

doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-72-81



Обзорная статья/Review article

Место клопидогрела в современном лечении острого коронарного синдрома

И.С. Явелов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

В обзоре представлены факты, определившие современные представления о месте клопидогрела в лечении острого коронарного синдрома. Описывается история клинического изучения клопидогрела при остром коронарном синдроме (ОКС), анализируется его место при современных подходах к лечению заболевания при широком распространении других блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (тикагрелора и прасугрела).

Рассматриваются обстоятельства, при которых клопидогрел может иметь дополнительные преимущества, в частности роль приверженности к длительной двойной антитромбоцитарной терапии, а также ситуации, при которых можно рассматривать уменьшение выраженности подавления функции тромбоцитов («деэскалацию» лечения). По данным проспективного рандомизированного открытого исследования POPular Age, у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST в возрасте ≥70 лет сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом характеризовалось лучшей приверженностью к лечению на протяжении ближайшего года по сравнению с ее сочетанием с тикагрелором или прасугрелом. В итоге эффективность этих двух подходов оказалась сопоставимой. «Деэскалация» лечения на сегодняшний день является вынужденной мерой, позволяющей продлить двойную антитромбоцитарную терапию в случаях, когда продолжение приема прасугрела или тикагрелора представляется неприемлемым. Данных за рутинное внедрение «деэскалации» у стентированных больных с ОКС на сегодняшний день недостаточно, хотя результаты небольшого проспективного одноцентрового рандомизированного открытого исследования TOPIC указывают на безопасность такого подхода.

Анализируются результаты недавно представленных проспективных исследований по выбору блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов для длительного лечения острого коронарного синдрома с учетом остаточной реактивности тромбоцитов и полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19. Среди них многоцентровое открытое рандомизированное клиническое испытание TROPICAL-ACS, многоцентровые рандомизированные открытые исследования POPular Genetics и TAILOR PCI. Согласно их результатам, у стентированных больных с ОКС с хорошим ответом на клопидогрел, оцененным с помощью остаточной функциональной активности тромбоцитов или изучения полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19, отдаленные результаты у могут быть не хуже, чем при применении прасугрела или тикагрелора.

Ключевые слова: клопидогрел, острый коронарный синдром, лечение, остаточная реактивность тромбоцитов, фармакогенетика.

Для цитирования: Явелов И.С. Место клопидогрела в современном лечении острого коронарного синдрома. *Атеротромбоз*. 2020;(1):72–81. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-72-81.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of clopidogrel in the current treatment of acute coronary syndrome

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

In the article, a review is given of the facts that determined contemporary views of the role of clopidogrel in the treatment of acute coronary syndrome. The author described a history of the clinical studies of clopidogrel in acute coronary syndrome (ACS), analysed its role in the current approaches to the treatment of the disease during the widespread use of other platelet P2Y₁₂ receptor antagonists (ticagrelor and prasugrel).

The article discusses circumstances, when clopidogrel may have additional advantages, particularly the role of adherence to prolonged double antiplatelet therapy, as well as situations, when severe suppression of platelet function can be decreased (treatment de-escalation). According to a prospective randomized open-label POPular Age study, clopidogrel combined with

acetylsalicylic acid in patients with ACS without persistent ST segment elevations at the age of ≥ 70 years showed better adherence to treatment over the coming year as compared with clopidogrel combined with ticagrelor or prasugrel. As a result, these two approaches had comparable efficacy. Today, treatment de-escalation is a necessary measure to extend the double antiplatelet therapy in cases, when continued administration of prasugrel or ticagrelor appears unacceptable. There is insufficient evidence for the routine implementation of de-escalation in stented patients with ACS, although a small prospective, one-centre randomized open-label TOPIC study shows that this approach is safe.

