

РОЛЬ КЛОПИДОГРЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЕ МОЩНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ P2Y₁₂

С.Р. Гиляревский, А.Г. Ларин, П.Ю. Лопотовский, И.М. Кузьмина, О.В. Батурина
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Контакты: Сергей Руджеревич Гиляревский sgilarevsky@rambler.ru

В статье обсуждается роль блокатора рецепторов P2Y₁₂ клопидогрела после внедрения в клиническую практику новых, более мощных и стабильно действующих препаратов, относящихся к этому классу антиагрегантов. Рассматриваются преимущества и недостатки применения каждого из применяемых в настоящее время антиагрегантов, блокирующих рецепторы P2Y₁₂. На основании выполненного анализа делается вывод о том, что несмотря на появление новых антиагрегантов клопидогрел, по-видимому, будет достаточно долго широко применяться в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и/или перенесших коронарное стентирование. Это связано в первую очередь с наличием большой доказательной базы и подтверждением безопасности длительной терапии клопидогрелом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, клопидогрел, антитромботические средства

THE ROLE OF CLOPIDOGREL IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER THE EMERGENCE OF MORE POWERFUL INHIBITORS OF P2Y₁₂ RECEPTOR

S.R. Gilyarevsky, A.G. Larin, P.Y. Lopotovsky, I.M. Kuzmina, O.V. Baturina
Emergency Care Scientific-Research Institute named N.V. Sklifosovsky, Moscow

The role of P2Y₁₂ receptor blocker clopidogrel after the introduction into clinical practice of new, more powerful and stable operating drugs belonging to this class of antiplatelet agents is discussed. The advantages and disadvantages of each of the currently used antiplatelet drugs that block the receptor P2Y₁₂ are reviewed. On the basis of the analysis concludes that, despite the emergence of new antiplatelet agents clopidogrel, appears to be widely used for a long time in the treatment of patients with acute coronary syndrome and / or after coronary stenting. This is primarily due to the presence of large evidence base, and confirmation of safety of long-term therapy clopidogrel.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, clopidogrel, antithrombotic agents

Роль блокаторов рецепторов P2Y₁₂ в лечении пациентов с острым коронарным синдромом

Тромбоциты играют важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Наиболее тяжелые последствия недостаточно высокой эффективности применения антиагрегантов можно предполагать у больных с ОКС, и особенно в ранние сроки после выполнения первичных чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧВКА), поскольку активация тромбоцитов и повышенная агрегация играют важную роль в патогенезе ОКС [2]. Аденозиндифосфат — основной вторичный агонист, выделяющийся из плотных гранул тромбоцитов после активации первичными агонистами. Взаимодействие аденозиндифосфата с рецептором P2Y₁₂ играет главную роль в устойчивой активации тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, которая приводит к образованию стабильных тромбов, со-

держащих большое количество тромбоцитов, в месте повреждения сосудистой стенки [3]. Следовательно, прием ингибиторов P2Y₁₂ остается основным компонентом антиагрегантной терапии при лечении больных с ОКС и при выполнении ЧВКА [4].

Результаты нескольких крупных рандомизированных клинических испытаний свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений у широкого круга больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) при добавлении клопидогрела к аспирину [5, 6]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями считается обоснованным длительное (в течение не менее 12 мес) применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом [7–9]. Были получены данные о статистически значимом увеличении риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти после прекращения сочетанного приема

аспирина и клопидогрела в ранние сроки после выписки из стационара больных, перенесших ОКС [10].

Межиндивидуальная вариабельность ответной реакции на применение клопидогрела представляется клинически важной проблемой. Имеются данные о том, что при недостаточной ответной реакции на лечение у больных не достигается желаемого снижения риска развития тяжелых осложнений заболеваний сердца [11]. Результаты нескольких исследований свидетельствовали о том, что примерно у 30 % больных, принимающих клопидогрел, не отмечается подавления зависимой от рецепторов P2Y₁₂ функции тромбоцитов. Такие случаи обозначаются как устойчивость к действию клопидогрела, которая в большинстве случаев связана с нулевыми мутациями генов цитохрома P450 (CYP) [12, 13], способных усиливать нежелательное взаимодействие с часто применяемыми лекарственными средствами.

