

С.К. ЗЫРЯНОВ, д.м.н., профессор, Е.А. УШКАЛОВА, д.м.н., профессор, Э.А. КОРОВЯКОВА, к.м.н., Д.А. ДИМИТРОВА, К.О. ЦУКАНОВА
Российский университет дружбы народов, Москва

КЛОПИДОГРЕЛ –

ИСТОРИЧЕСКАЯ И СОВРЕМЕННАЯ ОСНОВА АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ ОКС

Современные антитромботические препараты обладают быстрым и выраженным ингибирующим действием на агрегацию тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом. Тикагрелор, прасугрел или клопидогрел могут быть использованы при лечении пациентов с острым коронарным синдромом. Однако клопидогрел по-прежнему остается препаратом выбора у пациентов с острым коронарным синдром, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству с предшествующим тромболизисом, или у пациентов, одновременно получающих антикоагулянты.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел

S.K. ZYRYANOV, MD, Prof., E.A. USHKALOVA, MD, Prof., E.A. KOROVYAKOVA, PhD in medicine, D.A. DIMITROVA, K.O. TSUKANOVA
Russian University of Peoples' Friendship

CLOPIDROGEL – HISTORIC AND MODERN BASIS OF ANTI-PLATELET THERAPY OF ACS

Modern antithrombotic drugs have quick and intense inhibiting action on thrombocyte aggregation as compared to clopidogrel. Ticagrelor, prasugrel or clopidogrel might be used for therapy of patients with acute coronary syndrome. But clopidogrel still remains a drug of choice for acute coronary syndrome patients who underwent transcatheter coronary intervention with preceding thrombolysis or in patients simultaneously receiving anticoagulants.

Keywords: acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

Антитромботические средства играют важнейшую роль в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная тактика лечения включает патогенетически обоснованную адекватную антитромботическую терапию (АТТ), которая одинаково активно применяется для лечения различных клинических вариантов острого коронарного синдрома (ОКС). АТТ следует начинать как можно раньше, чтобы снизить риск как острых ишемических осложнений, так и повторных атеротромботических событий [1, 2].

Современные антиагреганты отличаются по механизму действия: ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-1) – ацетилсалициловая кислота (АСК), блокаторы пуриновых P2Y₁₂ рецепторов к аденозиндифосфату (АДФ): первого поколения – тиклопидин, второго – клопидогрел и кангрелор, третьего – прасугрел и тикагрелор; и блокаторы гликопротеиновых GPIIb/IIIa рецепторов (абциксимаб, эптифибатид и тирофибан) [3, 4].

Антиагрегантное действие клопидогрела опосредует через образование активного метаболита, который селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с P2Y₁₂ рецепторами и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов, препятствует повышению активности тромбоксана и коллагена, сорбции фибриногена и образованию тромба. Стах (среднее значение максимальной концентрации) активного метаболита клопидогрела после приема нагрузочной дозы 300 мг достигается в течение приблизительно 30–60 мин [3].

Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов III поколения имеют некоторые фармакокинетические и фармакодинамические особенности, отличающие их от клопидогрела.

Прасугрел – пролекарство с необратимым, но более быстрым действием, эффект развивается уже через 30

мин после применения минимальной дозы 10 мг, длительность действия сохраняется на протяжении 7 дней при повторных применениях, препарат метаболизируется под действием тех же изоферментов, что и клопидогрел, но изоферменты цитохрома P450 CYP2C9 и CYP2C19 влияют на его биотрансформацию слабее [5].

Тикагрелор, в отличие от клопидогрела и прасугрела, блокирует пуриновые рецепторы обратимо, является активным препаратом и не взаимодействует с изоферментами цитохрома P450 печени. Средняя биодоступность при оральном приеме – 36%. Доза 90 мг вызывает эффект через 30 мин, который максимально развивается через 2 ч, сохраняется на протяжении 2–5 дней при регулярном приеме [6, 7].

