

# Внутригоспитальная смена блокатора P2Y<sub>12</sub> у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики: влияние на состояние функциональной активности тромбоцитов и тромбоцитопоэза, прогностическое значение

Малинова Л. И., Долотовская П. В., Пучиньян Н. Ф., Фурман Н. В.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»

Минздрава России. Саратов, Россия

**Цель.** Характеризовать смену блокатора P2Y<sub>12</sub> у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ<sup>↑</sup>ST) в условиях реальной клинической практики, дать клиническую оценку функциональному состоянию тромбоцитов и тромбоцитопоэза и определить клинико-прогностическое значение смены блокатора P2Y<sub>12</sub> в рамках двойной антиагрегантной терапии у больных ИМ<sup>↑</sup>ST.

**Материал и методы.** Проведено локальное, стратифицированное, проспективное исследование, в которое был вовлечен 101 пациент, госпитализированный не позднее 12 ч с момента манифестации ИМ<sup>↑</sup>ST. Анализировалась антиагрегантная терапия (ААТ), назначаемая лечащими врачами на догоспитальном и стационарном этапах лечения. В динамике исследовали функциональную активность тромбоцитов, уровни тромбопоэтина (ТРО), фактора стромальных клеток 1 (SDF1) и тромбопоэтинового рецептора (MPL). Минимальный период наблюдения составил 2 года. Отслеживались наступление летального исхода и повторные госпитализации вследствие кардиоваскулярных причин.

**Результаты.** Замена блокаторов P2Y<sub>12</sub> проводилась у 32,7% пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST. Чаще всего в стационаре проводили замену клопидогрела, назначенного на догоспитальном этапе, тикагрелором (ранняя эскалация ААТ) — 22,8%. У пациентов с ранней эскалацией ААТ к седьмым сут. происходило достоверно большая ингибция агрегационной активности тромбоцитов (p=0,005), однако по ряду параметров: угол наклона кривой агрегации, латентное время агрегации и площадь под кривой агрегации, выявлена активация коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. При ранней эскалации ААТ уровень ТРО был статистически достоверно выше, как на вторые, так и на 7 сут. измерения: 256,2 (209,0; 396,8) пг/мл vs 137,5 (105,7; 179,1) пг/мл (p=0,000) и 283,4 (228,9; 334,3) пг/мл vs

226,5 (163,2; 287,3) пг/мл (p=0,045), соответственно. Частота достижения комбинированной конечной точки (летальный исход + повторные госпитализации) была 7,9% у пациентов, которым проводили замену P2Y<sub>12</sub>, и 28,1% у пациентов, которым блокатор P2Y<sub>12</sub> не меняли.

**Заключение.** В реальной клинической практике у пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST наиболее часто проводилась ранняя эскалация ААТ, которая характеризовалась более выраженным подавлением аденозиндифосфат-индуцированной агрегации и секреции тромбоцитов, чем у пациентов без замены блокатора P2Y<sub>12</sub>, но активацией коллаген-индуцированной агрегации. Выявлено усиление тромбоцитопоэза в условиях ранней замены клопидогрела на тикагрелор. Внутригоспитальная замена блокатора P2Y<sub>12</sub> у больных ИМ<sup>↑</sup>ST независимо от ее варианта сопровождалась снижением двухлетнего риска летального исхода и повторных госпитализаций.

**Ключевые слова:** антиагрегантная терапия, замена блокатора P2Y<sub>12</sub>, тромбоциты, тромбопоэтин, инфаркт миокарда.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-04-00070.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):25–32  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-25-32>

Поступила 01/08-2018

Рецензия получена 16/10-2018

Принята к публикации 16/11-2018



## Intrahospital switch of the P2Y<sub>12</sub> inhibitors in patients with ST segment elevation myocardial infarction in 'real-life' clinical practice: the effect on the functional activity of thrombocytes and thrombocytopoiesis, prognostic value

Malinova L. I., Dolotovskaya P. V., Puchinyan N. F., Furman N. V.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

**Aim.** To assess the P2Y<sub>12</sub> inhibitors switch in patients ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in 'real-life' clinical practice, evaluate the functional activity of thrombocytes and thrombocytopoiesis and determine the clinical and prognostic value of P2Y<sub>12</sub> inhibitors

switch in the framework of dual antiplatelet therapy in patients with STEMI.

**Material and methods.** We conducted local, stratified, prospective study in which were involved 101 patients, hospitalized no later than 12

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (905) 322-35-34

e-mail: lidia.malinova@gmail.com

[Малинова Л. И.\* — д.м.н., зав. отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, профессор кафедры терапии и геронтологии ИДПО, ORCID: 0000-0002-0951-9314, Долотовская П. В. — к.м.н., н.с. отдела неотложной и инвазивной кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-7515-1722, Пучиньян Н. Ф. — к.м.н., н.с. отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-5029-1131, Фурман Н. В. — к.м.н., зав. отделом неотложной и инвазивной кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-5686-6431].

hours after the STEMI manifestation. The antiplatelet therapy (APT), prescribed by the physicians at the pre-hospital and inpatient phases of treatment, was analyzed. Functional activity of thrombocytes, levels of thrombopoietin (THPO), stromal cell-derived factor 1 (SDF1) and thrombopoietic receptor (MPL) were investigated. The minimum observation period was 2 years. Death and repeated hospitalizations due to cardiovascular causes were monitored.

