

ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕНЫ ОДНОГО АНТИАГРЕГАНТНОГО ПРЕПАРАТА НА ДРУГОЙ

У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДВОЙНУЮ АНТИАГРЕГАНТНУЮ ТЕРАПИЮ

Двойная антиагрегантная терапия позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время доступны несколько лекарственных препаратов, ингибирующих P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов, что предполагает не только необходимость выбора оптимальной терапии, но и практическую возможность перехода с одного препарата на другой. В настоящее время имеются ограниченные данные исследований, а также рекомендации, основанные в значительной мере на мнениях экспертов, касающиеся замены одного препарата другим. Существующие возможности изменения двойной антиагрегантной терапии должны приниматься во внимание с целью достижения оптимальных результатов лечения у каждого пациента.

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия, деэскалационная терапия, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

A.N. YAKOVLEV, PhD in medicine

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

Therapeutic potential of replacement of one antiagregant by another one in patients receiving double antiagregant therapy
Double antiagregant therapy reduces the risk of adverse cardiovascular events. There are currently several P2Y₁₂ platelet receptor inhibitors available, which suggests that not only optimal therapy needs to be chosen, but a patient can also be switched from one drug to another. At present, there are limited research data, as well as guidelines based largely on the experts' opinions on replacing one drug by another. The existing options for changing double antiagregant therapy should be taken into account in order to achieve optimal treatment outcomes for each patient.

Keywords: double antiagregant therapy, de-escalation therapy, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) – сочетание применения ацетилсалициловой кислоты и одного из препаратов, блокирующих P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов: клопидогрела, прасугрела или тикагрелора – широко используется у пациентов с острым коронарным синдромом и у больных, подвергнутых плановым чрескожным вмешательствам.

К настоящему времени проведено свыше 35 крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных ДАТ, в которые суммарно включено более 225 000 пациентов. Применение ДАТ позволяет достичь снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, при этом в исследованиях обычно оцениваются комбинированные конечные точки, чаще всего включающие смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Неизбежной платой за предупреждение атеротромботических осложнений является увеличение риска кровотечений. Объем накопленной информации о различных аспектах ДАТ настолько велик, что с 2017 г. данные вопросы выделены в отдельные клинические рекомендации [1]. Исследования в области эффективности и безопасности ДАТ продолжаются, а также формируются новые регистры и базы данных, позволяющие оценивать применение ДАТ в повседневной клинической практике.

Наличие нескольких доступных лекарственных препаратов предполагает необходимость выбора оптимальной терапии с учетом особенностей в зависимости от клинической ситуации [2]. С другой стороны, существует практическая возможность перехода с одного P2Y₁₂-антагониста на другой. Подобные ситуации нередки, но многие аспекты «переключения» между препаратами остаются недостаточно изученными и неопределенными.

ЭСКАЛАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Под этим термином подразумевается переход с терапии клопидогрелом (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой) на ДАТ, включающую один из препаратов новой генерации, обладающий более выраженным эффектом в отношении подавления агрегационной активности тромбоцитов, с одной стороны, и большим риском развития геморрагических осложнений – с другой.

В исследовании PLATO пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом ST, которым планировалось выполнение первичного чрескожного вмешательства, и пациентам с ОКС без подъема ST независимо от тактики лечения в первые 24 ч с момента дебюта заболевания допускалось назначение нагрузочной дозы тикагрелора (180 мг) независимо от дозы ранее назначенного пациенту клопидогрела, которая могла составлять от 75 до 675 мг [3].

В наблюдательном исследовании TRANSLATE-ACS, отражающем повседневную клиническую практику, переход с терапии клопидогрелом на тикагрелор или прасугрел регистрировался у 11,4% пациентов с ОКС, исходно получавших клопидогрел, преимущественно в момент проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [4].

В исследовании TREAT изучалась безопасность применения ДАТ, включающей тикагрелор, у пациентов с ОКС с подъемом ST, подвергнутых тромболитической терапии. Тикагрелор назначался в среднем через 11 ч после тромболитика, который проводился на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, так что речь фактически шла о дальнейшем переходе на новый P2Y12-антагонист после введения тромболитика. Исследование продемонстрировало безопасность подобного перехода при наблюдении пациентов в ближайшие 30 дней, но не показало никаких преимуществ такого перехода [5].

В исследовании TRITON-TIMI, в котором оценивалась эффективность и безопасность терапии прасугрелом у пациентов с ОКС, включение больных, уже получивших клопидогрел, не допускалось. Таким образом, возможность и безопасность такого перехода в регистрационном исследовании не оценивалась, и назначение прасугрела пациентам, уже получившим другой P2Y12-антагонист, не рекомендуется [6].

ДЕЭСКАЛАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Переход с ДАТ, включающей тикагрелор или прасугрел, на терапию клопидогрелом сопровождается снижением степени подавления агрегационной способности тромбоцитов. У пациентов с высоким риском ишемических событий это может привести к дополнительному увеличению вероятности их наступления; вместе с тем у больных с умеренным и низким риском атеротромботических осложнений может быть достигнут положительный эффект, обусловленный значимым снижением риска кровотечений.

В ранее упоминавшемся исследовании TRANSLATE-ACS у 13,6% пациентов, получавших исходно терапию прасугрелом или тикагрелором, зарегистрирован переход на терапию клопидогрелом. Чаще всего, в 48% случаев, переход осуществлялся в момент выписки из стационара и определялся экономическими соображениями со стороны пациентов. При этом увеличения частоты таких нежелательных событий, как незапланированная реваскуляризация, инфаркт, инсульт или летальный исход, у пациентов, переведенных на терапию клопидогрелом, не наблюдалось (частота событий 8,9% vs 7,7%, $p = 0,76$) [4].

В рандомизированном исследовании PRAGUE-18 проводилось прямое сравнение терапии прасугрелом и тикагрелором у больных с ОКС с подъемом ST, подвергавшихся первичному чрескожному вмешательству. У ряда пациентов в ходе наблюдения был осуществлен переход на терапию клопидогрелом, причем наиболее часто – в 44,4% случаев перехода с тикагрелора и 34,1% случаях перехода с прасугрела на клопидогрел – изменение терапии осуществлялось по экономическим причинам. В этих случаях перевод на терапию клопидогрелом не

приводил к увеличению риска развития ишемических событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт и инсульт), но, напротив, сопровождался значительным снижением риска кровотечений (59%, $p = 0,001$) [7].

Исследование TOPIC было специально спланировано для оценки деэскалационного подхода при проведении ДАТ. Пациенты с ОКС, подвергнутые ЧКВ в первые 72 ч с момента дебюта заболевания, в течение 30 дней получали терапию тикагрелором или прасугрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, затем была проведена рандомизация с переводом половины наблюдавшихся пациентов на терапию клопидогрелом. Наступление конечной точки, включавшей как ишемические события (смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт, госпитализация для экстренной реваскуляризации), так и кровотечения, существенно реже регистрировалось в группе деэскалационной терапии (клопидогрела) [8]. Несмотря на ряд существенных ограничений, обусловленных дизайном, в этом небольшом рандомизированном исследовании были получены данные о возможности и безопасности подобного подхода.

В запланированном субанализе исследования, подисследовании TOPIC-VASP, оценивалась методом агрегометрии остаточная реактивность тромбоцитов на фоне терапии: в случае низкой остаточной реактивности (выраженного подавления агрегации тромбоцитов) – на фоне терапии тикагрелором [9]. Использование лабораторного контроля для решения вопроса о возможности деэскалации ДАТ представляется важным шагом к повышению безопасности и персонализации антиагрегантной терапии.

Исследование TROPICAL-ACS было специально спланировано для оценки возможности перехода с терапии прасугрелом на прием клопидогрела по результатам тестирования агрегационной активности тромбоцитов. Пациентам с ОКС, которым были выполнены чрескожные вмешательства, назначалась ДАТ прасугрелом и ацетилсалициловой кислотой. Перед выпиской больные были рандомизированы на две группы, в одной из которых была продолжена терапия прасугрелом, а у пациентов второй группы осуществлялся непродолжительный переход на терапию клопидогрелом (на 7 дней), после чего определялась остаточная агрегационная активность тромбоцитов. В случае достаточного антиагрегантного эффекта пациенты оставались на терапии клопидогрелом, у остальных (36% пациентов) был возобновлен прием прасугрела. При оценке результатов наблюдения в течение года не было выявлено значимых различий в частоте как ишемических, так и геморрагических событий между группами стандартного и индивидуализированного лечения [10]. Таким образом, изученный в данном исследовании подход не имел преимуществ в сравнении со стандартной терапией, но оказался вполне безопасным. Метод кратковременного перехода на клопидогрел с последующим определением остаточной реактивности тромбоцитов и возможной деэскалацией ДАТ по результатам теста может использоваться с целью существенного снижения стоимости лечения и снижения риска кровотечений на протяжении ближайшего года после перенесенного ОКС.

