

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, РЕКОМЕНДАЦИИ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

С.Р. Гиляревский<sup>1</sup>, В.А. Орлов<sup>1</sup>, И.М. Кузьмина<sup>2</sup>, А.Г. Ларин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

**Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика**

С.Р. Гиляревский<sup>1</sup>, В.А. Орлов<sup>1</sup>, И.М. Кузьмина<sup>2</sup>, А.Г. Ларин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

Обсуждаются альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. Рассматриваются предпосылки к созданию и внедрению в практику новых, более мощных антиагрегантов, а также подробно обсуждается доказательная база практического применения новых антиагрегантов, в первую очередь, тикагрелора, который, в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями, при остром коронарном синдроме становится препаратом первого ряда. Обсуждаются субъективные факторы, препятствующие увеличению частоты использования тикагрелора в условиях реальной клинической практики, а также основания для преодоления таких ограничений.

**Ключевые слова:** антиагрегантная терапия, острый коронарный синдром, тикагрелор.

**РФК 2012;8(4):531–537**

**Alternative approaches to the use of two component antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: evidences, recommendations and real practice**

S.R. Gilyarevskiy<sup>1</sup>, V.A. Orlov<sup>1</sup>, I.M. Kuz'mina<sup>2</sup>, A.G. Larin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

Alternative approaches to the use of two component antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome are discussed. Reasons to the development and implementation of new, more powerful antiplatelet agents are considered. Besides the evidence base for the practical application of new antiplatelet agents is discussed, especially this for ticagrelor which is the first-line drug in acute coronary syndrome according to European clinical guidelines. Subjective limitations of ticagrelor use in clinical practice are discussed, as well as a basis for overcoming these limitations.

**Key words:** antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, ticagrelor.

**Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):531–537**

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@rambler.ru

### Введение

У больных с острым коронарным синдромом (ОКС) отмечается повышенный риск смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и развития осложнений заболевания сердца [1, 2], что подчеркивает важность поиска терапии, направленной на минимизацию такого риска. Достигнутое улучшение прогноза больных, перенесших ОКС, обусловлено как более частым достижением реперфузии миокарда, в первую очередь, за счет механической реваскуляризации, так и применением оптимальной лекарственной терапии. Так, результаты относительно недавно выполненных исследований сви-

детельствовали о том, что смертность в течение 1 мес после развития ОКС составляет 4,6% [3, 4], а в ходе выполнения крупного исследования TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) [5] смертность больных в течение 15 мес после перенесенного ОКС при использовании современной тактики лечения составляла лишь 3,1%.

### Роль блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> в лечении больных, перенесших острый коронарный синдром

Тромбоциты играют важную роль в патогенезе ОКС [6]. Наиболее тяжелые последствия недостаточно высокой эффективности приема антиагрегантов можно предполагать у больных с ОКС, и, особенно, в ранние сроки после выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), поскольку активация тромбоцитов и их повышенная агрегация играют важную роль в патогенезе ОКС [7]. Аденозиндифосфат (АДФ), основной вторичный агонист, выделяется из плотных гранул тромбоци-

Сведения об авторах:

**Гиляревский Сергей Руджерович** — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

**Орлов Владимир Аркадьевич** — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

**Кузьмина Ирина Михайловна** — к.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

**Ларин Андрей Геннадиевич** — м.н.с. отделения рентгенохирургических методов лечения того же института

тов после активации первичными агонистами. Взаимодействие АДФ с рецептором P2Y<sub>12</sub> играет центральную роль в устойчивой активации тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (ТГР IIb/IIIa), которая приводит к образованию стабильных тромбов, содержащих большое число тромбоцитов, в месте повреждения сосудистой стенки [8]. Следовательно, прием ингибиторов P2Y<sub>12</sub> остается основным компонентом антиагрегантной терапии как при лечении больных с ОКС, так и при выполнении ЧКВ [9].

Результаты нескольких крупных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений у широкого круга больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) при добавлении клопидогрела к аспирину [10, 11]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, считается обоснованным длительное (в течение не менее 12 мес) применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии аспирином и ингибитором P2Y<sub>12</sub> [12–14], в качестве которого в течение многих лет использовался клопидогрел.