**Results.** P2Y<sub>12</sub> inhibitors were switched in 32,7% of patients with STEMI. In the hospital, clopidogrel, which was prescribed at the prehospital phase, was replaced with ticagrelor (early APT escalation) — 22,8%. Patients with early APT escalation by the seventh day had significantly greater inhibition of platelet aggregation activity parameters (slope of the aggregation curve, latent aggregation time and area under the aggregation curve). Activation of the collagen-induced platelet aggregation was detected. With the early escalation of APT, the THPO level was statistically significantly higher, both on the second and on the 7th day measurements: 256,2 (209,0; 396,8) pg/ml vs 137,5 (105,7; 179,1) pg/ml (p=0,000) and 283,4 (228,9; 334,3) pg/ml vs 226,5 (163,2; 287,3) pg/ml (p=0,045), respectively. The frequency of reaching the combined endpoint (death + re-hospitalization) was 7,9% in patients who had a P2Y<sub>12</sub> switch, and 28,1% in patients who did not change the P2Y<sub>12</sub> blocker.

**Conclusion.** In actual clinical practice, patients with STEMI had the most frequent early APT escalation, which was characterized by a more significant suppression of adenosine diphosphate-induced platelet

aggregation and secretion than in patients without P2Y<sub>12</sub> inhibitors switch, but with activation of collagen-induced aggregation. An increase in thrombocytogenesis was revealed in early replacement of clopidogrel by ticagrelor. Intrahospital replacement of the P2Y<sub>12</sub> inhibitor in patients with STEMI was accompanied by a decrease in the two-year death risk and repeated hospitalizations.

**Key words:** antiplatelet therapy, P2Y<sub>12</sub> inhibitors switch, thrombocytes, thrombopoietin, myocardial infarction.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study was conducted with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research in the framework of the research project № 17-04-00070.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):25–32  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-25-32>

Malinova L. I. ORCID: 0000-0002-0951-9314, Dolotovskaya P. V. ORCID: 0000-0002-7515-1722, Puchinyan N. F. ORCID: 0000-0001-5029-1131, Furman N. V. ORCID: 0000-0002-5686-6431.

**Received:** 01/08-2018 **Revision Received:** 16/10-2018 **Accepted:** 16/11-2018

AAT — антиагрегантная терапия, АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов к альдостерону, ДАТ — двойная антиагрегантная (антитромбоцитарная) терапия, ИМ<sup>↑</sup>ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОР — отношение рисков, ОКС — острый коронарный синдром, ТГ — триглицериды, HGB — гемоглобин, MPL — тромбопозитивный рецептор, MPV — средний объем тромбоцита, PLT — тромбоциты, RBC — эритроциты, SDF1 — фактор стромальных клеток 1, TPO — тромбопоэтин, WBC — лейкоциты.

## Введение

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), включающая в себя препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (далее — блокаторы P2Y<sub>12</sub>), остается приоритетной для профилактики повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), в т.ч. после проведения первичной чрескожной коронарной ангиопластики. К настоящему времени арсенал блокаторов P2Y<sub>12</sub> достаточно широк: клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, чтобы в условиях многообразия клинических ситуаций достаточно часто поднимался вопрос смены одного препарата другим (switching) [1, 2].

Такая замена может носить характер “эскалации” (клопидогрел → прасугрел или клопидогрел → тикагрелор), “деэскалации” (прасугрел → клопидогрел и тикагрелор → клопидогрел) и смены как таковой (прасугрел → тикагрелор и наоборот), проводиться на ранних этапах лечения и быть отсроченной. К настоящему времени доказательная база эффективности и безопасности смены блокаторов у больных ОКС P2Y<sub>12</sub> лимитирована, а спектр показаний к замене одного блокатора P2Y<sub>12</sub> другим остается поводом для горячих дискуссий [2].

В условиях необратимой фармакологической супрессии агрегационной активности тромбоцитов существенным для прогноза состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза представляется

активность системы тромбоцитопоэза. Известно, что аденозиндифосфат (АДФ)-рецепторы находятся в т.ч. и на мегакариоцитах, что делает потенциально возможным изменение их активности метаболитами блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов [3]. Однако до настоящего времени такие исследования крайне малочисленны и противоречивы.

В связи с чем была поставлена цель: характеризовать смену блокатора P2Y<sub>12</sub> у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ<sup>↑</sup>ST) в условиях реальной клинической практики, дать клиническую оценку состоянию функциональному состоянию тромбоцитов и тромбоцитопоэза и определить клинико-прогностическое значение смены блокатора P2Y<sub>12</sub> в рамках ДАТ у больных ИМ<sup>↑</sup>ST.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Проводилось открытое, локальное, стратифицированное, проспективное исследование, в которое были вовлечены 107 мужчин, последовательно госпитализированных в течение 1 календарного года не позднее 12 ч с момента манифестации заболевания в отделение интенсивной терапии специализированного кардиологического стационара, давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн и протокол исследования отвечают требованиям Хельсинкской декларации и были одобрены на заседании локального этического комитета.

