

лечению больных с ОКС. Решение этой задачи носит комплексный характер, объединяющий усилия как органов здравоохранения, так и медицинских работников и пациентов, и в конечном итоге обеспечивает снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории больных.

Литература

1. Hamm CW, Bassand JP, 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.
2. Steg PG, James SK, Atar D et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
3. 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/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* 2013; 127: e663–e828; doi: 10.1161/CIR.0b013e31828478ac
4. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: 1–89; doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR 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.
6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
7. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–43.
8. Patti G, Bărcăi G, Orlic D et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1592–9.
9. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010; 160: 1035–41.
10. Helft G, Le Feuvre C, Georges J-L et al. Efficacy and safety of 12 versus 48 months of dual antiplatelet therapy after implantation of a drug-eluting stent: the OPTIMAL DUAL antiplatelet therapy (OPTIDUAL) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 56–72.
11. Ho PM, Peterson ED, Wang L et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299: 532–9.
12. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–7.
13. Эрлих АД, от имени всех участников регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2. Изменения частоты использования двойной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012; 21 (4): 1–5.
14. Melloni C, Alexander KP, Ou FS. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104: 175–81.
15. Spertus JA, 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 (24): 2803–9.
16. Kherada N, Sartori S, Vadde R et al. Predictors of Dual Antiplatelet Therapy Non-Adherence after PCI: One-Year Insights from the PARIS Registry. *JACC* 2013; 61 (10): E1597.
17. Baber U, Colombo A, Weisz G et al. Association of Stent Thrombosis and Patterns of Non-adherence to Anti-platelet Regimens in Stented Patients: Six Month Results of the PARIS Registry. *JACC* 2012; 59: E269.
18. Faxon D, Brown M. Antiplatelet therapy for postdischarge medical management of acute coronary syndrome. *Am J Med* 2008; 121: 171–8.
19. Bagnall AJ, Yan AT, Yan RT et al. Canadian Acute Coronary Syndromes Registry II Investigators. Optimal medical therapy for non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: exploring why physicians do not prescribe evidence-based treatment and why patients discontinue medications after discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 530–7.
20. Rinfret S, Rodés-Cabau J, Bagur R et al. For the EASY-IMPACT Investigators. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013; doi: 10.1136/heartjnl-2012-303004
21. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm and Biomed Analysis* 2004; 34: 341–8.

Тикагрелор при остром коронарном синдроме: повышение эффективности и безопасности лечения

П.С. Ларута

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС) остается приоритетным направлением современной кардиологии. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении и профилактике, ОКС продолжает сегодня ассоциироваться с высоким уровнем инвалидизации и смертности. Смертность от сердечно-сосудистых причин сохраняет свои позиции как ведущей среди других причин смерти в индустриально развитых странах и, как ожидается, к 2020 г. станет основной причиной смерти и в большинстве развивающихся стран [1]. В США этот показатель составляет 58% всех случаев смерти, что в аб-

солютных цифрах означает более 2,5 млн человек в год [2].

В патогенезе развития ОКС ведущая роль принадлежит активации тромбоцитов. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей в себя ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов (как правило, клопидогрел), признано обязательным у больных с ОКС как в случаях проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧККВ), так и при консервативной тактике лечения. Вместе с тем у значительного числа больных, несмотря на регулярный прием данной комбинации антитромбоцитарных

препаратов, отмечается отсутствие ожидаемого эффекта по предотвращению развития тромботических осложнений. Кроме того, назначение двойной анти-тромбоцитарной терапии сопряжено с риском геморрагических осложнений. Поиск новых антитромбоцитарных препаратов, способных оптимизировать терапию больных с ОКС путем повышения ее эффективности и безопасности, остается важнейшей задачей современной кардиологии.

Как известно, процесс активации тромбоцитов и их последующей агрегации осуществляется под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A_2 и аденозиндифосфат (АДФ). АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы и образования тромбоксана A_2 . Реализация эффектов АДФ осуществляется через $P2Y_{12}$ -рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой антитромбоцитарных препаратов. К необратимым ингибиторам $P2Y_{12}$ -рецепторов относятся тиклопидины (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), а к обратимым – тикагрелор и кангрелор.