#### Предпосылки к созданию новых антиагрегантов: преимущества и ограничения применения тиенопиридиновых производных первого и второго поколения

Клопидогрел представляет собой пролекарство, которое при участии цитохрома P-450 печени превращается в активные метаболиты, ковалентно связывающиеся с аденозиновыми рецепторами тромбоцитов P2Y<sub>12</sub> за счет образования дисульфидных связей с цистеиновыми группами. При этом развивается необратимое подавление рецепторов [15]. Из-за токсических эффектов тиклопидина (нейтропения, тромбоцитопения, тромботическая пурпура) [15] в клинической практике его применение было практически полностью заменено на использование клопидогрела.

Несмотря на доказанную антитромботическую эффективность, клопидогрел не обладает некоторыми свойствами, предъявляемыми к идеальному антитромботическому препарату. К основным недостаткам клопидогрела относят: отсроченное антиагрегантное действие, которое обусловлено необходимостью метаболизма пролекарства (максимальное плато подавления рецепторов отмечается на 4–5 день ежедневного приема клопидогрела по 75 мг [15]); существенная межличностная вариабельность метаболизма пролекарства; необратимость подавления рецепторов, что может затруднять выполнение коронарного шунтирования (КШ) [15].

Межличностная вариабельность ответной реакции считается клинически важной проблемой. Имеются данные о том, что при недостаточной ответной реакции на лечение у больных не достигается желаемого сни-

жения риска развития тяжелых осложнений заболевания сердца [16]. Результаты нескольких исследований свидетельствовали о том, что примерно у 30% больных, принимающих клопидогрел, не отмечается подавления зависимой от рецепторов P2Y<sub>12</sub> функции тромбоцитов.

Среди лекарств, которые взаимодействуют с клопидогрелом, особо выделяют ингибиторы протонного насоса как наиболее часто применяемые для профилактики кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [17].

Для решения проблемы устойчивости к действию клопидогрела предлагалось несколько подходов: увеличение дозы клопидогрела, подбор дозы с учетом результатов оценки функции тромбоцитов, использование методов генетического анализа с оценкой полиморфизма гена CYP2C19, отказ от сопутствующего применения ингибиторов протонного насоса. Однако ни один из таких подходов не позволил решить проблему устойчивости к действию клопидогрела у многих больных. В связи с этим стала очевидна потребность в создании новых антагонистов P2Y<sub>12</sub>, которые обеспечивают прогнозируемое и быстрое подавление функции тромбоцитов у всех больных, независимо от полиморфизма гена CYP2C19, приема ингибиторов протонного насоса и ряда других факторов.

#### Изменение рекомендаций по тактике применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом

16 июля 2012 г. члены совместной группы экспертов организационного комитета Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов объявили о внесении изменений в разработанные ими рекомендации по тактике ведения больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST. Согласно этим рекомендациям, назначение перорального антитромбоцитарного препарата тикагрелор больным с нестабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST, у которых предполагается тактика лечения как с использованием инвазивных методов, так и только консервативных методов, становится рекомендацией I класса [18].

Более того, в Европейских рекомендациях по тактике ведения больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST [13], которые были опубликованы в 2011 г., применение тикагрелора рассматривается как антиагрегантная терапия первого ряда у широкого круга больных с ОКС, включая тех, которые до госпитализации принимали клопидогрел. Более того, в отличие от американских экспертов, которые рассматривают прием тикагрелора как альтернативный клопидогрелу подход к применению антиагрегантов при ОКС, европейские эксперты считают, что клопидогрел следует использовать только в тех слу-

чаях, когда больные по тем или иным причинам не могут принимать более мощные ингибиторы тромбоцитарных рецепторов P2Y<sub>12</sub> — тикагрелор и прасугрел. Что касается прасугрела, то, в отличие от тикагрелора, применение этого антиагреганта имеет ряд существенных ограничений; в частности, его не рекомендуют использовать у больных старше 75 лет, а также при массе тела менее 60 кг и наличии в анамнезе указаний на перенесенный инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения [13].