Для решения проблемы устойчивости к действию клопидогрела предлагали подбирать режим терапии с учетом результатов тестов для оценки функции тромбоцитов. Однако такой подход не только не удовлетворяет одному из главных требований, предъявляемых к идеальному антитромботическому препарату (см. ниже), но и не может быть рекомендован для использования в повседневной клинической практике, поскольку до настоящего времени не установлен оптимальный лабораторный метод для оценки функции тромбоцитов. Кроме того, не совсем удовлетворительными оказались результаты предварительных исследований по оценке эффективности применения клопидогрела с учетом лабораторных данных [14, 15]. В связи с этим очевидна необходимость в создании новых антагонистов P2Y₁₂, которые обеспечивают прогнозируемое и достаточное подавление функции тромбоцитов у всех больных.

Предпосылки к созданию новых антиагрегантов: преимущества и ограничения применения тиенопиридиновых производных 1-го и 2-го поколения

Тиклопидин и клопидогрел представляют собой пролекарства, которые при участии цитохрома P450 печени превращаются в активные метаболиты, ковалентно связывающиеся с аденозиновыми рецепторами тромбоцитов P2Y₁₂ за счет образования дисульфидных связей с цистеиновыми группами. При этом развивается необратимое подавление рецептора [16]. Из-за токсических эффектов тиклопидина (нейтропения, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура) [16] 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 (см. ниже). Основные не-

достатки клопидогрела: отсроченное антиагрегантное действие, которое обусловлено необходимостью метаболизма пролекарства (максимальное плато подавления рецепторов отмечается на 4–5-й день ежедневного приема клопидогрела по 75 мг [16]); существенная межиндивидуальная вариабельность метаболизма пролекарства; вероятность затруднения необратимого подавления рецепторов в связи с выполнением коронарного шунтирования (КШ), поскольку прием препарата в течение 4–5 дней до операции сопровождается увеличением риска кровопотери, повторной операции по поводу кровотечения, повышением необходимости в переливании крови и увеличением длительности пребывания в отделении интенсивной терапии, а также в целом пребывания в стационаре [16]. Если начало действия клопидогрела может быть уменьшено до 3–5 ч при приеме насыщающей дозы от 300 до 600 мг, то преодолеть два других ограничения гораздо труднее.

Характеристики идеального антитромботического препарата [17]

- Предсказуемые фармакодинамические эффекты, которые обуславливают отсутствие необходимости в наблюдении за терапией с использованием лабораторных показателей.
- Быстрое начало действия.
- Быстрое прекращение действия и/или наличие доступных антидотов (с учетом использования в большинстве случаев препаратов, действие которых исчезает после прекращения применения быстрее по сравнению с длительно действующими препаратами; однако теоретически применение последних может обеспечивать более высокую степень соблюдения предписанного режима терапии).
- Отсутствие лекарственного взаимодействия с наиболее часто применяемой сопутствующей терапией.
- Мощное антитромботическое действие.
- Низкий риск.
- Низкая стоимость.
- Простота применения.

Характеристики и эффективность применения новых блокаторов рецепторов P2Y₁₂ прасугрела и тикагрелора

Применение нового тиенопиридинового антиагреганта прасугрела характеризуется быстрее развивающимся и более устойчивым подавлением агрегации тромбоцитов по сравнению с приемом клопидогрела. Особая химическая структура обуславливает меньшую зависимость превращения в активные метаболиты от ферментов CYP по сравнению с клопидогрелом [18].

Выделяют следующие отличия эффектов прасугрела от таковых клопидогрела, которые обусловлены различиями метаболизма:

– более быстрое появление активных метаболитов в крови – в течение 15 мин после приема препарата, концентрация которого достигает максимума примерно через 30 мин;

– более высокая средняя площадь под кривой «концентрация–время» для активного метаболита прасугрела по сравнению с активным метаболитом клопидогрела при использовании препаратов в дозе 60 и 600 мг соответственно;

– быстрее развивающееся и более выраженное среднее подавление функции тромбоцитов, зависящее от рецепторов P2Y₁₂, после приема прасугрела в насыщающей дозе 60 мг и поддерживающей дозе 10 мг по сравнению с приемом насыщающей дозы клопидогрела 300 или 600 мг и поддерживающей дозы 75 или 150 мг;

– отсутствие влияния генотипа CYP на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики прасугрела;

– ниже межиндивидуальная вариабельность подавления ответной реакции тромбоцитов, зависящая от рецепторов P2Y₁₂, а также низкая распространенность устойчивости к действию прасугрела.