Клопидогрел – наиболее известный на сегодняшний день представитель группы тиаенопиридинов [3]. Он, как тиклопидин и прасугрел, относится к пролекарствам. Препарат имеет сложный метаболизм. Абсорбция клопидогрела в кишечнике контролируется особым белком (Р-гликопротеином), кодируемым геном ABCB1. Только около 15% абсорбируемого клопидогрела в печени превращается в активный метаболит. Процесс является двухступенчатым (окисление и гидролиз), зависящим от нескольких изоферментов системы цитохрома 450 (P-450), наиболее важными из которых являются CYP2C19 и CYP3A4. Антитромботический эффект клопидогрела отличается значительной вариабельностью, что может быть обусловлено рядом фармакокинетических факторов, в том числе недостаточной ударной и поддерживающей дозой препарата, нарушением его всасывания, образования активного метаболита из пролекарства (вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты системы P-450), лекарственным взаимодействием.

Прасугрел характеризуется более быстрым и мощным в сравнении с клопидогрелом подавлением функции тромбоцитов [3]. Образование активного метаболита в печени также происходит под действием изоферментов системы P-450 и требует нескольких этапов. Не исключена индивидуальная вариабельность эффекта препарата. В исследовании TRITON-TIMI 38 у

больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиографии (ЭКГ) и с запланированным ЧКВ терапия прасугрелом в сравнении с клопидогрелом ассоциировалась с достоверно меньшим числом сердечно-сосудистых событий, но с большим риском возникновения кровотечений, включая фатальные [4]. Значительное снижение позитивного эффекта прасугрела при наибольшем риске развития кровотечений наблюдалось у лиц с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, в возрастной группе старше 75 лет, а также при массе тела менее 60 кг. У остальных пациентов, не относящихся ни к одной из этих трех категорий, прасугрел обладал достоверно лучшим соотношением эффективности и безопасности в сравнении с клопидогрелом. При анализе подгрупп было отмечено, что наибольшую пользу в плане предотвращения развития сосудистых событий, а также случаев тромбоза стента может принести назначение прасугрела отдельным категориям больных с ОКС высокого риска (с подъемом сегмента ST на ЭКГ и необходимостью экстренного ЧКВ, у лиц с сахарным диабетом – СД, при повторном стентировании). Оценка эффективности и безопасности прасугрела в сравнении с клопидогрелом при консервативной тактике лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ проводилась в исследовании TRILOGY-ACS [5]. В возрастной группе старше 75 лет, а также при массе тела менее 60 кг прасугрел назначался в уменьшенной дозе 5 мг. Среди принимавших клопидогрел или прасугрел не было выявлено достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта, а также больших кровотечений.

Тикагрелор является нетиаенопиридиновым пероральным обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ -рецепторов прямого действия [3]. Препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4, с образованием активного метаболита. Степень ингибирования $P2Y_{12}$ -рецепторов определяется прежде всего содержанием тикагрелора в плазме и в меньшей степени – его активного метаболита. Период полувыведения составляет около 12 ч, в связи с чем препарат назначается 2 раза в день. Как и прасугрел, тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее в

Таблица 1. Основные результаты исследования PLATO (n=18 624)

	Группа тикагрелора (n=9333)		Группа клопидогреля (n=9291)		Отношение рисков	p
	абс.	%	абс.	%		
Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	864	9,8	1014	11,7	-16	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	353	4,0	442	5,1	-21	0,001
ИМ	504	5,8	593	6,9	-16	0,005
Инсульт	125	1,5	106	1,3	–	НД
Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт/ТИА, рецидивирующая ишемия миокарда, другие варианты артериального тромбоза	1290	14,6	1456	16,7	-12	<0,001
Общая смертность	399	4,5	506	5,9	-22	<0,001
Тромбоз стента	155	2,9	202	3,8	-23	0,01
Большие кровотечения по критериям исследования:	961	11,6	929	11,2	–	НД
Жизнеугрожающие или фатальные	491	5,8	480	5,8	–	НД
Внутричерепные кровоизлияния	26	0,3	14	0,2	–	НД
Не связанные с АКШ	362	4,5	306	3,8	+19	0,03
Связанные с АКШ	619	7,4	654	7,9	–	НД
Примечание. НД – недостоверно.						