### Доказательные основы применения тикагрелора у широкого круга больных с острым коронарным синдромом

Как указывалось ранее, необходимость поиска новых, более мощных, ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> была обусловлена тем, что эффективность применения клопидогрела снижается за счет замедленной и вариабельной трансформации пролекарства в активный метаболит, умеренного и вариабельного подавления функции тромбоцитов [19, 20], повышенного риска кровотечений [21, 22], а также повышенного риска развития тромбоза стента и ИМ у больных с недостаточной ответной реакцией на терапию [23]. Применение прасугрела — другого тиенопиридинового пролекарства, по сравнению с приемом клопидогрела приводит к более стойкому и выраженному подавлению функции тромбоцитов, что обуславливает снижение риска развития ИМ и тромбоза стентов, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений у больных с ОКС, которым выполняются чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ) [24].

Применение тикагрелора — обратимого блокатора рецепторов аденозиндифосфата P2Y<sub>12</sub> с прямым механизмом действия — приводит к более быстрому, выраженному и стойкому подавлению активности P2Y<sub>12</sub> по сравнению с приемом клопидогрела [25, 26]. Результаты исследования, в ходе которого оценивали эффекты применения разных доз тикагрелора и клопидогрела, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий по частоте развития кровотечений при использовании тикагрелора по 90 или 180 мг 2 раза в сутки, а также клопидогрела по 75 мг/сут. Однако зависимое от дозы увеличение частоты развития одышки и эпизодов асистолии по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы при использовании тикагрелора обусловило выбор для дальнейших исследований дозы 90 мг 2 раза в сутки [27].

Одним из важных событий доказательной кардиологии последних лет стало опубликование результатов исследования PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [28], в которое были включены 18624 больных, госпитализированных в течение 24 ч после развития симптомов ОКС как с подъемом сегмента ST, так

и в его отсутствие. Больных распределяли в группы приема тикагрелора (n=9333) или клопидогрела (n=9291) с использованием двойного слепого двойного плацебо-контролируемого метода. Больные применяли тикагрелор в насыщающей дозе 180 мг 2 раза в сутки с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки. В группе клопидогрела у больных, которые не принимали насыщающую дозу и у которых клопидогрел не применялся в течение не менее 5 дней до рандомизации, применяли насыщающую дозу 300 мг с последующим приемом клопидогрела по 75 мг/сут. В остальных случаях в группе клопидогрела продолжали применение поддерживающей дозы 75 мг/сут. Все больные принимали аспирин по 75–100 мг/сут за исключением случаев его непереносимости.

Эффективность применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития такого первого неблагоприятного клинического исхода, как смерть от осложнений сосудистых заболеваний, развитие ИМ или инсульта. Главный дополнительный показатель включал основной показатель, оцениваемый в подгруппе больных, у которых выполнение инвазивного вмешательства на коронарных артериях предполагалось при рандомизации. Оценивались также другие дополнительные показатели, включая общую смертность и частоту развития тромбоза стентов.

В период с октября 2006 г. по июль 2008 г. в исследовании были включены 18624 больных в 862 исследовательских центрах, расположенных в 43 странах. Группы больных были хорошо подобраны по основным исходным характеристикам, а также по частоте применения сопутствующей терапии и выполнению вмешательств.

В обеих группах медиана начала приема исследуемого препарата после развития болей в грудной клетке достигала 11,3 ч (межквартильный диапазон от 4,8 до 19,8 ч).

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель в группе тикагрелора и группе плацебо, в течение 12 мес развились у 9,8% и 11,7% больных, соответственно (отношение риска 0,84 при 95% ДИ от 0,77 до 0,92; p<0,001). Различия между группами по эффективности применяемой терапии отмечалось уже в течение первых 30 дней лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Следует подчеркнуть, что об эффективности применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом свидетельствовало и снижение общей смертности — с 5,9% до 4,5% (p<0,001). Частота развития инсульта статистически значимо не различалась между группами.

Результаты анализа частоты развития клинических исходов, включенных в основной показатель, в подгруппе больных, у которых предполагалось выполнение ин-

вазивного вмешательства, также свидетельствовали о статистически значимой эффективности применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (частота таких исходов достигала 8,9% и 10,6%, соответственно;  $p=0,003$ ). У больных, которым в ходе выполнения исследования был имплантирован стент, частота развития тромбоза стента была ниже при использовании тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (частота такого осложнения достигала 1,3% и 1,9% соответственно;  $p=0,009$ ).