Указанные преимущества фармакокинетических и фармакодинамических характеристик прасугрела по сравнению с клопидогрелом обуславливают его более высокую клиническую эффективность, установленную в ходе выполнения международного рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы TRITON TIMI 38, которое включало 13 608 больных с ОКС и высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов, требующих выполнения ЧВКА [19]. После рандомизации больным согласно протоколу двойного слепого двойного плацебоконтролируемого исследования назначали как можно раньше насыщающую дозу прасугрела 60 мг или клопидогрела 300 мг, после чего в течение 6–15 мес продолжали давать поддерживающие дозы препарата (прасугрел по 10 мг/сут или клопидогрел по 75 мг/сут).

Применение прасугрела по сравнению с клопидогрелом сопровождалось статистически значимым снижением частоты развития ишемических осложнений (отношение риска – ОР – 0,81; 95 % доверительный интервал – ДИ – 0,73–0,90; $p < 0,001$), но более высокой частотой развития тяжелых и смертельных кровотечений (ОР 1,32; 95 % ДИ 1,03–1,68; $p = 0,03$). Несмотря на определенные недостатки исследования [20], более высокая эффективность и меньшая безопасность применения прасугрела по сравнению с клопидогрелом не вызывают сомнений. Результаты вторичного анализа свидетельствовали о том, что в целом меньшая клиническая эффективность или более выраженные отрицательные эффекты применения прасугрела отмечались в подгруппах больных с ранее перенесенными инсультами, пациентов в возрасте ≥ 75 лет и с массой тела < 60 кг.

Применение тикагрелора – обратимого блокатора рецепторов аденозиндифосфата P2Y₁₂ с прямым механизмом действия – приводит к более быстрому выраженному и стойкому подавлению активности P2Y₁₂ по сравнению с приемом клопидогрела [21, 22]. 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 зависящее от дозы увеличение частоты развития одышки и эпизодов асистолии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ при использовании тикагрелора обусловило выбор для дальнейших исследований дозы 90 мг 2 раза в сутки [23].

В ходе выполнения международного рандомизированного двойного слепого двойного плацебоконтролируемого исследования PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [24] проверяли гипотезу, согласно которой применение тикагрелора эффективнее клопидогрела в профилактике осложнений сосудистых заболеваний у широкого круга пациентов с ОКС. Продолжительность наблюдения за больными достигала 12 мес.

В исследование были включены 18 624 пациента, госпитализированных в течение 24 ч после развития симптомов ОКС, как с подъемом сегмента ST, так и без подъема. Для включения в исследование больных с ОКС без подъема сегмента ST требовалось наличие хотя бы 2 из 3 факторов: 1) изменения сегмента ST, выявленные при электрокардиографии (ЭКГ), свидетельствующие об ишемии миокарда; 2) положительные результаты теста определения биомаркера, подтверждающие развитие некроза миокарда; 3) наличие хотя бы 1 из таких факторов риска, как возраст > 60 лет, указание в анамнезе на перенесенный ИМ или выполненное КШ, наличие ИБС со стенозированием просвета не менее 2 коронарных артерий на 50 % и более, ранее перенесенный инсульт или переходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК), стеноз сонной артерии не менее чем на 50 % или выполненная реваскуляризация головного мозга, сахарный диабет, заболевание периферических артерий, хроническое нарушение функции почек, диагностированное при снижении клиренса креатинина < 60 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела.

Для включения в исследование больных с ОКС с подъемом сегмента ST требовалось наличие хотя бы 2 из следующих факторов: 1) стойкий подъем сегмента ST не менее чем на 0,1 мВ в 2 соседних отведениях и более при ЭКГ или развитие блокады левой ножки пучка Гиса; 2) предполагаемое выполнение первичного ЧВКА. Основные критерии исключения: любое противопоказание к применению клопидогрела, фибринолитическая терапия в течение предшествующих

24 ч, необходимость в приеме антикоагулянтов, повышенный риск развития брадикардии и сопутствующая терапия сильными ингибиторами или индукторами цитохрома СYP 3A.