В качестве конечной точки исследования использовалась комбинированная конечная точка (ККТ), включавшая в себя все случаи летального исхода от сердечно-сосу-

дистых причин и повторные госпитализации. Под повторными госпитализациями понимали любое пребывание пациента в стационаре продолжительностью >24 ч, обусловленное ухудшением имеющейся или появлением новой кардиальной симптоматики. Случаи летального исхода от неустановленных причин или вследствие внешних воздействий исключались из окончательного анализа.

Оценка достижения ККТ проводилась путем телефонного анкетирования спустя 30 сут. с момента манифестации ИМ $\uparrow$ ST, через 1, 6, 12 мес. и далее с кратностью раз в год. Минимальная продолжительность периода наблюдения составила два года. После выписки из стационара были “потеряны” 6 пациентов (контакты с ними и/или с родственниками были утрачены), в связи с чем для окончательного анализа использовали данные 101 больного.

**Характеристика пациентов, включенных в исследование.** В исследование включали мужчин >35, но <75 лет, у которых на основании диагностических критериев действующих клинических рекомендаций был выставлен диагноз “инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST” [4]. Из исследования исключали больных с известной гематологической патологией; перенесших большое хирургическое вмешательство или переливание компонентов крови менее чем за 30 сут. до включения в исследование, пациенты, принимающие лекарственные препараты (за исключением антиагрегантов) с известным влиянием на функциональные параметры тромбоцитов и тромбоцитопоз, а также пациенты с уровнем тромбоцитов <120\*10<sup>9</sup>/л и >450\*10<sup>9</sup>/л.

Характеристика сформированной выборки пациентов представлена в таблице 1. В сформированной выборке преобладали пациенты пожилого возраста, страдающие артериальной гипертензией. В большинстве случаев ИМ $\uparrow$ ST, послуживший причиной госпитализации, был первым клинически выраженным проявлением атеросклероза коронарных артерий. Проводимая фармакологическая терапия на стационарном этапе лечения также представлена в таблице 1. Варианты антиагрегантной терапии (ААТ), начатой на этапе первичного медицинского контакта (на догоспитальном этапе), представлены на рисунке 1. Первичную чрескожную коронарную ангиопластику проводили в 62,5%. Во всех случаях лечение назначалось лечащими врачами.

**Изучение состояния тромбоцитопоза и функциональной активности тромбоцитов.** При поступлении (далее по тексту — “1”), на вторые (“2”) и седьмые (“7”) сут. с момента манифестации ИМ $\uparrow$ ST проводилось определение уровней тромбоцитина (ТРО), фактора стромальных клеток 1 (SDF1), а также тромбоцитинового рецептора (MPL) иммуноферментным методом с использованием коммерчески доступных наборов производства Cloud-Clone Corp., США. Функциональная активность тромбоцитов изучалась в первые и на 7 сут. с момента манифестации ИМ $\uparrow$ ST в цельной крови методами импедансной и люминесцентной агрегатометрии с использованием агрегометра CHRONO-LOG<sup>®</sup> Model 700 (Chrono-log Corp., США) и соответствующего программного обеспечения Aggrolink 8, версия 1.2.2. В качестве индукторов агрегации использовались АДФ 10 мкМ, коллаген 2 мкг/мл производства компании Chrono-log, USA.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с использованием стандартных программных пакетов STATISTICA 9.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Excel

Таблица 1

Характеристика пациентов с ИМ $\uparrow$ ST, вовлеченных в исследование

Параметр	Значения n=101
Общие характеристики	
Возраст, годы	62 (51; 69)
Анамнез и кардиальные факторы риска	
Артериальная гипертензия, %	87,1
Сахарный диабет, %	14,9
Курение, %	38,6
Атеросклероз периферических артерий, %	7,9
Перенесенный ИМ, %	16,8
Предшествующая стенокардия напряжения, %	22,8
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, %	16,8
Хроническая сердечная недостаточность, %	11,9
Гематологические параметры при поступлении	
WBC, *10 <sup>9</sup> /л	10,9 (8,4; 13,1)
RBC, *10 <sup>12</sup> /л	4,78 (4,36; 5,14)
HGB, г/л	143 (129; 153)
PLT, *10 <sup>9</sup> /л	223 (185; 268)
MPV, фл	7,8 (6,9; 8,4)
Скрининговые биохимические параметры при поступлении	
Глюкоза, ммоль/л	6,6 (5,6; 8,6)
Креатинин, мкмоль/л	94,5 (84,9; 110,0)
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,7; 6,2)
ТГ, ммоль/л	1,33 (0,85; 1,91)
ЛВП, ммоль/л	1,09 (0,93; 1,24)
ЛНП, ммоль/л	3,48 (2,60; 4,02)
ЛОНП, ммоль/л	0,59 (0,36; 0,75)
Общий белок, г/л	71 (65; 75)
Фармакологическая терапия	
Предшествующая манифестации ИМ $\uparrow$ ST терапия антиагрегантами, %	17,2
Блокаторы P2Y <sub>12</sub> на догоспитальном этапе <sup>#</sup> , %	37,0
Препараты ацетилсалициловой кислоты при поступлении, %	92,4
Клопидогрел/тикагрелор при поступлении, %	72,3
Антикоагулянты при поступлении, %	75,3
Наркотические анальгетики, %	29,7
Бета-адреноблокаторы, %	76,9
ИАПФ/БРА, %	89,2
Статины, %	73,3
Блокаторы МКР, %	24,8
Блокаторы кальциевых каналов, %	9,9
Диуретики, %	14,9

Примечание: <sup>#</sup> — детальная расшифровка ААТ на догоспитальном этапе приведена на рисунке 1, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, МКР — минералокортикоидные рецепторы.