Группа тикагрелора и группа клопидогрела статистически значимо не различались по частоте развития тяжелых кровотечений, которые отмечались у 11,6% и 11,2% больных, соответственно ( $p=0,43$ ). Кроме того, отсутствовали статистически значимые различия по частоте развития тяжелых кровотечений, соответствующих критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), которые в группе тикагрелора и группе клопидогрела отмечались у 7,9% и 7,7% больных, соответственно ( $p=0,57$ ), а также по частоте развития смертельных или угрожающих жизни кровотечений, которые в каждой группе отмечались у 5,8% ( $p=0,70$ ). Группы также статистически значимо не различались по частоте развития тяжелых кровотечений, связанных с выполнением КШ, или кровотечений, при которых требовалось переливание эритроцитарной массы. Однако в группе тикагрелора отмечалось статистически значимое увеличение частоты развития тяжелых кровотечений, не связанных с выполнением КШ, которые в соответствии с критериями исследования отмечались у 4,5% и 3,8% больных, соответственно ( $p=0,03$ ), а в соответствии с критериями TIMI – у 2,8% и 2,2% больных, соответственно ( $p=0,03$ ).

В группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела статистически значимо чаще отмечалась одышка (у 13,8% и 7,8% больных, соответственно). Однако как в группе тикагрелора, так и группе клопидогрела лишь 0,9% и 0,1% больных, соответственно прекратили прием исследуемого препарата из-за развития одышки.

По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, в течение первой недели, но не через 30 дней после рандомизации, в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела регистрировалось статистически значимо большее число эпизодов асистолии до 3 с и более (у 5,8% и 3,6% больных, соответственно;  $p=0,01$ ). Однако такие эпизоды редко сопровождались клиническими симптомами; группы статистически значимо не различались по частоте развития обмороков или имплантации электрокардиостимулятора. Стойкое прекращение приема исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов статистически значимо чаще отмечалась в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела (у 7,4% и 6,0% больных, соответственно;  $p<0,001$ ). Кроме того, применение тика-

грелора по сравнению с приемом клопидогрела приводило к статистически значимо более выраженному повышению концентрации креатинина и мочевой кислоты в крови, хотя степень такого повышения в обеих группах была слабовыраженной.

Таким образом, результаты исследования PLATO [28] свидетельствовали о том, что у больных с ОКС как с подъемом сегмента ST, так и в его отсутствие, прием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом приводит к статистически значимому снижению смертности от осложнений сосудистых заболеваний, а также частоты развития ИМ и инсульта, не сопровождается в целом увеличением частоты развития тяжелых кровотечений, но приводит к увеличению частоты развития кровотечений, не связанных с выполнением инвазивных вмешательств.

Данные об улучшении выживаемости при использовании более интенсивного подавления функции тромбоцитов с помощью применения тикагрелора в ходе выполнения исследования PLATO в целом соответствуют данным о снижении смертности за счет подавления активности тромбоцитов с помощью приема аспирина у больных с ОКС [29, 30] и приема клопидогрела у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST [31]. Напротив, результаты других РКИ, включавших больных с ОКС, свидетельствовали об отсутствии статистически значимого снижения смертности при использовании клопидогрела [22], прасугрела [24] или ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa [32]. Улучшение выживаемости за счет приема тикагрелора могло быть обусловлено снижением риска развития осложнений, связанных с тромбозом, в отсутствие в целом увеличения риска развития тяжелых кровотечений, которое отмечалось при использовании других антитромботических препаратов у больных с ОКС [33–35].