В ходе исследования с использованием двойного слепого плацебоконтролируемого метода пациенты были распределены в группы приема тикагрелора ($n = 9333$) или клопидогрела ($n = 9291$). В 1-й группе применяли тикагрелор в насыщающей дозе 180 мг 2 раза в сутки с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки. В группе клопидогрела пациентам, которые не принимали насыщающую дозу и у которых клопидогрел не применялся в течение не менее 5 дней до рандомизации, назначали насыщающую дозу 300 мг с последующим приемом препарата по 75 мг/сут. В остальных случаях в группе клопидогрела продолжали применение поддерживающей дозы 75 мг/сут.

Больным, которым ЧВКА выполняли после рандомизации, с использованием слепого метода назначали дополнительную дозу исследуемого препарата при выполнении ЧВКА: клопидогрел по 300 мг (по усмотрению исследователя) или тикагрелор по 90 мг в случае выполнения ЧВКА более чем через 24 ч после рандомизации. Если предполагалось выполнение КШ, рекомендовали прекращение приема исследуемых препаратов – в группе клопидогрела на 5 дней, в группе тикагрелора на 24–72 ч.

Все больные принимали ацетилсалициловую кислоту по 75–100 мг/сут, за исключением случаев его непереносимости.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития (времени до развития) такого первого неблагоприятного клинического исхода, как смерть от осложнений сосудистых заболеваний, развитие ИМ или инсульта, в группе тикагрелора и группе плацебо в течение 12 мес развились у 9,8 и 11,7 % больных соответственно (ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,92; $p < 0,001$). Различия между группами в эффективности применяемой терапии отмечалось уже в течение первых 30 дней лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения.

Результаты анализа дополнительного показателя свидетельствовали о статистически значимом снижении комбинированного показателя общей смертности, частоты развития ИМ или инсульта с 12,3 до 10,2 % ($p < 0,001$), комбинированного показателя смертности от осложнений сосудистых заболеваний, частоты развития ИМ, инсульта, повторного развития тяжелой ишемии миокарда, повторного развития любой ишемии миокарда, ПНМК или других осложнений, связанных с тромбозом артерий, с 16,7 до 14,6 % соответственно ($p < 0,001$), частоты развития ИМ с 6,9 до 5,8 % ($p = 0,005$) и смертности от осложнений сосудистых заболеваний с 5,1 до 4,0 % ($p = 0,001$) при использовании тикагрелора по сравнению с клопидогрелом.

О преимуществе тикагрелора перед клопидогрелом также свидетельствовало снижение общей смертности с 5,9 до 4,5 % ($p < 0,001$). Частота развития инсульта статистически значимо не различалась между группами, однако в группе тикагрелора отмечалась тенденция к увеличению частоты развития геморрагических инсультов в сравнении с группой клопидогрела: 0,2 и 0,1 % соответственно (номинальное значение $p = 0,10$).

Результаты анализа частоты развития клинических исходов, включенных в основной показатель, в подгруппе больных, у которых предполагалось выполнение инвазивного вмешательства, также свидетельствовали о статистически значимой большей эффективности применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (частота таких исходов достигала 8,9 и 10,6 % соответственно; $p = 0,003$). У пациентов, которым в ходе выполнения исследования был имплантирован стент, частота развития тромбоза стента была ниже при использовании тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (1,3 и 1,9 % соответственно; $p = 0,009$).

Прием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом сопровождался увеличением частоты развития одышки [23]. Продолжительность периода усиления одышки была менее 1 нед. В группе тикагрелора 0,9 % больных полностью прекратили прием исследуемого препарата из-за развития одышки.

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ свидетельствовали о более высокой частоте развития эпизодов асистолии в течение первой недели терапии в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела [23], но через 30 дней после начала терапии частота регистрации таких эпизодов стала ниже и они редко сопровождалась клиническими проявлениями. Между группами не было отмечено статистически значимых различий в частоте развития клинических проявлений брадиаритмий.