The author provides a review of the results of recently presented prospective studies on the choice of a platelet P2Y₁₂ receptor antagonist for long-term treatment of acute coronary syndrome, taking into account the residual platelet reactivity and cytochrome p450 2c19 genetic polymorphisms. Among them are multicenter open randomized clinical TROPICAL-ACS study, multicenter randomized open-label POPular Genetics and TAILOR PCI studies. According to the study results, the long-term outcomes in stented patients with ACS with a good response to clopidogrel assessed by the residual functional activity of platelets or by studying cytochrome p450 2c19 genetic polymorphisms may not be worse than those during use of prasugrel or ticagrelor.

Keywords: clopidogrel, acute coronary syndrome, treatment, residual platelet reactivity, pharmacogenetics

For citation: Yavelov I.S. The role of clopidogrel in the current treatment of acute coronary syndrome. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):72–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-72-81.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Клопидогрел (*Plavix/Clopidogrel bisulfate*) был одобрен Американской администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) для широкого клинического применения в 1997 г. Европейское медицинское агентство (EMA) одобрила клопидогрел в 1998 г. Первоначально речь шла о монотерапии для снижения риска осложнений атеросклероза у больных с недавно перенесенным инсультом, инфарктом миокарда (ИМ) или диагностированным атеросклерозом артерий нижних конечностей с клиническими проявлениями. Основанием стали результаты крупного (19 185 больных) рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CAPRIE, продемонстрировавшего чуть большую эффективность клопидогрела по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) (относительное снижение риска (ОР) для суммы случаев сосудистой смерти, ИМ или инсульта 8,7%; $p = 0,043$) [1]. При анализе подгрупп в этом клиническом испытании оказалось, что монотерапия клопидогрелом у больных, перенесших ИМ, не отличается по эффективности от монотерапии АСК, и превосходит ее при атеросклерозе артерий нижних конечностей с клиническими проявлениями.

Эти представления остались неизменными до сегодняшнего дня.

В дальнейшем стало очевидным, что у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) максимальная польза достигается при сочетании антиагрегантов с разными механизмами действия – АСК и блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов. Первоначально доказательства были получены с применением клопидогрела в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CURE при ОКС без стойких подъемов сегмента ST (ОКСбпST) [2, 3], а затем у больных ОКС со стойкими подъемами сегмента ST (ОКСпST), подвергнутых тромботической терапии или оставшихся без реперфузионного лечения (исследования CLARITY-TIMI 28 и COMMIT) [4, 5]. Кроме того, сочетание АСК с клопидогрелом стало обязательным компонентом антитромботической терапии при коронарном стентировании и основным вмешательством, позволяющим предотвратить тромбоз стента [6–8]. В дальнейшем в многочисленных наблюдательных исследованиях было показано, что прекращение двойной антитромбоцитарной терапии с использованием АСК и клопидогрела до истечения года после ОКС с переходом на монотерапию антиагрегантом сопровождается увеличением совокупной частоты смерти и ИМ

в ближайшие 3 месяца, что может свидетельствовать о реактивации тромбообразования в коронарных артериях) [9–13]. В целом по совокупности накопленных фактов добавление к АСК клопидогрела показано при всех вариантах лечения ОКС вне зависимости от подходов к лечению больного (за исключением, возможно, срочной операции коронарного шунтирования, которая требуется редко) [6, 14, 15].