Итак, клопидогрел – ингибитор P2Y₁₂, клиническая эффективность и безопасность которого доказана во многих международных клинических исследованиях и не вызывает сомнений. Но появление новых представителей и результатов их исследований вызывает интерес в контексте сравнительной характеристики эффективности и профиля переносимости клопидогрела при ОКС.

НОВЫЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОКС

Прямое сравнение свойств прасугрела и клопидогрела было произведено в исследовании TRITON, в которое были включены пациенты как с ОКС и подъемом ST (26%), так и без подъема ST (74%). Практически 99% пациентов перенесли чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [8].

Применялась либо стандартная тактика лечения клопидогрелом с нагрузочной дозой 300 мг/сут и последующей 75 мг/сут либо применялся прасугрел в дозе 60 мг – нагрузочная и 10 мг/сут – поддерживающая в течение 6 или 15 мес. Эффективность оценивалась по развитию риска куму-

лятивной конечной точки (сердечно-сосудистые события, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный ИИ), результаты получены в целом среди больных ОКС независимо от его вида. Прасугрел в группе снижал комбинированный риск до 9,9% против клопидогрела – 12,1% соответственно и оказался эффективнее у больных со стентированием коронарных артерий и высоким риском тромбоза ($p < 0,001$). В группе прасугрела риск тромбоза стента значительно снизился по сравнению с группой клопидогрела 1,1 и 2,4% соответственно ($p < 0,001$).

Однако у всех пациентов прасугрел рекомендовал себя как более опасный препарат из-за развития высокой частоты спонтанных больших кровотечений (2,4 и 1,8%; $p = 0,03$), частота риска жизнеугрожающих кровотечений (1,4 и 0,9%; $p = 0,01$), а также фатальных кровотечений (0,4 и 0,1%; $p = 0,002$) тоже была высокой в сравнении с клопидогрелом. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет и больных с низкой массой тела (≤ 60 кг) риск кровотечений превышал пользу от его применения [8]. Кроме того, результаты данного исследования продемонстрировали, что прасугрел не должен назначаться пациентам с предшествующей транзиторными ишемическими атаками (ТИА) или ИИ.

Исследование PLATO ставило целью оценить эффективность и безопасность клопидогрела и тикагрелора при самых разнообразных клинических ситуациях. В данный проект были включены пациенты с ОКСбпСТ (59%) и ОКСпСТ (41%), при этом и тем и другим применялись как инвазивные, так и неинвазивные методы лечения. Обращает на себя внимание тот факт, что в данное исследование не включались пациенты с тромбозом, проведенным в течение 24 ч до момента рандомизации, пациенты, принимающие антикоагулянты, а также имеющие высокий риск брадикардии [7].

По завершении исследования было установлено, что тикагрелор снижает величину первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт) до 9,8% против 11,7% в группе клопидогрела ($p < 0,001$).

Однако следует отметить, что указанное исследование выявило некоторые различия в профиле безопасности сравниваемых препаратов. Частота больших кровотечений была достоверно сопоставима в группах клопидогрела и тикагрелора (11,2 и 11,6% соответственно; $p = 0,43$), однако интересно отметить, что риск больших кровотечений, включая фатальные внутримозговые, не связанных с процедурой аортокоронарного шунтирования (АКШ), был несколько выше в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом. В то же время количество связанных с АКШ кровотечений было меньше среди лиц, получавших тикагрелор. АКШ в исследовании PLATO подверглись 10% пациентов. Тикагрелор с осторожностью надо назначать пациентам с хроническими заболеваниями легких, т. к. препарат вызывал одышку достоверно чаще клопидогрела (13,8% vs 7,8%, $p < 0,001$) [9, 10].

При изучении результатов приведенных выше исследований обращает на себя внимание тот факт, что ни тикагрелор, ни прасугрел не изучались при фармакоинвазивном подходе ведения пациентов с ОКСпСТ.

СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В связи с тем, что при применении новых антитромботических средств риск больших кровотечений несколько повышается, их использование должно быть ограничено у пациентов, имеющих факторы риска подобных кровотечений. В этой связи необходимо особо подчеркнуть, что прасугрел и тикагрелор не изучались у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К или новые оральные антикоагулянты. В настоящее время проводится исследование по изучению эффективности и безопасности использования так называемой тройной комбинации (прасугрел или тикагрелор, АСК, антагонист витамина К или ривароксабан), на которое возлагаются определенные надежды, связанные с решением возможности назначения подобных сочетаний препаратов. Однако на сегодняшний день только клопидогрел рекомендован к назначению пациентам, которым показано назначение подобной комбинации: пациентам с ОКС и фибрилляцией предсердий, пациентам с тромбозом легочных артерий и тромбозом глубоких вен голени, тромбозом полостей сердца, при протезировании сердечного клапана [11].

ПАЦИЕНТЫ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И НЕОБХОДИМОСТЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРОГРАФИИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ РЕШЕНИЕМ ВОПРОСА О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ И СПОСОБЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

На сегодняшний день все доказательства эффективности и безопасности использования прасугрела и тикагрелора получены у пациентов с ОКС, в то время как отсутствуют аналогичные исследования, проведенные у пациентов, которым были выполнены ЧКВ при стабильной стенокардии.

Целью исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [12] было выявление оптимальной продолжительности терапии с использованием препарата клопидогрел как до, так и после процедуры планового ЧКВ. Подходящими пациентами для данного исследования были больные с высокой вероятностью назначения этой процедуры или уже направленные на ЧКВ.

2 116 пациентов в комбинации с аспирином, в суточной дозе 81–325 мг, были рандомизированы к приему нагрузочной дозы клопидогрела, в суточной дозе 300 мг или плацебо, в пределах от 3 до 24 ч до процедуры ЧКВ.

После проведения ЧКВ все пациенты принимали аспирин в сочетании с клопидогрелом 75 мг в течение 28 сут. По прошествии этого времени пациенты, рандомизированные к нагрузочной дозе препарата клопидогрел (до проведения ЧКВ), продолжали его прием в суточной дозе 75 мг в течение еще 11 мес. Пациенты, рандомизированные к приему плацебо, весь этот период продолжали принимать плацебо. Обе группы, на протяжении всего исследования, принимали аспирин. В более чем 88% случаев процедура ЧКВ выполнялась с установкой стента в просвет как минимум одной артерии, половина исследуемых при-

нимала блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (IIb/IIIa). Основным исходом, оцениваемым в исследовании, была конечная точка, включающая в себя ИМ, инсульт или смерть, за полный период наблюдения. После 12 мес. терапии у пациентов группы, принимающей клопидогрел, отмечалось статистически значимое снижение риска развития ИМ, инсульта или смерти на 26,9%, при этом абсолютное снижение риска составило 3% (8,5% данных событий в группе клопидогрела и 11,5% в группе плацебо ($p = 0,02$). Для оценки влияния приема клопидогрела до ЧКВ была проанализирована частота таких событий, как смерть, ИМ, и неотложная реваскуляризация сосуда, подвергнутого ЧКВ, за 28 сут. после рандомизации. Примечательно, что наиболее ощутимое различие в частоте этих событий пришло на период после 28 сут. Суммарная частота смертей, нефатальных ИМ и инсультов в группе клопидогрела с 29-го дня исследования до 1 года составила 2,9%, а в группе плацебо – 4,6%. Снижение относительного риска было равно 37,4% и являлось статистически значимым ($p = 0,04$).

Таким образом, на основании результатов вышеприведенного исследования клопидогрел может быть рекомендован в качестве первой линии АТТ в комбинации с АСК у пациентов со стабильной стенокардией и необходимостью проведения коронарографии с последующим решением вопроса о целесообразности и способе реваскуляризации.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Анализ эффективности и безопасности использования тикагрелора был проведен в исследовании PLATO в субпопуляции пациентов, имевших цереброваскулярные заболевания в анамнезе (ТИА, инсульт, атеросклероз внутренней сонной или вертебробазиллярной артерии). Было установлено, что применение тикагрелора у таких пациентов сопровождается почти 2-кратным увеличением

риска повторных ТИА или инсульта [7]. Справедливости ради необходимо отметить, что указанное увеличение не было статистически достоверно, но, безусловно, на выявленную тенденцию нельзя не обратить внимание, что и было сделано в специальном обзоре FDA [13].