Существует мнение, согласно которому прием тикагрелора может быть показан особенно пациентам с ОКС, у которых отсутствуют данные об анатомических особенностях поражения коронарных артерий, что делает вполне вероятным необходимость выполнения КШ. В то же время, если больные, которым требуется выполнение планового КШ, уже принимают клопидогрел или прасугрел, вполне обоснованным можно считать их перевод на прием тикагрелора за 5–7 дней до вмешательства. Такое предпочтительное назначение тикагрелора пациентам, ожидающим хирургические вмешательства, определяется обратимым подавлением функции тромбоцитов при его использовании.

Следует, однако, отметить, что применения как тикагрелора, так и прасугрела необходимо избегать у больных с инсультом или ПНМК в анамнезе, а также у пациентов с повышенным риском развития

кровотечения. Кроме того, вероятно, следует воздерживаться от использования тикагрелора у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, гиперурикемией, почечной недостаточностью, брадиаритмиями при отсутствии профилактической имплантации электрокардиостимулятора, а также с наличием в анамнезе обмороков или при необходимости продолжения терапии антиагрегантами в течение более 1 года.

Во всех остальных случаях у больных с ОКС применение тикагрелора или прасугрела может быть предпочтительным. Такое мнение нашло отражение в последнем варианте клинических рекомендаций по лечению больных с ОКС без подъема сегмента *ST* [25].

Тем не менее, по мнению экспертов, клопидогрел остается «рабочей лошадью» интервенционной кардиологии [26]. Очевидно, что по разным причинам клопидогрел будет по-прежнему широко использоваться в лечении больных с ОКС, особенно в более отдаленные сроки после развития последнего. Это может быть связано с тем, что безопасность приема клопидогрела при длительной терапии изучена лучше, чем таковая при использовании тикагрелора и прасугрела, а также с тем, что имеется возможность снижения стоимости терапии за счет использования менее дорогостоящих генериков клопидогрела. В любом случае, какой бы блокатор рецепторов P2Y₁₂ ни применялся, следует строго придерживаться предписанного режима терапии. Отрицательные последствия несоблюдения предписанного режима терапии пока изучены только в отношении клопидогрела.

Причины преждевременного прекращения приема клопидогрела

Преждевременное прекращение приема клопидогрела может быть обусловлено несколькими причинами. В ходе анализа данных пациентов, включенных в регистр PREMIER (Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery) [27], были выявлены такие факторы преждевременного прекращения приема тиенопиридиновых антиагрегантов, как пожилой возраст, отсутствие законченного среднего образования, несостояние в браке, неполучение соответствующих инструкций при выписке из стационара, неучастие в программе реабилитации для кардиологических больных, ранее диагностированные сердечно-сосудистые заболевания или анемия, отказ от медицинской помощи из-за невозможности оплачивать ее.

Следует напомнить, что двухкомпонентная антиагрегантная терапия сопровождается увеличением риска развития кровотечений. Прием клопидогрела может сопровождаться менее высоким риском развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта по сравнению с приемом аспирина [28]. Однако при достаточно длительном (до 28 дней) сочетанном применении клопидогрела и аспирина в ходе выполне-

ния рандомизированных исследований отмечалось абсолютное увеличение на 0,4–1,0 % риска развития тяжелых кровотечений по сравнению с изолированным приемом аспирина [28].

Стоимость препарата (примерно 4 доллара США в день) также указывалась как одна из причин прекращения приема препарата [29]. Доступность эффективных и менее дорогих генериков клопидогрела должна способствовать преодолению такого ограничения в соблюдении предписанного режима терапии. Однако для того чтобы такая терапия была эффективной и безопасной, необходимо выполнение определенных условий.

Условия эффективного безопасного использования генериков клопидогрела

Более широкое использование аналогов оригинальных препаратов считается одним из эффективных подходов к снижению затрат на лечение [30]. Исходная цена генериков обычно меньше, чем оригинальных препаратов, и цены на такие препараты растут медленнее по сравнению с оригинальными [31].