В дальнейшем появились новые, более сильные ингибиторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, действие которых характеризуется меньшей вариабельностью индивидуального ответа. При прямом сравнении в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что при ОКС сочетание АСК с прасугрелом или тикагрелором лучше, чем сочетание АСК с клопидогрелом, предотвращает неблагоприятные исходы (сумма сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) ценой более частого возникновения кровотечений [16, 17]. В целом польза превосходит риск, однако очевидно, что у больных с исходно высоким риском тяжелых кровотечений это может стать основанием для выбора более безопасного клопидогрела [6, 14, 15]. Вместе с тем прасугрел и тикагрелор изучены далеко не при всех вариантах ОКС и подходах к его лечению. Так, доказательная база прасугрела ограничивается больными с ОКС, подвергнутыми коронарному стентированию. А поскольку в клинических исследованиях прасугрела не разрешалось переходить на него с клопидогрела, доказательная база прасугрела ограничена первичным ЧКВ со стентированием при ОКСпСТ и ранним ЧКВ со стентированием при ОКСбпСТ. Доказательная база тикагрелора шире и распространяется на первичное ЧКВ при ОКСпСТ и больных с ОКСбпСТ с умеренным и высоким риском неблагоприятного течения заболевания вне зависимости от подходов к их лечению (инвазивный или консервативный). Но в случаях, когда требуется длительное применение антикоагулянтов (в частности, при

наличии фибрилляции предсердий), наиболее изученным антиагрегантом, дополняющим пероральный антикоагулянт, является клопидогрел, а применение тикагрелора и особенно прасугрела в составе двойной и особенно тройной антитромботической терапии сопряжено с существенным увеличением риска кровотечений при том, что дополнительная польза по предотвращению коронарных осложнений при таком подходе не доказана [18–23].

Таким образом, несмотря на широкое использование прасугрела и тикагрелора, клопидогрел остается единственным ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, который можно добавить к АСК при ОКС в следующих ситуациях: ОКСбпСТ у больных с низким риском неблагоприятного исхода, тромболитическая терапия при ОКСпСТ, отсутствие реперфузионного лечения при ОКСпСТ, высокий риск тяжелых кровотечений, а также внутричерепное кровоизлияние в анамнезе (в этом случае прасугрел и тикагрелор противопоказаны). Кроме того, клопидогрел является препаратом выбора, когда есть необходимость двойной или тройной антитромботической терапии (сочетания одного или двух антиагрегантов с длительным использованием высокой – лечебной – дозы антикоагулянта).

У больных с ОКС и невысоким риском кровотечения, которым с начала лечения не были назначены ни прасугрел, ни тикагрелор, эффективность сочетания АСК с клопидогрелом можно повысить за счет добавления низкой дозы прямого перорального антикоагулянта ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки). Согласно результатам крупного рандомизированного контролируемого исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 это можно сделать в первую неделю после начала лечения (после прекращения парентерального введения антикоагулянтов) у стабилизированных больных ИМ, не имеющих высокого риска кровотечений, инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе и

показаний к длительному применению более высоких доз антикоагулянтов. Такой подход обеспечивает дополнительное снижение риска суммы сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, а также снижение сердечно-сосудистой смертности, общей смертности и риска тромбоза стента [24]. По совокупному эффекту очевидно, что его можно рассматривать как альтернативу сочетанию АСК с тикагрелором или прасугрелом у больных без высокого риска кровотечений.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БЛОКАТОРОВ P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОЦИТОВ ПОСЛЕ ОКС И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Очевидно, что итоговый результат лечения зависит не только от действия тех или иных лекарственных средств, но и от того, насколько строго больные следуют предписаниям врача. Соответственно, при в целом при менее эффективном, но более удобном или безопасном лечении с хорошей приверженностью итоговый результат может оказаться как минимум сопоставимым с подходом более действенным, но создающим больше проблем при длительном использовании из-за неудобного режима дозирования или более частого возникновения побочных эффектов. Эту закономерность хорошо иллюстрируют результаты проспективного рандомизированного открытого исследования POPular Age, в которое были включены 1003 больных с ОКСбпСТ в возрасте ≥ 70 (в среднем 77) лет [25]. Часть из них получала сочетание АСК с тикагрелором (в 98% случаев) или прасугрелом, вторая группа – сочетание АСК с клопидогрелом. За 12 месяцев сохранили прием АСК с тикагрелором/прасугрелом 51% больных, прием АСК с клопидогрелом – 76%. В итоге существенных различий по сумме случаев смерти, ИМ, инсульта и кровотечений по критериям исследования PLATO между группами не было (частота совокупности этих событий была