Нельзя исключить, что преимущества применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, по крайней мере, отчасти, могли быть обусловлены более ранним началом действия тикагрелора, которое начинается уже через 30 мин после приема препарата. В настоящее время получены данные о том, что у больных с ОКС с подъемом сегмента ST подавление агрегации тромбоцитов в момент выполнения вмешательства имеет большее значение, чем предполагалось ранее. Результаты исследования INFUSE-AMI [36], выполненного с использованием факторного протокола 2x2 и включавшего 452 больных, госпитализированных в течение 4 ч после окклюзии проксимальной и средней части передней межжелудочковой артерии, которым выполняли первичное ЧКВ на фоне введения бивалирудина, свидетельствовали о том, что подавление агрегации тромбоцитов за счет внутрикоронарного введения мощного ингибитора тромбоцитарных гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов абсиксимаба эффективно для уменьшения размера ИМ, оцениваемого с помощью магнитно-резонанс-

ной томографии в процентах от общей массы миокарда левого желудочка, по сравнению с отсутствием введения абсиксимаба. В то же время выполнение аспирационной тромбэктомии из коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, по сравнению с отсутствием такого вмешательства, не влияло на размер ИМ. Результаты этого исследования могут указывать на важность подавления функции тромбоцитов в момент выполнения первичного ЧКВ у больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST.

Следует отметить, что у больных с ОКС без подъема сегмента ST высокая остаточная агрегация тромбоцитов непосредственно перед выполнением ЧКВ, несмотря на предшествующий прием нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг, по результатам части исследования ISAR-REACT-4 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-4) с оценкой функции тромбоцитов, отмечалась у 36% больных. В отсутствие дополнительного применения мощного ингибитора тромбоцитарных гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов абсиксимаба в подгруппе больных с высокой реактивностью тромбоцитов (РТ) в течение 30 дней после выполнения ЧКВ отмечалось увеличение в 4 раза частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, по сравнению с подгруппой больных с достаточной ответной реакцией на прием клопидогрела (основной показатель достигал 22% и 5%, соответственно;  $p < 0,0001$ ). В то же время на фоне применения абсиксимаба исходно высокая остаточная агрегация тромбоцитов существенно не влияла на частоту развития неблагоприятных исходов, очевидно, за счет подавления агрегации тромбоцитов, обусловленного дополнительным применением мощного антиагреганта.

Таким образом, полученные данные подтверждают мнение о том, что подавление агрегации тромбоцитов в момент выполнения ЧКВ играет существенную роль как для ограничения зоны ИМ, так и для профилактики развития тяжелых осложнений. Роль быстрого подавления агрегации тромбоцитов в момент и после выполнения ЧКВ не сводится лишь к необходимости профилактики развития тромбоза стента. Тем не менее следует отметить, что риск развития тромбоза стента достаточно высок после его имплантации больным с ОКС и недооценивается врачами, которые выполняют ЧКВ. Абсолютный риск развития тромбоза стента в исследовании PLATO в группе тикагрелора и группе клопидогрела достигал 1,3% и 1,9% соответственно. В ходе выполнения исследования TRITON TIMI 38 частота развития тромбоза стента составляла 1,1 и 2,4%, соответственно. Более того, в ходе выполнения исследования ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) [37] и исследования HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction)

[35] частота развития тромбоза стента у больных с ОКС, которым выполняли ЧКВ, могла достигать 2–3%. В то же время многие интервенционные кардиологи указывают на то, что в повседневной практике они не видят такой высокой частоты развития тромбоза стента. Следует, однако, отметить, что при анализе частоты развития тромбоза стента врачи обычно учитывают общее число развития тромбоза стента, не выделяя подгруппу больных с ОКС, у которых частота такого осложнения гораздо выше, чем у больных, которым выполняют стентирование коронарных артерий по поводу хронического течения ИБС. Действительно, в ходе выполнения исследования TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) [38] у больных с хроническим течением ИБС и высокой РТ на фоне терапии клопидогрелом после выполнения ЧКВ со стентированием коронарных артерий тромбоз стента не развивался ни у одного больного, включенного как в группу прасугрела, так и в группу клопидогрела. Результаты недавно опубликованного мета-анализа свидетельствуют о том, что частота развития тромбоза стента в течение 2 лет наблюдения при использовании стентов с покрытием эверолимузом составляет 0,5%, а при использовании стентов с другими типами лекарственного покрытия – 1,3% [39].

Таким образом, поскольку в повседневной практике интервенционный кардиолог гораздо чаще выполняет стентирование коронарных артерий у больных с хроническим течением ИБС, у врачей складывается впечатление низкой частоты развития тромбоза стента во всех случаях, хотя очевидно, что у больных с ОКС частота развития тромбоза стентов намного выше.