Генерики химически эквивалентны оригинальным препаратам по активному компоненту препарата, но могут различаться по таким характеристикам, как цвет или размер таблеток, инертное связывающее вещество и наполнители, а также особенностями технологического процесса изготовления [32]. В соответствии с существующими правилами для подтверждения безопасности и эффективности применения генериков достаточно подтверждения их биоэквивалентности [33]. Впервые такой порядок одобрения применения генериков был закреплен в 1984 г. в США законом Hatch-Waxman Act [34]. Биоэквивалентность может быть установлена на основании оценки максимальной концентрации препарата в крови, времени достижения максимальной концентрации, а также по площади под кривой, отражающей изменение концентрации в крови в зависимости от времени.

Тем не менее врачи нередко выражают сомнения в том, что биоэквивалентность генериков и оригинальных препаратов обеспечивает эквивалентность терапевтического эффекта, т.е. влияния их применения на определенные физиологические показатели, например частоту сердечных сокращений, уровень артериального давления, клинически значимые лабораторные показатели и частоту развития некоторых неблагоприятных исходов [35–37]. Высказывается также мнение о том, что применение генериков может быть менее эффективно и безопасно по сравнению с оригинальными препаратами [38].

В то же время результаты метаанализа небольших рандомизированных клинических испытаний, в ходе которых сравнивали влияние оригинальных препара-

тов и их генериков на косвенные показатели, в целом не подтвердили гипотезу о различиях в эффективности первых и вторых [39]. В частности, в ходе выполнения двух исследований не было отмечено статистически значимых различий в эффективности приема оригинального клопидогрела и его генерического аналога [40, 41].

В настоящее время длительное применение двойной антиагрегантной показано довольно широкому кругу больных (острый коронарный синдром, как с подъемом сегмента ST, так и в его отсутствие; коронарное стентирование с имплантацией стентов с лекарственным покрытием) [42, 43]. Применение менее дорогостоящих дженериков клопидогрела представляется одним из возможных подходов к увеличению степени соблюдения предписанного режима терапии. В настоящее время в России имеется несколько непатентованных аналогов клопидогрела, в частности препарат Плагрил, который достаточно широко при-

меняется в экономически развитых странах мира, в том числе США и Европейском союзе.

Заключение

В настоящее время подтверждение терапевтической эквивалентности препаратов в течение первых суток после развития ОКС становится менее актуальным, поскольку, согласно клиническим рекомендациям, применение более современных блокаторов рецепторов P2Y₁₂ тикагрелора и прасугрела в ранние сроки после развития ОКС предпочтительнее из-за возможности более быстрого и стабильного подавления активации тромбоцитов. Что касается длительной терапии, в ближайшие годы использование клопидогрела в составе двухкомпонентной антиагрегантной терапии останется «золотым стандартом». В связи с этим сохранится потребность в использовании генериков клопидогрела с доказанной эффективностью.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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;326:310–8.
2. Lange R.A., Hillis L.D. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:277–80.
3. Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:340–5.
4. Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006;46:277–300.
5. 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 6:199–233.
6. 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;54:2205–41.
7. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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;29:2909–45.
8. Authors/Task Force Members, 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 Aug 26 [Epub ahead of print].
9. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. 2011 Writing Group Members; ACCF/AHA Task Force Members. 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.
10. Ho P.M., Tsai T.T., Maddox T.M., et al. Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: implications for transitions of care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:261–6.
11. 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;154:221–31.
12. Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J., et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429–36.
13. Hulot J.S., Bura A., Villard E., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244–7.
14. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S., et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1404–11.
15. 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;103:5–10.
16. Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In: Platelets. Michelson A.D., ed. San Diego, Calif: Elsevier Academic Press, 2006; p. 1127–44.
17. Cattaneo M. New P2Y₁₂ inhibitors. *Circulation* 2010;121:171–9.
18. Farid N.A., Payne C.D., Small D.S., et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin*