сравнении с клопидогрелом. Наличие более привлекательных фармакологических свойств, а также существующие проблемы, связанные с приемом клопидогрела, послужили основными причинами организации крупномасштабного исследования PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), в котором сравнивалась эффективность и безопасность применения тикагрелора в сравнении с клопидогрелом у больных с ОКС.

В исследование были включены 18 624 больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента *ST* на ЭКГ и началом симптомов заболевания давностью не более 24 ч [6]. Исследование было двойным слепым рандомизированным проспективным, проводилось на базе 862 центров в 43 странах. Больные с ОКС без подъема сегмента *ST* на ЭКГ могли участвовать в исследовании при наличии не менее 2 из 3 следующих критериев:

- 1) изменения сегмента *ST* ишемического характера;
- 2) повышение уровня биомаркеров, свидетельствующих о некрозе миокарда;

- 3) наличие хотя бы одного дополнительного фактора риска неблагоприятного исхода (возраст 60 лет и старше, ИМ, аортокоронарное шунтирование – АКШ, ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, атеросклероз не менее двух коронарных артерий со стенозом 50% и более, стеноз сонных артерий не менее 50% или реваскуляризация церебральных сосудов в анамнезе, СД, заболевание периферических артерий, хроническая почечная недостаточность – ХПН).

Больные с ОКС без подъема сегмента *ST* на ЭКГ включались в исследование вне зависимости от избираемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной), при ОКС с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ включались только пациенты, отобранные для первичного ЧКВ. К основным критериям исключения относились: противопоказания к применению клопидогрела, тромболитическая терапия в течение 24 ч до момента рандомизации, необходимость приема непрямым антикоагулянтов, индексное событие (острое осложнение ЧКВ) или ЧКВ, выполненное до приема первой дозы исследуемого препарата, повышенный риск развития брадикардии, сопутствующее назначение сильных индукторов или ингибиторов изофермента CYP3A4. Пациенты были рандомизированы к приему тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг (с последующим переходом на поддерживающую – по 90 мг 2 раза в день) или клопидогрела в нагрузочной дозе 300–600 мг (75 мг/сут – поддерживающая). Все больные получали АСК в дозе 75–100 мг, за исключением лиц с известной непереносимостью препарата. Пациентам, ранее не получавшим АСК, был рекомендован прием нагрузочной дозы 325 мг (допускался прием доз от 160 до 500 мг). Доза АСК в 325 мг также была разрешена для ежедневного приема в течение 6 мес после имплантации стента. В случаях необходимости проведения АКШ исследуемый препарат отменялся: клопидогрел за 5 дней, а тикагрелор за 24–72 ч до операции. Продолжительность наблюдения составила 6–12 мес.

На фоне терапии тикагрелором в сравнении с клопидогрелом наблюдалось статистически значимое уменьшение числа первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) на 16% (табл. 1). У получавших тикагрелор в сравнении с лечившимися клопидогрелом наблюдалось достоверное снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности (на 21%), частоты развития ИМ (на 16%). В то же время общее количество перенесенных инсультов было практически одинаковым в обеих подгруппах: 1,5 и 1,3%. Геморрагический инсульт встречался несколько чаще на фоне приема тикагрелора, чем клопидогрела: 23 (0,2%) и 13 (0,1%). Однако общее их количество было незначительным и разница недостоверной. Положительный эффект тикагрелора был более выражен у

Таблица 2. Результаты исследования PLATO в группе больных с запланированной инвазивной стратегией лечения (n=13 408)

	Группа тикагрелора (n=6732)		Группа клопидогрела (n=6676)		Отношение рисков	p
	абс.	%	абс.	%		
Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	569	9,0	668	10,7	-16	0,0025
Сердечно-сосудистая смерть	221	3,4	269	4,3	-18	0,025
ИМ	328	5,3	406	6,6	-20	0,0023
Инсульт	75	1,2	69	1,1	–	НД
Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт/ТИА, рецидивирующая ишемия миокарда, другие варианты артериального тромбоза	830	13,1	964	15,3	-15	0,0005
Общая смертность	252	3,9	311	5,0	-19	0,01
Тромбоз стента	132	2,8	179	3,8	-27	0,007
Большие кровотечения по критериям исследования	689	11,5	691	11,6	–	НД
Жизнеугрожающие или фатальные	366	6,0	351	5,9	–	НД
Внутричерепные кровоизлияния	15	0,3	11	0,2	–	НД
Не связанные с АКШ	272	4,7	235	4,0	–	НД
Связанные с АКШ	430	7,1	480	8,0	–	НД

