

АНТИАГРЕГАНТЫ В КАРДИОЛОГИИ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА

Роль антитромботической терапии в кардиологии существенно возросла в последние десятилетия. С одной стороны, результаты мониторинга причин смертности, проводимого как отдельными странами, так и глобально под эгидой Всемирной организации здравоохранения, свидетельствуют о ведущей роли тромбоза как патогенетического механизма, лежащего в основе большинства преждевременных летальных исходов. Значение этого механизма блестяще раскрывает высказывание Jens Dedichen (1959): «Люди живут, страдая атеросклерозом, но умирают от осложняющего атеросклероз тромбоза» [1]. С другой стороны, широкое применение антитромботической терапии связано не только с необходимостью профилактики как первичных, так и – в большей степени – повторных сердечно-сосудистых событий, но и с распространением малоинвазивных технологий реваскуляризации. Эндovasкулярные вмешательства, бурный рост частоты применения которых отмечается в России в последние годы, стали по-настоящему эффективными и безопасными благодаря современной антитромботической терапии.

Ключевые слова:

антиагрегантная терапия
ацетилсалициловая кислота
клопидогрел
тикагрелор

В борьбе с артериальными тромбозами, лежащими в основе наиболее серьезных и распространенных заболеваний, уносящих наибольшее число жизней, ведущая роль принадлежит антиагрегантным препаратам. Их мишень – тромбоцит – является постклеточной структурой, обеспечивающей не только процессы гемостаза, но и ряд прочих функций, перечень которых активно пополняется на основании данных исследований последних лет.

Мембрана тромбоцита содержит ряд рецепторов, активируемых различными лигандами. Фактически любое воздействие на рецепторный аппарат запускает каскадный процесс активации тромбоцитов и образования тромба. С практической точки зрения наиболее важны рецепторы к тромбоксану А₂, рецепторы к аденозиндифосфату тип Р2У12 и гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, являющиеся мишенью широко используемых антитромботических препаратов [2].

В современной кардиологической практике используется небольшое количество антиагрегантных препаратов, принадлежащих к нескольким химическим классам и имеющих различные рецепторные «мишени» и механизмы действия.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты связан с необратимым воздействием на фермент циклооксигеназу 1 тромбоцитов, участвующую в синтезе тромбоксана А₂. Снижение образования тромбоксана А₂, взаимодействующего с тромбоксановыми и простаглан-

диновыми рецепторами тромбоцитов, приводит к торможению их активации и привлечения их в зону повреждения сосудистой стенки [3].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из наиболее широко используемых антиагрегантных препаратов, применение которого лежит в основе большинства современных стратегий антитромботической терапии. АСК используется при остром коронарном синдроме (ОКС), а также для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Применение аспирина при инфаркте миокарда с подъемом ST (ОИМпST) изучено в исследовании **ISIS2** (International Studies of Infarct Survival) [4]. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 17 187 пациентам с предполагаемым ОИМпST назначались либо АСК в дозе 162,5 мг/сут в течение месяца, либо внутривенное введение стрептокиназы, либо оба вмешательства одновременно, или назначалось только плацебо. В исследовании было зарегистрировано относительное снижение риска летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение ближайших 5 недель на 21% у пациентов, получивших АСК, и на 40% у пациентов, получивших и АСК, и тромболитик. Значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на фоне терапии АСК регистрировалось при дальнейшем наблюдении пациентов (в среднем на протяжении 15 месяцев). Назначение АСК приводило к снижению риска развития нефатального инфаркта миокарда на 49% и нефатального инсульта на 46%. Назначение АСК предотвращало увеличение риска повторного инфаркта миокарда после тромболитической терапии. Важно отметить, что число сохраненных жизней на 100 пролеченных АСК пациентов увеличивается с увеличением возраста больных (от 2,5 на 100 больных моложе 60 лет до 8 на 100 пролеченных старше 60 лет). Терапия АСК в исследовании **ISIS2** приводила к увеличению числа малых кровотечений (2,5 против 1,9% в группе плацебо), но не ассоциировалась с ростом числа больших кровотечений и геморрагического

инсульта. Любопытно, что терапия АСК была эффективной независимо от времени начала приема препарата, хотя наиболее целесообразным представляется раннее назначение антиагрегантной терапии больным с ОКСпСТ [5].