Более того, у пациентов с предшествующими ТИА или инсультом, получавших тикагрелор, отмечалось более чем 5-кратное увеличение риска повторного события по сравнению с аналогичным показателем в целом по популяции пациентов, получавших тикагрелор.[7]

Кроме того, нельзя не отметить, что по итогам недавно завершившегося исследования SOCRATES тикагрелор не имеет преимуществ перед аспирином в снижении частоты инсультов, ИМ или летальных исходов у пациентов с нетяжелым течением ИИ или ТИА у пациентов высокого риска при 90-дневном курсе терапии. Исследуемые препараты назначались в течение первых 24 ч от момента появления симптомов, тромболитиз при этом не проводился [14].

В то же время в исследование CAPRIE было продемонстрировано, что риск возникновения ишемических событий (ИМ, ИИ, ампутация конечностей, сердечно-сосудистая смерть) снижается при использовании клопидогрела в монотерапии по сравнению с монотерапией аспирином на 8,7% ($p = 0,043$) [15]. Таким образом, использование клопидогрела у больных, перенесших ИМ, инсульт, с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий, с целью профилактики развития атеротромботических событий является более эффективным, нежели чем монотерапия аспирином.

Итак, чрезвычайно важно понимать, что, несмотря на появление современных высокоэффективных антитромботических средств, клопидогрел по-прежнему занимает важное место в лечении пациентов с ОКС, являясь препаратом выбора у больных с высоким риском кровотечения или с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, у пациентов с фармакоинвазивным подходом в лечении ОКС или у больных, нуждающихся в приеме антикоагулянтов.



ЛИТЕРАТУРА

- Arora RR, Rai F. Antiplatelet intervention in acute coronary syndrome. *American Journal of Therapeutics*, 2009, 16(5): e29-e40.
- Graham I et al.; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur. Heart J.*, 2007, 28(19): 2375.
- Curial M, Nath E, Lang E. Novel Antiplatelet Agent Use for Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department: A Review. *Cardiology Research and Practice*, Volume 2013, Article ID 127270, 8 p.
- Amsterdam EA. Clopidogrel in the Management of Acute Coronary Syndromes: Indications, Results, Obstacles. *Crit Pathways in Cardiol*, 2009, 8: 49-54.
- Zhu B, Effron MB, Kulkarni MP, Li YG, Jakubowski JA, Miller DL et al. The onset of inhibition of platelet aggregation with prasugrel compared with clopidogrel loading doses using gatekeeping analysis of integrated clinical pharmacology data. *J CardiovascPharmacol*, 2011, 57: 317-24.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C 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: 2577-85.
- PLATO Investigators: Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *NEJM*, 2009, 361: 1045-57.
- Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, Winters KJ, Warmke JW, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRITON to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitionN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*, 2006, 152: 627-635.
- Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2945-53.
- Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, et al. Stent thrombolysis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*, 2013, 128: 1055-65.
- Dewilde WJ, Oirbans T et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial (WOEST). *Lancet*, 2013 Mar 30, 381(9872): 1107-15.
- Beinart S, Kolm P, Veledar E et al. Short and Long-Term Cost Effectiveness of Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy with Clopidogrel following Percutaneous Coronary Intervention: Results from CREDO. *Circulation*, 2003, 108(Suppl. 4, 17): iv-775 (abstract) 3495.
- DiNicolantonio J, Serebruany VL. Comparing Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With a History of Cerebrovascular Disease A Net Clinical Harm? *Stroke*, 2012, 43: 3409-3410.
- Johnston SC, Amarencu P, Albers GW et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 2016, 375: 35-43.
- CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996, 348: 1329-39.