больных с исходно положительным уровнем тропонина в сравнении с тропонин-негативными пациентами, а также у лиц с окончательным диагнозом ИМ в сравнении с теми, у которых при выписке был диагноз нестабильной стенокардии. Большая эффективность тикагрелора в сравнении с клопидогрелом отмечалась в разных подгруппах больных, однако была ниже у лиц с массой тела ниже медианы для данного пола, среди пациентов, не принимавших гиполипидемические препараты, а также у жителей Северной Америки.

Не было выявлено значимых различий между группами в частоте больших, а также фатальных и угрожающих жизни кровотечений. Интересно отметить, что риск кровотечений, не связанных с процедурой АКШ, был несколько выше в группе тикагрелора в сравнении с клопидогрелом. В то же время количество связанных с АКШ кровотечений было меньше среди лиц, получавших тикагрелор (см. табл. 1).

Отдельно были проанализированы результаты 13 408 (72%) больных с запланированной на этапе рандомизации инвазивной стратегией лечения [7]. У 49,1% пациентов был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и у 50,9% – ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. Во время первой госпитализации ЧККВ было проведено у 10 298 (76,8%) больных, а АКШ – у 782 (5,8%). Наблюдалось достоверное снижение относительного риска совокупности ИМ, инсультов и случаев сердечно-сосудистой смерти на 16% у пациентов, получающих терапию тикагрелором (табл. 2). Важно подчеркнуть, что преимущества тикагрелора в отношении первичной конечной точки отмечались в разных подгруппах и не зависели от нагрузочной дозы клопидогрела. Большие кровотечения одинаково часто встречались как у принимавших тикагрелор, так и у лечившихся клопидогрелом. Число случаев тромбоза стента было достоверно ниже в группе тикагрелора, причем как при использовании стентов с лекарственным покрытием, так и без него. Частота случаев определенных тромбозов стента у больных, получавших тикагрелор, была достоверно ниже как через 30 дней, так и через 360 дней наблюдения в сравнении с лечившимися клопидогрелом, включая и тех пациентов, которые принимали нагрузочную дозу препарата 600 мг и более.

При анализе фрагмента исследования, включившего 1261 пациента, подвергнутого процедуре АКШ, в течение 7 дней от последнего приема исследуемого препарата, не было выявлено достоверной разницы в

снижении количества первичных конечных точек (10,6% в группе тикагрелора и 13,1% – клопидогрела). При этом среди принимавших тикагрелор наблюдалось достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смертности на 48% как в ранние, так и поздние сроки операции [8].

Среди больных, включенных в исследование PLATO, у 5216 (28%) изначально на этапе рандомизации предполагалась консервативная стратегия лечения [9]. В этой группе абсолютное большинство составляли пациенты с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (91,3%), так как, согласно условиям данного клинического исследования, при наличии ОКС с подъемом сегмента ST исходно планировалось первичное ЧККВ. В сравнении с больными с запланированной инвазивной стратегией лечения среди лечившихся консервативно преобладали лица более старшего возраста, было больше женщин, чаще отмечались сердечно-сосудистые факторы риска, такие как СД, перенесенные ИМ и инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность и ХПН. При этом среди лечившихся консервативно повышенный уровень тропонина выявлялся в 75%, депрессия сегмента ST на ЭКГ – в 63%, значения индекса риска TIMI – в 89% случаев в сравнении с группой инвазивного лечения, где эти значения составляли 87, 46 и 69% соответственно. Таким образом, очевидно, что больные, которым первоначально предполагалось консервативное лечение по профилю риска сердечно-сосудистых осложнений, не только не уступали, но и по ряду показателей превосходили тех, для кого исходно планировалось инвазивное вмешательство. Эти данные, по-видимому, соответствуют ситуации лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST высокого риска в реальной клинической практике, с одной стороны, а с другой – отражают вклад стран, участвующих в исследовании PLATO, где инвазивное лечение малодоступно. Тем не менее даже в данной группе коронароангиография была выполнена в 42% случаев, а за весь период исследования – в 55%. По ее итогам ЧККВ во время первой госпитализации было проведено у 20%, АКШ – у 4%, а за весь период исследования – у 29 и 11% больных соответственно.

