, на которую в исследовании PEGASUS пожаловались 16% больных, а у 4,5% больных она послужила причиной для отмены препарата. Результаты небольших исследований и регистров подтверждают, что в реальной клинической практике все вышеперечисленные причины служат основанием для замены более активных и дорогих тикагрелора и прасутрела

клопидогрелом. По данным Th.O. Bergmeijer et al, 2017 [22], среди 354 больных в течение 1 года наблюдения прекратили или перешли на другой ингибитор  $P_2Y_{12}$ -рецепторов 73 человека (24,3%), самыми частыми причинами этому послужили в 3,7% случаев кровотечения, а в 11,6% — одышка. Похожие результаты были получены в исследовании S. Biscaglia и соав., 2016 [23], проанализировавшем в течение 1 года судьбу 586 больных, получавших тикагрелор, и структуру причин перехода с тикагрелора на клопидогрел. Среди причин смены антиагреганта в 28% случаев была потребность в назначении пероральных антикоагулянтов, в 17% — возникавшие кровотечения и в 10% — одышка.

Интерес представляют и данные о частоте смены ингибитора  $P_2Y_{12}$  после выписки из стационара у 8 692 пациентов США, перенесших ИМ и ЧКВ, полученные в многоцентровом наблюдательном исследовании TRANSLATE-ACS [24]. Смена ингибитора  $P_2Y_{12}$  в течение года наблюдения отмечена у 663 больных (7,6%). Частота переключения на клопидогрел у больных, исходно получавших тикагрелор, составила 28,3%, у получавших прасугрел — 15,4%, у исходно получавших клопидогрел ингибитор  $P_2Y_{12}$  поменяли 3,6%. Среди наиболее значимых факторов, независимо связанных со сменой ингибитора  $P_2Y_{12}$ , авторы указывают медицинскую страховку, не покрывающую расходы на тикагрелор/прасугрел, и кровотечения. Особый интерес представляет анализ частоты прогнозопределяющих негативных исходов (ССС/ИМ/инсульт и большие/клинически значимые кровотечения) в зависимости от смены ингибитора  $P_2Y_{12}$ . Авторы отмечают, что спустя 30 дней от начала лечения переход с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел не сопровождался увеличением ишемических исходов. Частота СССР/ИМ/инсульта у пациентов, перешедших с клопидогрела на тикагре-

лор/прасугрел, составила 1,9%; среди пациентов, перешедших с прасугрела на клопидогрел, — 0,8% и 0% среди больных, перешедших с тикагрелора на клопидогрел.

В 2017 г. были опубликованы результаты небольшого открытого рандомизированного одноцентрового проспективного исследования TOPIC [25]. В это исследование включали больных нестабильной стенокардией и ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ. Всем пациентам было выполнено ЧКВ в первые 72 ч от момента поступления и назначена ДАТТ, состоящая из аспирина и тикагрелора или прасугрела. В исследование включали больных, переживших первый месяц ДАТТ и не переносивших в этот период ИМ и инсульт. Критериями исключения были внутричерепные кровотечения в анамнезе, большие BARC-кровотечения в предшествующие 12 месяцев. Первичная конечная точка (польза в целом) включала суммарную частоту СССР, госпитализаций в связи с повторным срочным ЧКВ/АКШ/инсультом, 2—5 типами кровотечений по BARC в течение 12 месяцев после ОКС. Все больные в течение 1 месяца получали аспирин в сочетании с тикагрелором/прасугрелом, а затем методом конвертов (1:1) были рандомизированы в две группы: 1) Постоянная ДАТТ (тикагрелор/прасугрел + аспирин),  $n = 323$  и 2) Смена ДАТТ (переход на клопидогрел + аспирин),  $n = 323$ . Результаты исследования обнаружили явную пользу от смены ингибитора  $P_2Y_{12}$  на клопидогрел. Суммарная частота СССР, повторной срочной реваскуляризации, инсульта и кровотечений 2—5 типа по классификации BARC оказалась почти в два раза меньше у больных, перешедших на клопидогрел, — 13,4% против 26,3%, ОШ 0,48, 95% ДИ (0,34—0,68),  $p < 0,01$ . Снижение частоты первичной конечной точки происходило за счет 2—5 типа кровотечений по BARC — 4% против 14,9%, ОШ 0,30; 95% ДИ (0,18—0,50),  $p < 0,01$ .

В ноябре 2017 г. в Анахайме на ежегодном конгрессе Американской ассоциации сердца (АНА) были доложены результаты исследования PRAGUE-18, в котором были проанализированы причины перехода с тикагрелора или прасутрела на клопидогрел, среди которых экономический фактор оказался самым частым, и в группе больных, исходно получавших тикагрелор, составил 44,4%, а в группе больных, получавших прасутрел, — 34,1%. Смена ингибитора  $P_2Y_{12}$  по экономическим причинам благотворно сказывалась на исходах: у 481 пациента со сменой ингибитора  $P_2Y_{12}$  по экономическим причинам ОР ишемических событий снизился на 57%, а риск кровотечений — на 59%.