численно ниже в группе сочетания АСК с клопидогрелом, но различия не достигали степени, позволяющей говорить об эквивалентности этих подходов из-за слишком широких 95%-х границ доверительного интервала). При этом кровотечения у рандомизированных к приему АСК с клопидогрелом оказались существенно меньше (17,6% против 23,1% соответственно; $p = 0,03$), включая крупные кровотечения по критериям PLATO (8,0% против 4,4%; $p = 0,02$), а также смертельные кровотечения (1,0% против 0; $p = 0,03$). Основными причинами прекращения приема тикагрелора/прасугрела или перехода на клопидогрел были кровотечения, одышка и необходимость приема пероральных антикоагулянтов.

КЛОПИДОГРЕЛ И СНИЖЕНИЕ СТЕПЕНИ ПОДАВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ОКС

После начала лечения ОКС сочетанием АСК с прасугрелом или тикагрелором может возникнуть ситуация, когда разумно уменьшить интенсивность антитромбоцитарной терапии за счет перехода на сочетание АСК с клопидогрелом (прибегнуть к так называемой дезэскалации лечения) [6, 26]. К ситуациям, когда это может быть оправдано, относятся: возникновение или рецидивирование клинически значимых кровотечений, особенно когда их причину невозможно выявить и/или надлежащим образом устранить; небольшие «надоедливые» кровотечения, устранить источник которых не удастся и которые сказываются на приверженности больного к лечению, несмотря на настойчивые попытки убеждения сохранить двойную антитромбоцитарную терапию; побочные эффекты тикагрелора, не связанные с его антитромбоцитарным действием (одышка); возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий, тромб в полости левого желудочка);

стремление уменьшить стоимость лечения; стремление уменьшить кратность приема препарата/число таблеток (переход с тикагрелора на клопидогрел и/или фиксированное сочетание АСК и клопидогрела), ограниченная доступность прасугрела/тикагрелора, не позволяющая обеспечить их регулярный прием [27]. Очевидно, что в этих ситуациях «деэскалация» является хорошим шансом сохранить двойную антитромбоцитарную терапию (избежать преждевременного перехода на монотерапию антиагрегантом) или уменьшить частоту кровотечений при необходимости длительного лечения антикоагулянтом.

С учетом постепенного уменьшения опасности реактивации коронарного тромбообразования с течением времени, прошедшего после ОКС, изучаются возможности «рутинного» (поголовного) перехода с сочетания АСК и прасугрела/тикагрелора на сочетание АСК с клопидогрелом для снижения риска кровотечений при длительной антитромбоцитарной терапии. Наиболее крупным клиническим испытанием такого подхода является проспективное одноцентровое открытое рандомизированное исследование TOPIC [28]. В него были включены 645 больных с ОКС, 97% из которых подверглись коронарному стентированию (в основном с применением стентов, выделяющих лекарство). При неосложненном течении заболевания в первый месяц приема сочетания АСК с прасугрелом (57%) или тикагрелором (43%) больных рандомизировали к продолжению этого лечения или переходу на сочетание АСК с клопидогрелом. Через 1 год сумма сердечно-сосудистой смерти, необходимости в срочной реваскуляризации миокарда, инсульта или клинически значимых кровотечения (2–5 типов по критериям тяжести кровотечения Академического исследовательского консорциума – BARC) была в 2 раза меньше при переходе на клопидогрел (относительный риск [ОР] 0,48; $p < 0,01$). Это совокупное преимущество достигалось за счет

более редкого возникновения кровотечений при том, что по частоте ишемических осложнений (включая тромбоз стента) группы существенно не отличались. Вместе с тем следует учитывать, что в это сравнительно небольшое одноцентровое открытое исследование были включены больные с не очень высоким риском неблагоприятного исхода, и его результаты, в целом указывающие на приемлемость «деэскалации», не могут служить основанием для широкого («рутинного») применения такого подхода.