В группе лечившихся консервативно на фоне терапии тикагрелором в сравнении с клопидогрелом также наблюдалось достоверное уменьшение общего количества первичных конечных точек, сосудистой и общей

Таблица 3. Результаты исследования PLATO в группе больных с запланированной консервативной стратегией лечения (n=5216)

	Группа тикагрелора (n=2601)		Группа клопидогрела (n=2615)		Отношение рисков	p
	абс.	%	абс.	%		
Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	295	12,0	346	14,3	-15	0,045
Сердечно-сосудистая смерть	132	5,5	173	4,3	-24	0,019
ИМ	176	7,2	187	7,8	–	НД
Инсульт	50	2,1	37	1,7	–	НД
Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт/ТИА, рецидивирующая ишемия миокарда, другие варианты артериального тромбоза	460	18,6	492	20,3	–	НД
Общая смертность	147	6,1	195	8,2	-25	0,01
Большие кровотечения по критериям исследования	272	11,9	238	10,3	–	НД
Жизнеугрожающие или фатальные	125	5,5	129	5,6	–	НД
Внутричерепные кровоизлияния	11	0,5	4	0,2	–	НД
Не связанные с АКШ	90	4,0	71	3,1	–	НД
Связанные с АКШ	189	8,3	174	7,5	–	НД

смертности (табл. 3). Достоверных различий по частоте ИМ, другим тромботическим событиям, большим кровотечениям между группами отмечено не было, что очевидно связано с меньшим числом наблюдений и соответствующей потерей статистической значимости. Следует отметить, что группе лечившихся консервативно в сравнении с получавшими инвазивное лечение частота первичных конечных точек была значительно выше, что отмечалось уже начиная с 1-го месяца наблюдения. Особенно отчетливо это заметно на подгруппе из 3948 больных, в которой вне зависимости от первоначальных намерений во время всего периода наблюдения инвазивное лечение не проводилось. У них применение тикагрелора также сопровождалось достоверным снижением числа первичных конечных точек на 19%, что составило 12,2 и 15,2% у получавших тикагрелор и клопидогрел соответственно.

Таким образом, *PLATO* явилось первым крупномасштабным исследованием, в котором была продемонстрирована клиническая эффективность тикагрелора в отношении снижения частоты развития основных сосудистых событий у больных с ОКС без существенного повышения риска кровотечений. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом наблюдались относительно снижения риска развития ИМ, общей и сердечно-сосудистой смертности, но не в отношении инсульта. Большая эффективность тикагрелора перед клопидогрелом отмечалась как в ранние (в первые 30 дней), так и в более поздние (31–360-й день) сроки лечения. Положительный эффект был очевиден вне зависимости от планируемой стратегии лечения больных с ОКС (инвазивной или консервативной), а также от приема более высоких нагрузочных доз клопидогрела. Следует, однако, отметить, что, несмотря на положительное влияние тикагрелора, тактика консервативной терапии у пациентов высокого и умеренного риска не всегда оправданна, что показал анализ подгруппы больных, которым во время всего периода наблюдения инвазивное лечение не проводилось. Эти данные согласуются с результатами предыдущих наблюдений и особенно актуальны для Российской Федерации, где доминирует подход консервативной тактики лечения, особенно у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ.

Более значимое снижение риска развития тромботических эпизодов на терапии тикагрелором, по всей видимости, обусловлено более быстрым и интенсивным ингибированием P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. При назначении нагрузочной дозы клопидогрела в 600 мг требуется 2–4 ч для достижения 50% ингибирования

агрегации тромбоцитов, и тот же эффект достигается через 30 мин при приеме 180 мг тикагрелора или 60 мг прасутрела. Кроме того, существует достаточно большая группа больных с наличием дефективных вариантов аллелей системы P-450, что ассоциируется с замедлением образования активного метаболита клопидогрела, недостаточным подавлением функции тромбоцитов при его приеме, а также с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений после ОКС и при ЧККВ.