2010. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился графическим и расчетным (критерий Шапиро-Уилка, величины симметричности и эксцесса) методами. Статистические гипотезы использовали 2-сторонний критерий Манна-Уитни. Проводили дисперсионный анализ с повторными

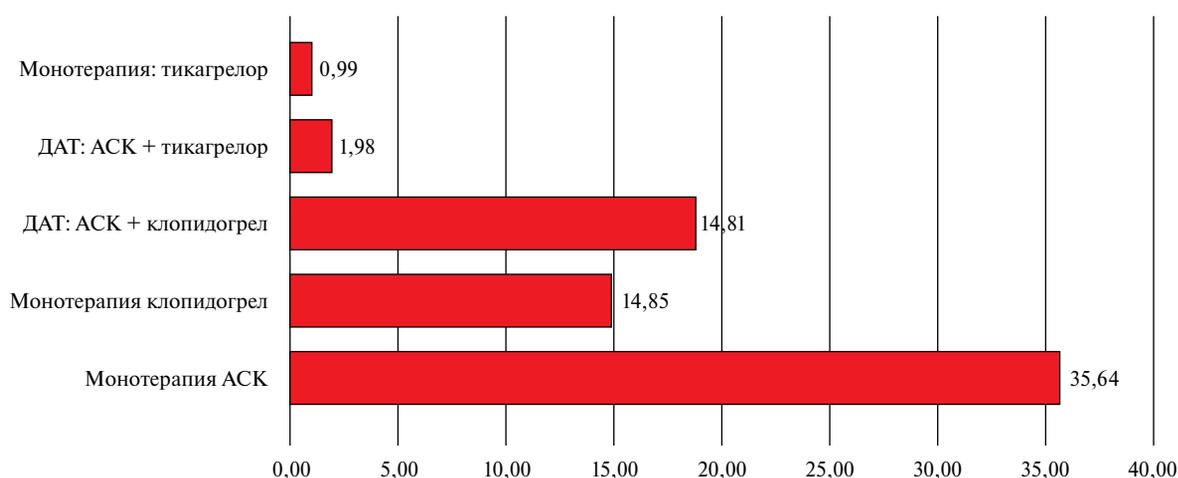


Рис. 1 ААТ на догоспитальном этапе лечения больных ИМТST, включенных в исследование.

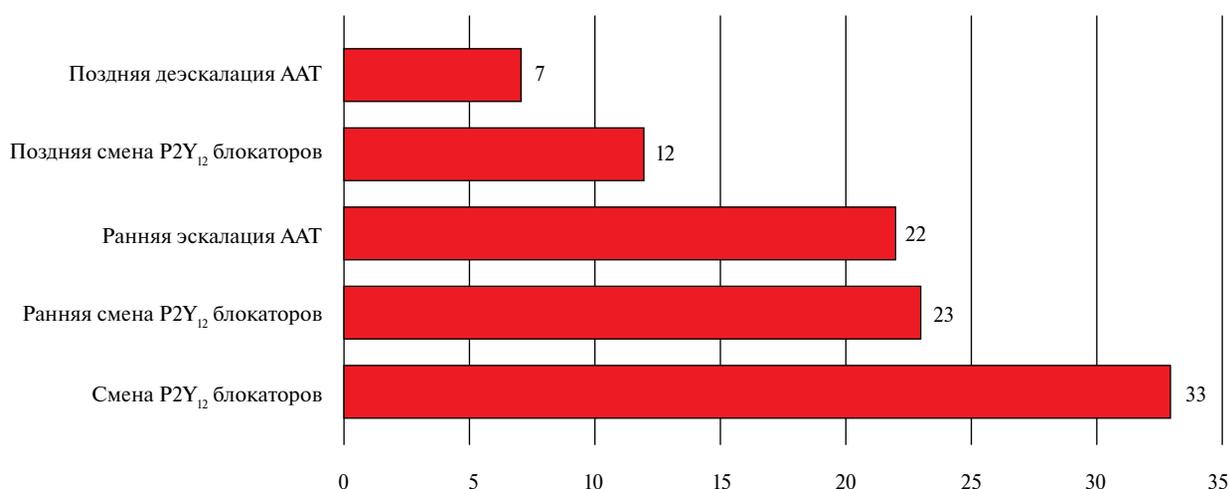


Рис. 2 Частоты смены блокаторов P2Y<sub>12</sub> в условиях реальной клинической практики (от общего количества вовлеченных в исследование больных).