КЛОПИДОГРЕЛ ПРИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К ВЫБОРУ СОСТАВА ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОКС

Первоначальные попытки индивидуализировать выбор блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов у больных, подвергнутых коронарному стентированию, с помощью определения остаточной функциональной активности тромбоцитов с клинической точки зрения оказались безуспешными. Увеличение дозы клопидогрела или переход на прасугрел у больных с повышенной функциональной активностью тромбоцитов на фоне приема стандартного использования клопидогрела не приводило к снижению частоты неблагоприятных исходов в проспективных рандомизированных двойных слепых исследованиях GRAVITAS (с удвоением дозы клопидогрела), TRIGGER-PCI (переход на прасугрел), проспективных рандомизированных открытых исследованиях ARCTIC (переход на прасугрел) и ANTARCTIC (переход на клопидогрел при избыточном ответе на прасугрел) [29–32]. Первым сравнительно крупным клиническим испытанием с положительным результатом стало проспективное многоцентровое открытое рандомизированное исследование TROPICAL-ACS [33]. В него были включены 2610 больных с острым ИМ, 99% из которых были подвергнуты коронарному стентированию (в 77% с

использованием стентов, выделяющих лекарство). Все первоначально получали сочетание АСК с прасугрелом. В одной из групп это лечение продолжалось 12 месяцев, в другой через 7 дней после выписки перешли на прием клопидогрела и еще через 7 дней определили остаточную реактивность тромбоцитов в ответ на АДП с помощью анализатора Multiplate. В случаях, когда после однонедельного приема клопидогрела она не достигала 46 ЕД, больные продолжили прием клопидогрела, остальных вернули на прием прасугрела. Таким образом, во второй группе речь идет о персонифицированном подходе к выбору состава двойной антитромбоцитарной терапии, обеспечивающей достаточно выраженное подавление функциональной активности тромбоцитов (примечательно, что у 61% больных такой цели удалось достигнуть с помощью клопидогрела). В итоге при оценке через 12 месяцев изученные подходы не различались по эффективности и безопасности (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или кровотечений 2–5-го типов по классификации BARC, а также эти события по отдельности). Вместе с тем очевидно, что эти результаты нельзя автоматически распространять на другие методы оценки функциональной активности тромбоцитов и другие критерии желаемой их остаточной реактивности.

С практической точки зрения более перспективным представляется учет генетических особенностей, определяющих полноту метаболизма клопидогрела. В проспективное многоцентровое открытое рандомизированное исследование POPular Genetics были включены 2488 больных ОКСпСТ после первичного коронарного стентирования, начавшие лечение сочетанием АСК с прасугрелом или тикагрелором [34]. В одной из групп это лечение продолжалось 12 месяцев, в другой в ближайшие 48 ч было проведено генетическое тестирование, и носители полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19 *2 или *3, указывающих на пониженный метаболизм

клопидогрела, продолжили прием прасугрела или тикагрелора, в то время как остальных переводили на прием клопидогрела. В итоге через 12 месяцев изученные подходы не различались по совокупному клиническому эффекту (сумма случаев ИМ, инсульта, несомненного тромбоза стента или крупного кровотечения по критериям исследования PLATO). При этом при сопоставимой частоте крупных кровотечений персонифицированный фармакогенетический подход позволял уменьшить риск небольших кровотечений по критериям PLATO (кровотечения, требующие медицинского вмешательства).