В случае деэскалации ДАТ в клинической практике возникает вопрос о протоколе перехода с терапии прасугрелом или тикагрелором на клопидогрел. Актуальные рекомендации на основании фармакодинамических исследований и данных регистров предлагают использование нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг через 24 ч после приема последней дозы тикагрелора или прасугрела у пациентов с ОКС и тикагрелора у стабильных пациентов. В случае перехода с прасугрела на клопидогрел у стабильных пациентов достаточно назначения 75 мг клопидогрела без нагрузочной дозы спустя 24 ч после приема последней дозы прасугрела [1]. В недавно опубликованном одноцентровом открытом фармакодинамическом исследовании SWAP-4 различия в динамике показателя агрегационной активности тромбоцитов при назначении 600 или 75 мг клопидогрела через 24 ч после приема последней дозы тикагрелора касаются только первых 48 ч, не имеет существенных различий назначение нагрузочной дозы клопидогрела через 24 или 12 ч после отмены тикагрелора, также в небольшой группе пациентов не зарегистрировано существенного влияния генотипа CYP2C19 на фармакодинамику перехода с одного препарата на другой, что наводит на мысль об отсутствии клинически значимых различий между различными схемами перехода, однако эта позиция требует подтверждения в дальнейших исследованиях [11].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, В КОТОРЫХ МОЖЕТ РАССМАТРИВАТЬСЯ ДЕЭСКАЛАЦИЯ ДАТ

В ряде клинических ситуаций у пациентов, которым инициирована ДАТ, включающая тикагрелор или прасугрел, может рассматриваться возможность или необходимость перехода на ДАТ с использованием клопидогрела.

1. Развитие геморрагических осложнений или крайне высокий риск их наступления. В некоторых случаях основанием для обсуждения возможности деэскалации терапии может быть не только состоявшееся кровотечение, но и крайне высокий риск его развития (наличие потенциального источника). В подобных слу-

чаях следует рассматривать переход на терапию клопидогрелом без нагрузочной дозы [12].

2. Непереносимость препарата, аллергические реакции или развитие иных осложнений, а также выявление (или появление) противопоказаний к его применению.
3. Необходимость постоянной пероральной антикоагулянтной терапии.
4. Отказ пациента от продолжения терапии из экономических соображений или недоступность препарата по иным причинам.
5. Низкий риск атеротромботических и ишемических событий, определенный в ходе повторной оценки. Преимущества терапии новыми P2Y₁₂-антагонистами продемонстрированы у пациентов с промежуточным и высоким риском ишемических событий, а также если терапия этими препаратами в остром периоде ОКС была инициирована у пациента, не имеющего критериев высокого или промежуточного риска, или оценка риска изменилась по результатам выполнения коронарографии (например, отсутствие предполагаемого клинически тяжелого обструктивного, многососудистого поражения) [3, 6].

Таким образом, необходимость замены одного антиагрегантного препарата на другой является нередкой клинической проблемой. В настоящее время имеются ограниченные данные исследований, как фармакодинамических, так и клинических, касающиеся данной проблемы, а также рекомендации, основанные в значительной мере на мнениях экспертов [1]. В последнее время шире обсуждаются вопросы, связанные с возможностями снижения стоимости лечения без негативного влияния на результаты и персонализированного подхода в выборе терапии. С практической точки зрения известные на сегодняшний день возможности изменения двойной антиагрегантной терапии должны приниматься во внимание с учетом индивидуальной клинической ситуации с целью достижения оптимальных результатов лечения у каждого пациента.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2018, 39: 213–254.
2. Яковлев А.Н. Антиагреганты в кардиологии: выбор оптимальной терапии для каждого пациента. *Медицинский совет* 2015;12:34–43./ Yakovlev AN. Antiaggregants in cardiology: the choice of optimal therapy for each patient. *Meditsinsky Sovet*, 2015; 12: 34–43.
3. James S et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009, 157(4): 599–605.
4. Bagai A et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4(6): 499–508.
5. Berwanger O et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*, 2018. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0612.
6. Wiwott SD et al., Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001–2015.
7. Motovska Z et al. One year Outcomes of Prasugrel Versus Ticagrelor In Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: The PRAGUE-18 Study. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(4): 371–381.
8. Cuisset T et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017, 38(41): 3070–3078.
9. Deharo P et al. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2017, 10(24): 2560–2570.
10. Sibbing D et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017, 390(10104): 1747–1757.
11. Franchi F. et al. Pharmacodynamic Effects of Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the SWAP (Switching Antiplatelet Therapy)-4 Study. *Circulation*, 2018. doi: CIRCULATIONAHA.118.033983.
12. Angiolillo DJ. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955–1975.