К преимуществам тикагрелора также относится обратимый характер ингибирования P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, что означает более быстрое прекращение антиагрегантного эффекта после отмены препарата. Это обстоятельство представляется важным при инвазивных вмешательствах, а также перед предстоящей процедурой АКШ. Хотя частота больших кровотечений на фоне приема тикагрелора была не ниже, чем при назначении клопидогрела, следует учесть, что более интенсивное ингибирование функции тромбоцитов не сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений. Это выгодно отличает тикагрелор от прасутрела, чей более выраженный антиагрегантный эффект сопровождается значимым увеличением риска больших кровотечений.

Тикагрелор несколько чаще, чем клопидогрел, отмечался в связи с развитием нежелательных явлений: у 7,4 и 6% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Одышка чаще регистрировалась в группе тикагрелора, чем клопидогрела (13,8% vs 7,8%; $p < 0,001$). Появление одышки, как правило, носило преходящий характер, не было связано с ухудшением функции сердечно-сосудистой системы и легких. Одышка стала причиной отмены препарата лишь у 0,9% больных, принимавших тикагрелор. При суточном мониторингировании ЭКГ у принимавших тикагрелор в 1-ю неделю достоверно чаще отмечались паузы, чем у лечившихся клопидогрелом. Паузы, как правило, наблюдались у лиц, уже имевших нарушения проводящей системы сердца. К 30-му дню лечения количество пауз значительно уменьшилось в обеих группах и разница нивелировалась. С возможной причиной возникновения одышки и пауз связывают нарушение обратного захвата аденозина эритроцитами под действием тикагрелора.

Текущие позиции антитромбоцитарных препаратов при ОКС в настоящее время

Европейское общество кардиологов (ЕОК) в рекомендациях 2011 г. по лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ сформулировало следующие поло-

жения [10]. АСК в нагрузочной дозе 150–300 мг следует назначать всем больным при отсутствии противопоказаний и продолжать прием в дозе 75–100 мг/сут независимо от выбранной стратегии лечения в течение всего периода жизни. Ингибитор P2Y₁₂-рецепторов необходимо как можно раньше добавлять к АСК и продолжать терапию на протяжении 12 мес при отсутствии противопоказаний, таких как высокий риск кровотечений. Не рекомендуется в течение этих 12 мес прерывать прием ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, если отсутствуют клинические показания. Тикагрелор (в нагрузочной дозе 180 мг, затем 90 мг 2 раза в день) рекомендуется назначать всем больным с ОКС со средним и высоким риском развития ишемических событий, вне зависимости от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной). Если пациенты в самом начале заболевания получали клопидогрел, то его следует заменить на тикагрелор. Прасутрел (нагрузочная доза 60 мг, затем по 10 мг/сут) рекомендуется назначать пациентам, не принимавшим ранее ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (особенно больным СД), с уже известной анатомией коронарных артерий и с запланированной процедурой ЧККВ, за исключением лиц с высоким риском развития геморрагических осложнений или имеющих другие противопоказания (инсульт/ТИА в анамнезе, возраст старше 75 лет, масса тела менее 60 кг). Прием клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут) у больных с ОКС возможен в случаях отсутствия тикагрелора или прасутрела. Нагрузочная доза клопидогрела 600 мг (или дополнительные 300 мг при ЧККВ, если была дана начальная нагрузочная доза 300 мг) рекомендована больным с ОКС с инвазивной стратегией лечения (при отсутствии тикагрелора или прасутрела). Прием клопидогрела в дозе 150 мг/сут целесообразен в течение первых 7 дней после ЧККВ у лиц без высокого риска кровотечений. У пациентов, находящихся на терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, в случаях планового оперативного вмешательства (включая АКШ) тикагрелор и клопидогрел отменяются за 5 сут, а прасутрел – за 7 сут. Это не касается лиц с высоким риском ишемических сосудистых событий. В отдельных случаях у получающих терапию клопидогрелом возможно проведение генотипирования и изучения функции тромбоцитов.