В марте 2020 г. были представлены результаты исследования проспективного многоцентрового открытого рандомизированного исследования TAILOR PCI, в которое включено 5302 больных, подвергнутых коронарному стентированию (84% при ОКС)¹. В одной из групп больные получали сочетание АСК с клопидогрелом в течение 12 месяцев, в другой было проведено генетическое тестирование, и носители полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19 *2 или *3, указывающих на пониженный метаболизм клопидогрела, были переведены на прием сочетания АСК с тикагрелором. Вместе с тем первичный анализ результатов этого клинического испытания предполагал сравнение клинических исходов не в двух указанных группах больных, сформированных в результате рандомизации, а в подгруппах носителей полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19 *2 или *3 (946 человек из группы использования клопидогрела и 903 человека из группы фармакогенетического подхода). Очевидно, при таком подходе исчезает эффект рандомизации и уже нет уверенности в том, что выделенные подгруппы сопоставимы по всем исходным характеристикам, способным оказать влияние на результат. В итоге статистически

¹ TAILOR-PCI: Genotype-guided Antiplatelet Therapy Post PCI Misses Mark. March 28, 2020. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/24/16/41/sat-9am-tailor-pci-clinical-implementation-clopidogrel-pharmacogenetics-acc-2020>.

значимых различий между изученными подходами по эффективности (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, тромбоза стента или возобновления тяжелой ишемии миокарда) не было, хотя отмечалась тенденция к преимуществу фармакогенетического подхода (ОР 0,66 при 95%-х границах доверительного интервала 0,43–1,02; $p = 0,056$). При учете всех указанных неблагоприятных исходов (а не только первого из них) за время исследования достоверное преимущество фармакогенетического подхода удалось продемонстрировать (снижение ОР на 40%; $p = 0,011$). По частоте крупных и малых кровотечений по критериям группы TIMI статистически значимых различий не было. Вместе с тем с учетом указанных выше особенностей анализа результатов эти данные трудно интерпретировать.

Таким образом, два проспективных рандомизированных исследования по изучению роли фармакогенетического подхода к выбору блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов у больных с ОКС, подвергнутых коронарному стентированию, указывают на перспективность дальнейших исследований в этой области и потенциальную возможность применения клопидогрела у хорошо метаболизирующих его больных вместо более активных ингибиторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов прасугрела или тикагрелора без уменьшения клинической эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появление новых ингибиторов $P2Y_{12}$ для двойной антитромбоцитарной терапии ОКС клопидогрел остается единственным

блокатором $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов, применение которого в добавление к АСК возможно при всех вариантах ОКС и всех подходах к лечению ОКС. Только его можно использовать в ситуациях, когда прасугрел и тикагрелор не изучены или представляются слишком опасными. Кроме того, клопидогрел обеспечивает гибкость в выборе состава антитромбоцитарной терапии после ОКС, позволяя сохранить двойную антитромбоцитарную терапию в случаях, когда продолжение использования прасугрела или тикагрелора нежелательно. Наконец, накапливаются данные о том, что при современном лечении ОКС у больных, способных хорошо метаболизировать клопидогрел, он может применяться вместо прасугрела или тикагрелора, обеспечивая сопоставимую эффективность и, возможно, сохраняя при этом преимущество по безопасности. Клопидогрел наиболее хорошо изучен и является препаратом выбора при необходимости длительно использовать лечебные дозы антикоагулянтов (в частности, у больных с фибрилляцией предсердий). Не потеряла актуальность и возможность применения клопидогрела в качестве монотерапии в случаях, когда АСК противопоказана из-за индивидуальной непереносимости. Таким образом, это лекарственное средство, появившееся в руках практикующих врачей более 20 лет назад, не утратило ключевых позиций при лечении больных с ОКС до настоящего времени и в ряде клинических ситуаций по-прежнему не имеет альтернативы.

Поступила/Received 24.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 08.05.2020

Принята в печать/Accepted 13.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
2. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.

3. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F., Gersh B.J., Commerford P.J., Blumenthal M. et al. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003;107(7):966–972. doi: 10.1161/01.CIR.0000051362.96946.15.
4. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., Lopez-Sendon J.L., Montalescot G., Theroux P. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179–1189. doi: 10.1056/nejmoa050522.
5. 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;366(9497):1607–1621. doi: 10.1016/s0140-6736(05) 67660-x.
6. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. et al. ESC Scientific Document Group; 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G., Bertrand M., Lewis B.S., Natarajan M.K. et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. 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(9281):527–533. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05701-4.
8. Mehta S.R., Tanguay J.-F., Eikelboom J.W., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D. et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233–1243. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
9. Ho P.M., Peterson E.D., Wang L., Magid D.J., Fihn S.D., Larsen G.C. et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299(5):532–539. doi: 10.1001/jama.299.5.532.
10. Charlot M., Nielsen L.H., Lindhardsen J., Ahlehoff O., Olsen A.-M.S., Lock Hansen M. et al. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2527–2234. doi: 10.1093/eurheartj/ehs202.
11. Boggon R., van Staa T.P., Timmis A., Hemingway H., Ray K.K., Begg A. et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction – a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J*. 2011;32(19):2376–2386. doi: 10.1093/eurheartj/ehr340.
12. Varenhorst C., Jensevik K., Jernberg T., Sundström A., Hasvold P., Held C. et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35(15):969–978. doi: 10.1093/eurheartj/eh438.
13. Mehran R., Baber U., Steg P.G., Ariti C., Weisz G., Witzenbichler B. et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2-year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714–1722. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
14. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
15. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
16. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
17. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.

18. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W.A., Kelder J.S., De Smet B.J.G.L., Herrman J.-P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12) 62177-1.
19. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
20. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
21. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
22. Vranckx P., Lewalter T., Valgimigli M., Tijssen J.G., Reimitz P.-E., Eckardt L. et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196:105–112. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.009.
23. Lupercio F., Giancaterino S., Villablanca P.A., Han F., Hoffmayer K., Ho G. et al. P2Y₁₂ inhibitors with oral anticoagulation for percutaneous coronary intervention with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020;106(8):575–583. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315963.
24. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C. et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
25. Gimbel M.E. Randomised comparison of clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients of 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome – POPular AGE. *European Society of Cardiology Congress, Paris, France, August 31, 2019*. Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Late-Breaking-Science-in-Acute-Coronary-Syndromes-1/202103-randomised-comparison-of-clopidogrel-versus-ticagrelor-or-prasugrel-in-patients-of-70-years-or-older-with-non-st-elevation-acute-coronary-syndrome-popular-age>.
26. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955–1975. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
27. Руда М.Я., Аверков О.В., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. О возможностях ослабления интенсивности антитромбоцитарной терапии у больных после острого коронарного синдрома. Резолюция совета экспертов Общества специалистов по неотложной кардиологии. *Атеротромбоз*. 2018;(1):67–69. doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-67-69.
- Ruda M.Ya., Averkov O.V., Komarov A.L., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. On the possibilities of attenuation of antiplatelet therapy intensity in patients after acute coronary syndrome. Resolution of the panel of experts of the emergency cardiology society. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2018;(1):67–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-67-69.
28. Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T.W., Deffarges S., Bassez C. 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 J*. 2017;38(41):3070–3078. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
29. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.-F., Angiolillo D.J., Spriggs D.; Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097–1105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
30. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M., Kastrati A., Angiolillo D.J., Müller U. et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2159–2164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.026.
31. Collet J.-P., Cuisset T., Rangé G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C. et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med*. 2013;367(22):2100–2109. doi: 10.1056/NEJMoa1209979.

32. Cayla G., Cuisset T., Silvain J., Leclercq F., Manzo-Silberman S., Saint-Etienne et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomized controlled superiority trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2015–2022. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X.
33. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T. et al. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):188–195. doi: 10.1160/TH16-07-0557.
34. Claassens D.M.F., Vos G.J.A., Bergmeijer T.O., Hermanides R.S., van 't Hof A.W.J, van der Harst P. et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621–1631. doi: 10.1056/NEJMoa1907096.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com