У пациентов с нестабильной стенокардией в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 1 266 мужчин-ветеранов и изучалась эффективность назначения АСК в дозе 324 мг/сут на протяжении 12 нед., было показано снижение частоты развития инфаркта миокарда или смерти на 51% в группе больных, получавших АСК [6]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном Исследовательской группой по изучению нестабильной коронарной болезни (Research Group on Instability in Coronary Artery Disease, RISC). В группе из 796 мужчин с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q было зарегистрировано снижение частоты наступления комбинированной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда и смерть, на 57 и 69% соответственно [7].

Терапия АСК необходима у пациентов, подвергшихся реваскуляризации. Назначение АСК после ангиопластики коронарных артерий приводило к снижению риска летального исхода, рестеноза или инфаркта миокарда в сравнении с плацебо [8]. Терапия АСК перед выполнением аортокоронарного шунтирования и сразу после него ассоциировалась с ранним и сохраняющимся в течение года наблюдения эффектом снижения риска тромбоза аутовенозных шунтов [9, 10].

Метаанализ, объединивший 287 исследований, включающих 135 640 пациентов, получавших антиагрегантную терапию в сравнении с плацебо, и 77 тыс. пациентов, у которых сравнивались различные режимы антиагрегантной терапии, продемонстрировал значимое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии АСК как у больных групп высокого риска (перенесших ИМ), так и у больных со стабильной стенокардией, фибрилляцией предсердий, поражением периферических артерий. Следует отметить, что, помимо снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, на фоне антиагрегантной терапии регистрировалось снижение риска тромбоемболии ветвей легочной артерии на 25% [11]. По данным другого метаанализа, применение АСК для вторичной профилактики приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 1,5% в год. В то же время вопрос широкого применения АСК с целью первичной профилактики остается спорным, поскольку снижение риска сердечно-сосудистых событий уравнивается увеличением риска больших кровотечений [12].

У пациентов с венозными тромбоемболическими событиями в рандомизированном клиническом исследовании **WARFASA** терапия АСК в сравнении с плацебо была исследована у более чем 400 больных после завершения периода терапии непрямыми антикоагулянтами на протяжении 6–18 мес. Лечение проводилось на протяжении не менее двух лет. В группе, получавшей терапию АСК в дозе 100 мг/сут, риск рецидива венозных тромбозов был на 42% ниже, чем в группе плацебо [13]. В исследовании

ASPIRE, включившем 822 пациента с венозными тромбоемболическими осложнениями, на фоне терапии АСК в дозе 100 мг/сут в сравнении с плацебо было зарегистрировано снижение риска рецидивов венозного тромбоза на 26% в сравнении с плацебо, однако оно не было статистически достоверным [14].

Однократный прием только 30 мг АСК полностью блокирует синтез тромбоксана в тромбоцитах [15]. До 90% препарата адсорбируется в кишечнике, он выявляется в крови через 5–30 мин после приема, пик концентрации достигается через 2 часа. Время наступления эффекта препарата в кишечнорастворимой оболочке увеличивается в 3–4 раза, при необходимости получения быстрого эффекта таблетки АСК рекомендуется разжевывать. Период полувыведения не превышает 20 мин, однако эффект ингибирования циклооксигеназы тромбоцитов необратим, поэтому антиагрегантный эффект сохраняется в течение всего времени жизни тромбоцита (5–9 сут.). По данным метаанализа 31 рандомизированного исследования (более 192 тыс. пациентов) показано, что применение высоких доз АСК дополнительно не снижает риск сердечно-сосудистых событий, но связано с увеличением риска геморрагических осложнений [16]. Рекомендуемая нагрузочная доза АСК составляет 300 мг, поддерживающая – 75–100 мг/сут [17].