Как бы там ни было, такое заблуждение многих интервенционных кардиологов стало возможной причиной несколько замедленного внедрения тикагрелора в реальную клиническую практику после одобрения регуляторных органов США использования этого препарата в клинической практике лечения больных с ОКС [40].

Важно еще раз отметить, что применение более мощных антиагрегантов положительно влияет в целом на прогноз больных с ОКС, а не только на клинические исходы, связанные с тромбозом стента. Напомним, что исходя из результатов исследования PLATO, число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) для профилактики одного случая тромбоза стента достигало 167, для профилактики одного из исходов, включенных в основной показатель, ЧБНЛ составляло 53, а для случая общей смертности – 71. То есть для предотвращения одного из указанных исходов тикагрелор по сравнению с клопидогрелом следовало применять в течение года у 167, 53 и 71 больного, соответственно.

Прием новых ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> прасугрела и тикагрелора сопровождается более выра-

женным и стойким антиагрегантным действием по сравнению с применением клопидогрела [19, 20, 25, 41–46]. Вероятно, именно этим была обусловлена более высокая клиническая эффективность приема прасугрела и тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в ходе выполнения исследования TRITON–TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) и исследования PLATO, несмотря на увеличение риска развития кровотечений [5, 28].

### Результаты фармакодинамических исследований как дополнительное основание к более широкому применению тикагрелора

Результаты фармакодинамических исследований, включавших больных, перенесших ЧКВ, и больных с хроническим течением ИБС, свидетельствовали о том, что у больных с высокой РТ на фоне антиагрегантной терапии для снижения РТ применение прасугрела более эффективно, чем увеличение дозы клопидогрела в 2 раза, а у больных со стабильным течением ИБС и высокой РТ на фоне терапии антиагрегантами после применения насыщающей дозы клопидогрела 300 мг прием тикагрелора сопровождался более выраженным подавлением агрегации тромбоцитов по сравнению с применением клопидогрела [47–49]. В ходе выполнения указанных исследований отмечалась очень низкая частота высокой РТ при применении как прасугрела, так и тикагрелора. Следовательно, у больных с ОКС, которым выполняют ЧКВ, при наличии высокой РТ на фоне терапии клопидогрелом может быть обоснованным применение тикагрелора или прасугрела. Однако до последнего времени не сообщалось о результатах исследований, в ходе которых проводилось прямое сравнение фармакодинамических эффектов приема этих двух препаратов.

Лишь недавно были опубликованы результаты проспективного одноцентрового простого слепого рандомизированного перекрестного исследования с 15-дневной продолжительностью каждого периода лечения, в ходе которого непосредственно сравнивали фармакодинамические эффекты тикагрелора и прасугрела у больных с ОКС и высокой РТ, несмотря на прием клопидогрела [50].

Больные, у которых через 24 ч после ЧКВ отмечалась высокая РТ, несмотря на прием клопидогрела, в соотношении 1:1 распределялись в группу начального приема тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки или группу начального приема прасугрела по 10 мг 1 раз в сутки до 15-го дня после рандомизации. На  $15 \pm 2$  день выполнялось измерение РТ и оценка безопасности терапии; при этом брали кровь для анализа через 2–4 ч после приема последней дозы исследуемого препарата. Затем

больных в отсутствие фазы вымывания сразу переводили на прием другого исследуемого антиагреганта, который они продолжали принимать еще в течение 15 дней. Степень соблюдения предписанного режима терапии оценивали с помощью интервьюирования и подсчета числа таблеток. На  $30 \pm 2$  день больных обследовали клинически, а также выполняли такие же лабораторные анализы, как и при посещении исследовательского центра через 15 дней после рандомизации. Эффективность применения тикагрелора и прасугрела оценивали с использованием основного показателя РТ, измеряемого в единицах реактивности тромбоцитов (ЕРТ) по данным оценки в конце каждого из 2 периодов лечения.