- Pharmacol Ther 2007;81:735–41.
19. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al., for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
20. Serebruany V., Shalito I., Kopyleva O. Prasugrel development: claims and achievements. *Thromb Haemost* 2009;101:14–22.
21. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A., et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852–6.
22. Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S., et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–47.
23. 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;50:1844–51 [Erratum, *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2196].
24. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
25. 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 Aug 26 [Epub ahead of print].
26. Crouch M.A., Colucci V.J., Howard P.A., Spinler S.A. P2Y12 Receptor Inhibitors: Integrating Ticagrelor into the Management of Acute Coronary Syndrome *Ann Pharmacother* September 2011;45:1151–6.
27. Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C., et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803–9.
28. Eikelboom J.W., Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J* 2006;8[Suppl]:G38–45.
29. Mixed thoughts on how generic clopidogrel might impact patients, providers. *HeartWire*; August 11, 2006. Available from: <http://www.theheart.org/article/729929.do>.
30. Haas J.S., Phillips K.A., Gerstenberger E.P., Seger A.C. Potential Savings from Substituting Generic Drugs for Brand-Name Drugs: Medical Expenditure Panel Survey, 1997–2000. *Ann Intern Med* 2005; 142:891–7.
31. Prescription Drug Trends—A Chartbook Update. Menlo Park, CA: Henry J. Kaiser Family Foundation, 2001.
32. Strom B.L. Generic drug substitution revisited. *N Engl J Med* 1987;316(23): 1456–62.
33. Nightingale S.L. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1998;279:645.
34. 21 CFR (Code of Federal Regulations – Title 21: Food and Drugs). §320.1, 2000.
35. Shrank W., Cox E., Fischer M.A., et al. Patient perceptions of generic medications. *Health Aff* 2009;28:546–56.
36. Banahan B.F., Bonnarens J.K., Bentley J.P. Generic substitution of NTI drugs. *Formulary* 1998;33:1082–96.
37. Gaither C., Kirking D., Ascione F., Welage L. Consumers' views on generic medications. *J Am Pharm Assoc* 2001;41:729–36.
38. Saul S., Berenson A. Maker of Lipitor digs in to fight generic rival. *New York Times* Nov 3, 2007:A1.
39. Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L., et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514–26.
40. Ashraf T., Ahmed M., Talpur M.S., et al. Competency profile of locally manufactured clopidogrel Lowplat and foreign manufactured clopidogrel Plavix in patients of suspected ischemic heart disease. *J Pak Med Assoc* 2005;55:443–8.
41. Rao T.R., Usha P.R., Naidu M.U., et al. Bioequivalence and tolerability study of two brands of clopidogrel tablets, using inhibition of platelet aggregation and pharmacodynamic measures. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003;64:685–96.
42. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.

ВСТУПЛЕНИЕ / PREFACE



Уважаемые коллеги!



Всего год назад во Всероссийском научном обществе кардиологов (ВНОК) была создана Рабочая группа молодых кардиологов. Наша Рабочая группа уже стала платформой, объединяющей научные и образовательные усилия молодых специалистов кардиологов и терапевтов, а также способом интеграции в общество молодых кардиологов Европы.

Одно из мероприятий Рабочей группы молодых кардиологов ВНОК – конкурс клинических случаев с 2 уровнями поощрения победителей.

Для 10 победителей конкурса предусмотрены публикация клинического случая в журнале «Клиницист» и оплата всех расходов, связанных с посещением Национального конгресса кардиологов, который состоится 11–13 октября 2011 г. Три наиболее интересных случая будут доложены на специальной научно-практической сессии молодых кардиологов, которая пройдет 11 октября 2011 г., в формате обсуждения с экспертами.

Конкурс научных работ молодых ученых проводится в рамках конгресса уже много лет и зарекомендовал себя как стартовая площадка, способствующая развитию научной карьеры. Однако ранее у молодых специалистов, занимающихся кардиологией, не было возможности представить свой клинический опыт для обсуждения с коллегами и ведущими экспертами в рамках отдельного заседания.

Далее в номерах журнала вы найдете 8 клинических случаев, отобранных для публикации независимыми экспертами. Эти случаи охватывают различные области кардиологии, в них есть и клинический поиск, и нестандартность мышления молодых специалистов, и интрига. Надеемся, что ознакомление с представленными клиническими случаями будет полезным для вас.

Благодарим компанию КРКА за поддержку в проведении конкурса.

Надеемся, что этот конкурс станет доброй традицией Рабочей группы молодых кардиологов ВНОК и Национального конгресса кардиологов.

Мы также благодарны журналу «Клиницист» за публикацию клинических случаев молодых специалистов и постоянную информационную поддержку нашей Рабочей группы

Председатель Рабочей группы молодых кардиологов ВНОК
А.В. Концевая