измерениями Friedman (Friedman ANOVA). Исследование влияния смены блокатора P2Y<sub>12</sub> на время до наступления конечной точки исследования проводили с использованием F критерия Кокса; сравнивались частоты бинарного признака в несвязанных группах — результаты представлены в виде отношения рисков (ОР) и доверительного интервала для ОР. Все тесты были двусторонние. В тексте результаты представлены в виде медианы и поквартильного разброса (LQ; UQ). Уровень значимости  $\alpha$  был принят за 5%.

## Результаты

В сформированной выборке блокаторы P2Y<sub>12</sub> сменили в 32,7% случаев. Наиболее часто смена блокатора P2Y<sub>12</sub> происходила непосредственно после госпитализации, что в дальнейшем будет обозначаться как ранняя смена блокатора P2Y<sub>12</sub>. Из всех случаев ранней смены препарата чаще всего назначенный врачом скорой медицинской помощи клопидогрел заменяли тикагрелором, т.е. имела место эскалация ААТ (рисунок 2). При этом

нагрузочная доза тикагрелора использовалась в 81,8% случаев.

В 11,9% случаев смена P2Y<sub>12</sub> происходила при выписке пациента из стационара (поздняя смена), при этом преобладающей была “деэскалация” ААТ, т.е. принимаемый больным в стационаре, тикагрелор был заменен на клопидогрел (рисунок 2). Прасугрел в качестве антиагреганта в сформированной выборке пациентов не использовался, соответственно иных вариантов замены P2Y<sub>12</sub> не отмечалось.

Таким образом, самым распространенным вариантом смены блокатора P2Y<sub>12</sub> была ранняя эскалация ААТ с использованием нагрузочной дозы тикагрелора. Обращает на себя внимание тот факт, что пациенты, которым клопидогрел был заменен на тикагрелор при поступлении, были моложе: 58 (47; 65) vs 62 (54; 71) лет ( $p=0,028$ ). У больных с ранней эскалацией ААТ не выявлено значимых различий по клиническим характеристикам ИМТST, наличию кардиальных факторов риска, сопутствующим

Таблица 2

Агрегационная активность и секреция плотных гранул тромбоцитов у пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST в зависимости от “сценария” ДАТ

Реагент	Параметр	День определения	Нет смены P2Y <sub>12</sub> блокатора (n=77)	Ранняя эскалация ААТ (n=22)	p level
АДФ, 10 мкМ	Максимальная агрегация, Ом	“1”	1 (0; 4)	1 (0; 2)	0,368
		“7”	1 (0; 3)	0 (0; 0)	0,005
	Угол наклона кривой агрегации, град	“1”	1 (0; 2)	2 (1; 2)	0,306
		“7”	1 (0; 2)	1 (0; 2)	0,303
	Латентное время агрегации, сек	“1”	33 (0; 78)	3 (0; 42)	0,077
		“7”	24 (0; 88)	0 (0; 6)	0,028
	Площадь под кривой агрегации	“1”	1,4 (0,0; 12,6)	2,0 (0,0; 6,5)	0,926
		“7”	0,8 (0,0; 7,0)	0,0 (0,0; 3,0)	0,332
	Секреция АТФ, нмоль	“1”	0,31 (0,14; 0,54)	0,16 (0,00; 0,29)	0,013
		“7”	0,29 (0,14; 0,48)	0,18 (0,00; 0,25)	0,025
	Угол наклона кривой высвобождения АТФ, град	“1”	13 (6; 25)	6 (2; 12)	0,032
		“7”	9 (5; 17)	7 (0; 17)	0,381
	Латентное время секреции, сек	“1”	2 (0; 4)	0 (0; 2,3)	0,124
		“7”	1 (0; 6)	0 (0; 2)	0,135
Площадь под кривой секреции	“1”	0,24 (0; 1,9)	0,05 (0,0; 1,0)	0,174	
	“7”	0,2 (0; 1,7)	0,0 (0,0; 2,1)	0,687	
Коллаген, 2 мкг/мл	Максимальная агрегация, Ом	“1”	5 (3; 7)	4 (3; 8)	0,969
		“7”	4 (2; 5)	5 (2; 7)	0,122
	Угол наклона кривой агрегации, град	“1”	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,897
		“7”	2 (2; 3)	4 (2; 4)	0,017
	Латентное время агрегации, сек	“1”	78 (54; 116)	64 (34; 98)	0,111
		“7”	88 (60; 129)	63 (31; 86)	0,043
	Площадь под кривой агрегации	“1”	15,3 (7,4; 23,0)	13,7 (7,4; 22,4)	0,933
		“7”	11,1 (5,4; 16,1)	25,75 (8,9; 29,4)	0,049
	Секреция АТФ, нмоль	“1”	0,18 (0,10; 0,27)	0,17 (0,12; 0,27)	0,897
		“7”	0,15 (0,00; 0,30)	0,21 (0,00; 0,30)	0,944
	Угол наклона кривой высвобождения АТФ, град	“1”	7 (4; 15)	6 (4; 17)	0,716
		“7”	9 (4; 17)	7 (3; 10)	0,296
	Латентное время секреции, сек	“1”	5 (1; 35)	18 (1; 48)	0,349
		“7”	4 (0; 11)	11 (0; 27)	0,160
Площадь под кривой секреции	“1”	0,1 (0,0; 1,2)	0,2 (0,0; 1,7)	0,627	
	“7”	0,0 (0,0; 0,9)	0,1 (0,0; 0,7)	0,969	

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат.