В конце 2012 г. были опубликованы *новые рекомендации EOK по лечению больных с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ* [11]. Всем больным при отсутствии противопоказаний назначается нагрузочная доза АСК (возможно его внутривенное введение). Для пациентов, направляемых на первичное ЧККВ, рекомендуется прием прасутрела (если нет противопоказаний) или тикагрелора, а при их недоступности – клопидогрела. При проведении тромболитической терапии вместе с АСК назначается клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг (лицам моложе 75 лет) с последующей поддерживающей – 75 мг/сут. Прасутрел и тикагрелор не исследовались в качестве компонентов двойной антитромбоцитарной терапии у больных с тромболизисом и поэтому не могут быть назначены. Если реперфузионная терапия не проводилась, в дополнение к АСК назначается клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Всем больным, перенесшим ОКС с подъемом сегмента ST, вне зависимости от начальной стратегии лечения показана двойная антитромбоцитарная терапия АСК в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. У пациентов, которым было выполнено первичное ЧККВ, предпочтительнее комбинация АСК с тикагрелором или прасутрелом. Рекомендуемая продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии составляет до 12 мес независимо от того, проводилась реперфузионная терапия или нет. В случае невозможности продления двойной антитромбоцитарной терапии по тем или

иным причинам минимальный срок для пациентов, перенесших стентирование с установкой голометаллического стента, составляет 1 мес, при установке стента с лекарственным покрытием – 6 мес.

Более сдержанны *рекомендации Американской коллегии кардиологов (АКК), Американской ассоциации сердца (ААС), специалистов интервенционной кардиологии* [12]. У больных с ОКС, подвергшихся ЧККВ, в равной степени допустимо назначение тикагрелора, прасутрела и клопидогрела сначала в нагрузочной, а затем в поддерживающей дозах на срок не менее 12 мес. Применение тикагрелора и прасутрела не изучено у лиц, получивших тромболитическую терапию. Пациентам без ОКС, подвергнутым процедуре ЧККВ, рекомендовано назначение клопидогрела на срок до 12 мес при отсутствии высокого риска кровотечений. Не рекомендовано рутинное генотипирование и изучение функции тромбоцитов у всех больных, получающих клопидогрел, хотя в отдельных случаях у пациентов высокого риска и с предполагаемым неадекватным антиагрегантным эффектом такой подход возможен. В данной ситуации в качестве альтернативы клопидогрелу могут назначаться тикагрелор и прасутрел.

Практически аналогично в обновленном *Руководстве 2012 г. АКК и ААС по лечению больных нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ* подчеркивается равнозначность назначения любого ингибитора P2Y₁₂-рецепторов у пациентов до и после проведения ЧККВ [13]. Для больных с консервативной стратегией лечения рекомендованы клопидогрел или тикагрелор на срок до 12 мес.

В новом *Руководстве 2013 г. АКК и ААС по ведению больных с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ* всем пациентам, направленным на первичное ЧККВ, рекомендуется двойная, продолжительностью до 12 мес, терапия антитромбоцитарными препаратами, включающая АСК и любой ингибитор P2Y₁₂-рецепторов сначала в нагрузочной, а затем в поддерживающей дозах [14]. При тромболитической терапии вместе с АСК назначается клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг лицам до 75 лет, с последующим приемом по 75 мг/сут, продолжительностью минимум 14 дней (рекомендуемая – до 1 года). Если ЧККВ выполняется после тромболитической терапии, у пациентов, получивших нагрузочную дозу клопидогрела, продолжается прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут. Если тромболитическая терапия осуществлялась без предварительной нагрузочной дозы клопидогрела, то перед или во время проведения ЧККВ препарат назначается в нагрузочной дозе 300–600 мг (в зависимости от сроков после тромболизиса). Также в данной ситуации возможно применение прасутрела в нагрузочной, а затем в поддерживающей дозах (с учетом противопоказаний), если ЧККВ выполняется через 24–48 ч после тромболитической терапии.