Основной показатель РТ был статистически значимо ниже для приема тикагрелора (32,9 ЕРТ при 95% ДИ от 18,7 до 47,2 ЕРТ) по сравнению с прасугрелом (101,3 ЕРТ при 95% ДИ от 86,8 до 115,7 ЕРТ); различие между эффектами приема тикагрелора и прасугрела по средним величинам, определявшимися методом наименьших квадратов, достигало  $-68,3$  ЕРТ (при 95% ДИ от  $-88,6$  до  $-48,1$  ЕРТ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных с ОКС и высокой РТ через 24 ч после выполнения ЧКВ, несмотря на прием клопидогрела, применение тикагрелора приводит к статистически значимо более выраженному подавлению функции тромбоцитов по сравнению с приемом прасугрела.

### Заключение

В доказательной кардиологии последних лет события, принципиально изменяющие тактику ведения больных с определенным заболеванием, происходят не так часто. Получение в ходе выполнения крупных РКИ данных о возможности использования альтернативных клопидогрелу антиагрегантных препаратов у больных с ОКС, в частности тикагрелора, стало одним из важных событий доказательной кардиологии. Такие данные должны существенно повлиять на тактику лечения широкого круга больных с ОКС. Использование тикагрелора во многом решает проблемы вариабельности действия клопидогрела у больных с ОКС, а также проблему высокой РТ, несмотря на прием клопидогрела, которая отмечается более чем у 30% больных с ОКС. Однако одним из важных оснований для более частого применения тикагрелора у больных с ОКС, по-видимому, следует считать данные о снижении смертности больных с ОКС на фоне приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, поскольку такой показатель считается истинным отражением соотношения риска и пользы применяемого вмешательства.

Конфликт интересов: авторы не сообщили о конфликте интересов по данной статье.

## Литература

- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2007;116 (suppl): e148–e304.
- Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588–636.
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
- Armstrong P.W., Granger C.B., Adams P.X., et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43–51.
- Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:723–731.
- Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., et al. Mechanisms of disease - the pathogenesis of coronary-artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:310–318.
- Lange R.A., Hillis L.D. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:277–280.
- Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Central role of the P2Y<sub>12</sub> receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:340–345.
- Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 277–300.
- Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G., on behalf of American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133 Suppl 6:1995–2335.
- Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205–2241.
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
- Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426–579.
- Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. San Diego, Calif: Academic Press; 2006:1127–1144.
- Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–231.
- Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1266–1274.
- Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S., et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2012;126. Available at: [circ.ahajournals.org](http://circ.ahajournals.org). Date of access: 20/08/2012.
- Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J., et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166–1173.
- Wallentin L., Varenhorst C., James S., et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y<sub>12</sub> receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21–30.
- Fox K.A., Mehta S.R., Peters R., et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., 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. [Errata, *N Engl J Med* 2001;345:1506, 1716.]
- Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L., et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30:426–435.
- Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
- Storey R.F., Husted S., Harrington R.A., et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852–1856.
- Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S., et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y<sub>12</sub> antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–1047.
- Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A., et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349–360.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
- Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S., et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5–1010.
- Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J., et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–198.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Effects of fondaparinux, on mortality and reinfarction in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
- Stone G.W., Witzencbichler B., Guagliumi G., et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.
- Stone G.W., Maehara A., Witzencbichler B., et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817–1826.
- Aoki J., Lansky A.J., Mehran R., et al. Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation*. 2009;119:687–698.
- Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. 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. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159–6421.
- Palmerini T., Kirtane A.J., Serruys P.W., et al. Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:357–364.
- Cohen D.J. Why the adoption of new antiplatelet therapy is so low. *CRT* 2012; February 5, 2012; Washington, DC.
- Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L., et al., for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance- dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.
- Montalescot G., Sideris G., Cohen R., et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 2010;103:213–223.
- Angiolillo D.J., Saucedo J.F., Deraad R., et al. SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (Switching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1017–1023.
- Alexopoulos D. Prasugrel resistance: fact or fiction. *Platelets* 2012;23:83–90.
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
- Storey R.F., Angiolillo D.J., Patil S.B., et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456–1462.
- Alexopoulos D., Dimitropoulos G., Davlouros P., et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post stenting more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19\*2 genotyping. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:403–410.
- Alexopoulos D., Xanthopoulos I., Davlouros P., et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity in chronic coronary artery disease patients more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel. *Am Heart J* 2011;162:733–739.
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121:1188–1199.
- Alexopoulos D., Galati A., Xanthopoulos I., et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 2012;17;60:193–199.

Поступила: 10.08.2012

Принята в печать: 14.08.2012