шей патологии, рискам неблагоприятных кардиоваскулярных событий по сравнению с больными, которым на госпитальном этапе и при выписке не проводилась смена блокатора P2Y<sub>12</sub>.

У пациентов с ранней эскалацией ААТ выявлены достоверные различия семидневной динамики как агрегационной активности тромбоцитов, так и параметров секреции плотных гранул тромбоцитов (таблица 2). Снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне ДАТ у пациентов с ранней эскалацией ААТ было достоверно большим. Одновременно происходило уменьшение латентного времени агрегации, более выраженное в подгруппе больных, которым проводили раннюю смену клопидогрела на тикагрелор. Уровень секреции плотных гранул изначально был выше у больных, которым не проводилась ранняя смена блока-

Таблица 3

Семисуточная динамика уровня тромбопоэтина у пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST в зависимости от варианта проведения ААТ

Параметр	Смена блокатора P2Y <sub>12</sub> не проводилась	Смена блокатора P2Y <sub>12</sub>	Уровень р
ТРО “1”, пг/мл	264,7 (156,8; 348,3)	290,8 (226,3; 366,1)	0,229
ТРО “2”, пг/мл	130,7 (83,6; 185,4)	256,2 (198,5; 382,1)	0,001
ТРО “7”, пг/мл	220,4 (152,4; 287,3)	268,0 (206,1; 330,8)	0,026

торов P2Y<sub>12</sub>, и это соотношение сохранялось на протяжении 7-суточного периода.

Ранняя эскалация ААТ сопровождалась некоторой “активацией” коллаген-индуцированной

агрегации тромбоцитов, что выражалось в увеличении угла наклона кривой агрегации, уменьшении латентного времени агрегации и росту площади под кривой агрегации (таблица 2). Параметры секреторной активности тромбоцитов при этом оставались без изменений.

Пациенты с разными вариантами проведения ААТ значительно различались по уровню ТРО, причем эти различия приходились на вторые и седьмые сут. наблюдения (таблица 3). Аналогичная ситуация складывалась относительно пациентов с ранней эскалацией ААТ. У этих больных уровень ТРО был статистически достоверно выше, как на вторые, так и на седьмые сут. измерения: 256,2 (209,0; 396,8) пг/мл vs 137,5 (105,7; 179,1) пг/мл ( $p=0,000$ ) и 283,4 (228,9; 334,3) пг/мл vs 226,5 (163,2; 287,3) пг/мл ( $p=0,045$ ), соответственно.

Пациенты, которым проводилась поздняя деэскалация (второй по распространенности вариант смены блокаторов P2Y<sub>12</sub>) не различались по возрасту ( $p=0,211$ ) и клинической картине заболевания. До момента смены ААТ (первые семь сут. с момента манифестации ИМ $\uparrow$ ST) не выявлено различий параметров агрегационной и секреторной активности тромбоцитов. Однако у больных, которым при выписке проводилась деэскалация ААТ, исходный уровень ТРО был выше, чем у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST, которым не проводилось смены блокатора P2Y<sub>12</sub>: 409,5 (314,4; 447,3) пг/мл vs 264,7 (180,4; 339,4) пг/мл ( $p=0,051$ ), и существенной динамики данного показателя на протяжении 7 сут. изменений не установлено.

Частота достижения ККТ у пациентов, которым проводилась смена P2Y<sub>12</sub>, составила 7,9%, тогда как у пациентов, у которых замены блокатора P2Y<sub>12</sub> не было, — 28,1%. Выявлено различие между пациентами, которым проводилась и не проводилась смена блокатора P2Y<sub>12</sub> по времени до повторного госпитализации или летального исхода ( $p$  F критерия Кокса =0,05). ОР наступления летального исхода или повторной госпитализации для пациентов с ИМ $\uparrow$ ST и разными вариантами ААТ составило 0,68 (доверительный интервал 0,33-1,36).

## Обсуждение

В реальной клинической практике у трети пациентов с ИМ $\uparrow$ ST (32,7%) лечащий врач принимал решение о смене блокатора P2Y<sub>12</sub>, при этом чаще всего проводилась ранняя эскалация ААТ. Деэскалация осуществлялась преимущественно при выписке пациента из стационара. Для сравнения, по данным греческого регистра антиагрегантов GRAPE (GRreek AntiPlatelet REgistry), включавшего на момент публикации результатов анализа 1794 пациентов с ОКС, у которых проводилась первичное чрескожное коронарное вмешательство, смена блокаторов P2Y<sub>12</sub> (switching) выполнена

в 35,5% случаев [5]. В работе [6] (2016) на примере одного сердечно-сосудистого центра (Cardiovascular Institute, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara, Italy) продемонстрировано, что частота замены тикагрелора на клопидогрел у пациентов составила 17%, но эта группа включала и смену блокатора P2Y<sub>12</sub>, произошедшую спустя несколько мес после выписки (69 $\pm$ 40 сут.) [6]. Результаты моноцентрового исследования в Китае (Department of Cardiology, GH-PLA Beijing, China), продемонстрировали самую высокую частоту замены клопидогрела тикагрелором после проведенного первичного чрескожного коронарного вмешательства — 76,3%, при этом обратная замена происходила чаще при выписке, и составила 10,6% [7]. По данным регистра SCOPE (Systematic Coronary Risk Evaluation) — 1363 пациентов, находившихся на лечение в 39 центрах, интрагоспитальная смена блокаторов P2Y<sub>12</sub> происходила всего в 5,6% и в 5,1% случаев после выписки пациента из стационара [8]. Таким образом, с одной стороны, смена блокатора P2Y<sub>12</sub> является не столь уж и редкой клинической ситуацией, с другой стороны, явно имеет свои особенности в зависимости от локализации и вида медицинского учреждения.