Таким образом, несмотря на имеющиеся расхождения в экспертных оценках, можно с уверенностью сказать, что тикагрелор подтвердил свои позиции препарата выбора при лечении больных с ОКС как при инвазивной, так и при консервативной стратегии. Возможно, результаты новых исследований, проведенных у разных пациентов высокого риска сосудистых осложнений, расширят показания к применению тикагрелора и еще более укрепят его позиции как эффективного и современного антитромбоцитарного препарата.

Литература

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–504.
2. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 85–151.

3. Kei AA, Florentin M et al. Antiplatelet Drugs: What comes next? *Clin Applied Thrombosis Hemostasis* 2011; 17 (1): 9–26.
4. Wiviotti SD, Braunwald E et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
5. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Trilogy ACS Investigators. Prasugrel vs. clopidogrel for the acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 1297–309.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045–57.
7. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375 (9711): 283–93.
8. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO. *J Am College Cardiology* 2011; 57: 672–84.
9. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO). *Trial Br Med J* 2011; 342: 3527.
10. 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 in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
11. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with 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* 2012; 33: 2569–619.
12. Levine GN et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am College Cardiology* 2011; 58 (24): e44–122.
13. Jneid H, Anderson JL, Wright RS 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). *Circulation* 2012; 126: 875–910.
14. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of patients ST elevation myocardial infarction. *J Am College Cardiology* 2013; 61: 78–140.

Выбор средств для двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio*

О.В.Аверков

ГБУЗ Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы;
ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), подразумевающая сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, в последние годы обоснованно считается обязательным элементом лечения абсолютного большинства больных с любым вариантом острого коронарного синдрома (ОКС) [1–4]. До недавнего времени фактически единственным вариантом ДАТТ при ОКС было сочетание АСК и клопидогрела. Последний, имея свою серьезную доказательную базу, стал объектом сравнения в крупных исследованиях, посвященных оценке новых антиагрегантов с похожим механизмом действия, призванных вытеснить клопидогрел из ДАТТ. В большинстве своем эти исследования оказались успешными для новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов: при прямом сравнении клопидогрел уступил новым представителям своего класса (тиенопиридинам) прасугрелу и тикагрелору, не являющимся тиенопиридинами. В чем выразились преимущества новых препаратов и каковы основания для их предпочтительного использования вместо клопидогрела у больных с ОКС? Ответ на этот вопрос – в тексте, изложенном далее.

Что выбирается в качестве меры целесообразности усиления ДАТТ?

Многие годы при оценке антитромбоцитарных вмешательств при ОКС в качестве показателя эффективности в первую очередь учитывается и анализируется влияние на так называемую объединенную конечную точку (ОКТ), включающую в себя сердечно-сосудистую

смертность, инфаркты миокарда (ИМ) и инсульты. Используя именно этот показатель, в лечение ОКС пришли все современные блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Употребление комбинированных конечных точек (ККТ) наблюдения в качестве главных в исследовании достаточно уязвимо для критики. Вполне очевидно, что суммируемые события несопоставимы по тяжести и своим последствиям. Смерть представляется гораздо более важным событием, чем ИМ, под которым в последнее время все чаще понимается любая «утечка» кардиоспецифических маркеров в кровоток. С 2012 г. врачей фактически обязали диагностировать ИМ, определяя содержание высокочувствительного тропонина [5]. Уровень последнего повышен у абсолютного большинства больных со стабильной ишемической болезнью сердца [6] и у многих лиц во взрослой популяции [7, 8]. В случае клинических исследований с ОКС речь пойдет о регистрации (с помощью определения высокочувствительного тропонина) лабораторного события, не сопоставимого по своему значению со смертью больного и даже с более доброкачественными событиями в ходе наблюдения, например с крупными кровотечениями. Серьезных затруднений в интерпретации результатов клинических исследований после широкого внедрения высокочувствительных методик оценки уровня сердечных тропонинов ожидает и всемирно известный кардиолог E. Braunwald [9]. В случае продолжения анализа ОКТ, включающих ИМ и смерть, одной из проблем может оказаться «растворение» в большом числе ИМ сравнительно небольшого числа смертельных исходов. Эта проблема

*Уважаемые читатели!

В связи с допущенными опечатками в списке литературы редакция повторно публикует статью О.В.Аверкова «Выбор средств для двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio». Приносим свои извинения за допущенные опечатки.