Таким образом, реальная клиническая практика указывает на то, что даже в экономически развитых странах существенная

доля пациентов меняет новые и более мощные ингибиторы  $P_2Y_{12}$ -рецепторов на клопидогрел, чаще всего это происходит по экономическим причинам и из-за кровотечений или в связи с их высоким риском. Поэтому в 2017 г. вышло важное обновление европейских рекомендаций

по применению ДАТТ [21] у больных ИБС, в котором на основе фармакодинамики антиагрегантов изложены советы по смене ингибиторов  $P_2Y_{12}$  (рис. 1, 2). Осенью этого же года опубликован совместный консенсус независимых европейских североамериканских экс-

**РИСУНОК 1. Алгоритм переключения ингибиторов  $P_2Y_{12}$ -рецепторов\* в острой фазе**



**РИСУНОК 2. Алгоритм переключения ингибиторов  $P_2Y_{12}$ -рецепторов\* в период длительного лечения**



**ТАБЛИЦА. Возможные варианты смены ингибиторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>**

| Варианты смены ингибиторов P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> | Время, прошедшее от эпизода, послужившего основанием для назначения ДАТТ |
|---|--|
| Очень ранняя  | Первые 24 часа   |
| Ранняя  | 1—30 день  |
| Поздняя   | > 1 месяц — 1 год  |
| Очень поздняя   | > 1 года   |

пертов [26], целью которого явилось представить обзор фармакологии ингибиторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, унифицировать терминологию и описать варианты перехода с одного перорального ингибитора P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> на другой и с внутривенного ингибитора P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (кангрелора) на пероральный.

Эксперты [26] предлагают выделять варианты смены ингибиторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> в зависимости от времени, прошедшего от эпизода, послужившего основанием к назначению, представленные в *таблице*. Также предлагаются три новых термина: деэскалация, означающая замену тикагрелора или прасутрела на клопидогрел; эскалация, означающая замену клопидогрела более сильным ингибитором P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, и равноценная замена, отражающая переход с тикагрелора на прасутрел и наоборот.

В заключение следует отметить, что за 20 лет применения клопидогрела в лечении больных атеротромбозом он показал свою надежность и относительную безопасность. Это единственный ингибитор P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, который показал свои преимущества перед аспирином у наиболее тяжелой категории больных атеротромбозом, и поэтому он может быть использован в качестве альтернативы при непереносимости аспирина. Клопидогрел был изучен и разрешен к применению у больных с различ-

ными проявлениями атеротромбоза: инсульт, перемежающаяся хромота, стенозы в сонных артериях. Именно клопидогрелу мы обязаны появлением термина *ДАТТ*, ставшего стандартом инвазивного и консервативного лечения больных острыми коронарными синдромами. При плановом ЧКВ у больных стабильной ИБС клопидогрелу до сих пор нет альтернативы. Появление новых, более мощных и дорогих ингибиторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> позволило несколько улучшить исходы больных ОКС и отодвинуло клопидогрел на вторые позиции у данной категории больных, однако более сильные антиагреганты неизбежно вызывают больше кровотечений, и, кроме того, они дороже, поэтому часть больных, нуждающихся в ДАТТ, прекращает их прием. Создается впечатление, что переход спустя 1 месяц терапии тикагрелором или прасутрелом на более безопасный клопидогрел у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ с помощью современных стентов и переживших первый месяц без ишемических событий, относительно безопасен в отношении ишемических событий и кровотечений, однако результаты небольших исследований нуждаются в подтверждении в крупных многоцентровых исследованиях.



## ИСТОЧНИКИ

- Rosamond W et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2008, 117: e25–e146.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P & Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J*, 2014, 35: 2950–9.
- Benjamin EJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135: e146–e603.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT & Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet (London, England)*, 2006, 367: 1747–57.
- Панченко Е.П. Результаты трёхлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*, 2009, 10: 9-14.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*, 2007, 297: 1197–1206.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-39.
- Yusuf S et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345: 494–502.
- Sh.Mehta,S.Yusuf, R.Peters et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, 358: 527-33.
- Sabatine M et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with Elevation. *N Engl J Med*, 2005, March 9 352.
- COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005: 1607-21.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001-15.
- Mega J, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9-11.
- Mauri L, Kereiakes D, Yeh R et al. Twelve or 12 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2155-2166.
- Bonaca M, Bhatt D, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1791–800.
- Bhatt DL et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354: 1706–1717.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226-235.
- Udell JA, Bonaca M, Collet J-Ph et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehv443.
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Bergmeijer Th, Janssen P, Oevelen M et al. Incidence and Causes for Early Ticagrelor Discontinuation: A “Real-World” Dutch Registry Experience. *Cardiology*, 2017, 138: 164-167.
- Biscaglia S, Campo G, Pavasini R et al. Occurrence, causes and outcome after switching from ticagrelor to clopidogrel in real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*, 2016. Doi:10.3109/09537104.2015.1119815.
- Zettler M, Peterson E, McCoy L et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*, 2017, 183: 62-8.
- Cuisset T, Deharo P, Quilici J et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart Journal*, 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.
- International Expert Consensus on Switching Platelet P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Receptor – Inhibiting Therapies. *Circulation*, 2017, 136: 00–00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.