Полученные результаты в наибольшей степени согласуются с результатами регистра GRAPE [5], в т.ч. и в части влияния возраста пациента на выбор ААТ. По данным GRAPE у пациентов >75 лет вероятность эскалации ААТ была меньшей, в настоящем исследовании ранняя эскалация проводилась у значимо более молодых больных.

Безусловно, причины смены блокаторов P2Y<sub>12</sub> у больных с ОКС в условиях реальной клинической практике нуждаются в более глубоком исследовании, но нельзя сбрасывать со счетов доступность препаратов для населения. Наиболее вероятной причиной поздней деэскалации ААТ является меньшая стоимость препаратов клопидогрела по сравнению с тикагрелором. По предварительным результатам собственных исследований, суммарная стоимость рекомендованной при выписке фармакологической терапии коррелирует с приверженностью пациента назначенной терапии ( $R=-0,367$ ,  $p<0,05$ ), что, возможно, внесло определенный вклад в обнаруженное снижение риска летального исхода и повторных госпитализаций у больных, которым проводили смену блокатора P2Y<sub>12</sub>.

При анализе ААТ у включенных в исследование пациентов определенный интерес вызвали “экзотичные” варианты, например, монотерапия тикагрелором и т.п. (рисунок 1), что свидетельствует о неполном выполнении действующих клинических рекомендаций в реальной клинической практике и об необходимости интенсификации образовательной деятельности в этом направлении, о чем неоднократно высказывались отечественные эксперты [9].

Учитывая частоту замены блокатора P2Y<sub>12</sub> в реальной клинической практике, в представленном исследовании возможно оценить лишь влияние ранней эскалации ААТ на функциональное состояние тромбоцитов и системы тромбоцитопоэза. В доступной литературе, посвященной фармакодинамике эскалации ААТ, преобладают исследования замены клопидогрела прасугрелем. Исследования перехода с клопидогрела на тикагрелор сравнительно малочисленны, основаны на изучении малых выборок [10], но единодушно высказываются в пользу усиления антиагрегантного эффекта на фоне смены клопидогрела на тикагрелор [2, 11]. В работе [12] (2010) одними из первых представили фармакодинамический профиль замены клопидогрела на тикагрелор. Авторы продемонстрировали возможность преодоления резистентности к клопидогрелу у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца путем назначения тикагрелора. Следует отметить, что практически все исследования этого рода использовали систему VerifyNow для оценки степени фармакологической супрессии агрегационной активности тромбоцитов, что делает затруднительным прямое сравнение полученных в настоящем исследовании результатов с данными литературы. Одними из первых из отечественных исследователей были опубликованы данные о значимом увеличении гипоагрегационного эффекта при интрагоспитальной смене клопидогрела на тикагрелор у больных ИМ<sup>↑</sup>ST [13]. Интересным представляется тот факт, что несмотря на использование широкого спектра индукторов агрегации значимый эффект был отмечен на 7 сут. лишь относительно АДФ-индуцированной агрегации.

В исследовании впервые показана неоднозначность гипоагрегационного эффекта ранней эскалации ААТ: статистически достоверное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, сопровождающееся угнетением секреторной активности, было ассоциировано с некоторой активацией коллаген-индуцированной агрегации, что поднимает вопрос о безопасности ранней отмены ДАТ у такой категории больных. Говоря о безопасности смены блокаторов P2Y<sub>12</sub>, количество зафиксированных случаев кровотечений в исследовании (2 “больших” кровотечения) с одной стороны явно недостаточно, для полномасштабного анализа, но может рассматриваться как еще одно свидетельство относительной безопасности такого варианта ДАТ у больных ИМ<sup>↑</sup>ST.

Полученные различия в динамике уровня ТРО у пациентов, которым проводилась и не проводилась смена блокаторов P2Y<sub>12</sub>, свидетельствуют о модификации состояния системы тромбоцитопоэза на фоне медикаментозной супрессии агрегационной активности тромбоцитов. При этом, как было показано в предыдущих исследованиях авторов, уровень ТРО *per se*

потенциально обладает кардиопротекторным эффектом [14].

Получены данные о превалировании частоты достижения ККТ у пациентов, которым не проводилась интрагоспитальная смена блокатора P2Y<sub>12</sub>, при этом достигнутый уровень р, с учетом размера выборки может считаться достоверным [15]. Причины долгосрочного “благоприятного” эффекта смены блокатора P2Y<sub>12</sub>, безусловно, нуждаются в дальнейшем изучении. Тем не менее, логичным представляется сочетание двух механизмов: более выраженный гипоагрегационный эффект при эскалации ААТ и более низкая стоимость медикаментозной терапии при ее деэскалации, способствующая повышению приверженности пациентов назначенному лечению.

## Заключение

В реальной клинической практике у пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST наиболее часто проводилась ранняя эскалация ААТ, которая характеризовалась более выраженным подавлением АДФ-индуцированной агрегации и секреции тромбоцитов, чем у пациентов без замены блокатора P2Y<sub>12</sub>, но активацией коллаген-индуцированной агрегации. Выявлено усиление тромбоцитопоэза в условиях ранней замены клопидогрела на тикагрелор. Внутригоспитальная замена блокатора P2Y<sub>12</sub> у больных с ИМ<sup>↑</sup>ST независимо от ее варианта сопровождалась снижением двухлетнего риска летального исхода и повторных госпитализаций.

**Ограничения исследования.** Сравнительно “жесткие” критерии исключения пациентов позволили минимизировать количество факторов, потенциально влияющих на тромбоцитопоэз и функциональное состояние тромбоцитов, что с одной стороны, позволило сделать заключение о специфике динамического ответа тромбоцитарной системы пациентов с ИМ<sup>↑</sup>ST на фармакологическую супрессию агрегационной активности тромбоцитов, но, с другой стороны, ограничило возможности экстраполяции полученных данных в части прогностической значимости.

Решения о назначении медикаментозной терапии и ее режиме принимались лечащими врачами, что привело к неравным по числу включенных пациентов группам исследования. Так же лимитировано количество вовлеченных в исследование пациентов, что ограничивает трактовку результатов долгосрочного наблюдения.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-04-00070.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Ruda MJ, Averkov OB, Komarov AL, et al. On the possibilities of weakening the intensity of antiplatelet therapy in patients after acute coronary syndrome resolving the information of experts on emergency cardiology. *Emergency cardiology*. 2017;44-5. (In Russ.) Руда М. Я., Аверков О. В., Комаров А. Л. и др. О возможностях ослабления интенсивности антитромбоцитарной терапии у больных после острого коронарного синдрома резолюция совета экспертов общества специалистов по неотложной кардиологии. *Неотложная кардиология*. 2017:44-5.
- Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136:1955-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033779.
- Naziroglu, M. TRPM2 channel membrane currents in primary rat megakaryocytes were activated by the agonist ADP-ribose but not oxidative stress. *J Membr Biol*. 2011 May;241(2):51-7. doi:10.1007/s00232-011-9356-8.
- Ibanez B, James S, Agewall S 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*. 2017;ehx393-ehx393. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Devereos S, et al. In-hospital switching of oral P2Y<sub>12</sub> inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J*. 2014;167:68-76 e2. doi:10.1016/j.ahj.2013.10.010.
- Biscaglia S, Campo G, Pavasini R, et al. Occurrence, causes, and outcome after switching from ticagrelor to clopidogrel in a real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*. 2016;27:484-7. doi:10.3109/09537104.2015.1119815.
- Wang X, Xi S, Liu J, et al. Switching between ticagrelor and clopidogrel in patients who underwent percutaneous coronary intervention: insight into contemporary practice in Chinese patients. *European heart journal supplements*. *J Eur Society of Cardiology*. 2016;18:F19-26. doi:10.1093/eurheartj/suw034.
- De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention*. 2017;13:459-66. doi:10.4244/EIJ-D-17-00092.
- Oganov PG, Lepakhin VK, Fitilev SB, et al. Assessing the implementation of the recommendations on secondary cardiovascular prevention in patients after myocardial infarction (a pharmaco-epidemiologic study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(4):71-5. (In Russ.) Оганов П. Г., Лепехин В. К., Фитилев С. Б. и др. Оценка выполнения рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(4):71-5.
- Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:11-27. doi:10.1038/nrcardio.2015.113.
- Rollini F, Cho JR, et al. A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2016;37:2722-30. doi:10.1093/eurheartj/ehv744.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121:1188-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456.
- Tavluva EB, Yarkovskaya AP, Alekseenko AV, et al. Hypoaggregatory effect in patients with myocardial infarction with the rise of the segment st when replacing clopidogrel with ticagrelor. *Atherothrombosis*. 2016;54-60. (In Russ.) Тавлуева Е. В., Яркoвская А. П., Алексеенко А. В. и др. Гипоагрегационный эффект у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента st при замене клопидогрела на тикагрелор. *Атеротромбоз*. 2016;54-60. doi:10.21518/2307-1109-2016-2-54-60.
- Malinova L, Furman N, Dolotovskaya P, et al. Thrombopoietin as a biomarker and a regulatory mediator in acute heart failure. *Eur J Heart Failure*. 2018;20:112. doi:10.1002/ejhf.1197.
- Nosovsky AM, Pihlak AE, Logachev VA, et al. Statistics of small samples in medical research. *Russian Medical Journal* 2013: 57-60. (In Russ.) Носовский А. М., Пихлак А. Э., Логачев В. А. и др. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях. *Российский медицинский журнал*. 2013:57-60.