При анализе подгрупп пациентов с сахарным диабетом и больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, в рамках исследования CAPRIE было показано, что у этих категорий пациентов терапия клопидогрелом также приводит к значимому снижению риска инфаркта, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин в сравнении с терапией АСК

ТИКЛОПИДИН

Тиклопидин – первый представитель антитромбоцитарных препаратов класса тиенопиридинов, мишенью которых являются аденозиновые P2Y₁₂-рецепторы. Препарат является пролекарством, метаболизируется в печени с участием цитохрома P450 с образованием активных метаболитов. В рандомизированном исследовании **CATS** (Canadian American Ticlopidine Study) продемонстрировано относительное снижение риска инфаркта миокарда и смерти от любых причин на 25% на фоне терапии тиклопидином в сравнении с плацебо у более чем 1 000 пациентов, перенесших ишемический инсульт [18]. В шведском исследовании (The Swedish Ticlopidine Multicentre Study) зарегистрировано 29%-ное снижение смертности от любых причин у 687 пациентов с заболеванием периферических артерий [19]. Основной причиной снижения смертности оказалось уменьшение частоты развития фатального инфаркта миокарда. Возможности применения этого препарата, требующего двукратного приема в сутки, ограничены высокой частотой побочных эффектов, особенно тяжелой нейтропении, частота развития которой достигает 3,4% [20].

КЛОПИДОГРЕЛ

Клопидогрел относится ко второму поколению антиагрегантных препаратов класса тиенопиридинов. Для образования активной формы требуется метаболизм препарата, происходящий в несколько этапов. Активные метаболиты, содержащие свободную тиоловую группу, необратимо блокируют P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов. Фармакокинетика изучена главным образом для неактивного метаболита, что затрудняет оценку связи клинических эффектов с фармакокинетическими показателями [21], и зависит от генетических детерминант – в наибольшей степени от полиморфизма гена, кодирующего изоформу печеночного цитохрома P450 – CYP2C19 [22]. Дозозависимое подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов регистрируется через 2 ч после приема клопидогрела и нарастает в течение 3–7 дней на фоне ежедневного приема препарата, достигая плато [23]. При приеме нагрузочной дозы 600 мг пик антиагрегантного действия отмечается в пределах 3–8 ч после приема [24]. Применение клопидогрела (Плавикс, «Санofi») изучено в крупных международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которые суммарно включено более 90 тыс. пациентов.

Прямое сравнение эффективности применения клопидогрела и АСК с целью вторичной профилактики проведено в исследовании **CAPRIE** (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). В исследование было включено 19 185 пациентов, преимущественно мужского пола (средний возраст 63 года), групп высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или имеющих клинически выраженное заболевание периферических артерий. Длительность наблюдения составила около двух лет. Назначение клопидогрела в дозе 75 мг/сут в сравнении с терапией АСК в дозе 325 мг/сут приводило к статистически значимому относительному снижению риска наступления комбинированной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин на 8,7% [25]. При последующем анализе подгрупп пациентов с сахарным диабетом и больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, в рамках исследования **CAPRIE** было показано, что у этих категорий пациентов терапия клопидогрелом также приводит к значимому снижению риска инфаркта, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин в сравнении с терапией АСК [26].

ДВОЙНАЯ АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В 1998 г. практически одновременно были опубликованы результаты нескольких исследований, продемонстрировавших преимущества применения терапии комбинацией антиагрегантных препаратов – АСК и тиклопидином – в сравнении с терапией АСК и непрямыми антикоагулянтами у пациентов, подвергшихся чрескожным вмешательствам. Можно говорить о том, что эти антикоагулянты открыли эру двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) [27,

28]. Но спустя два года в исследовании **CLASSICS** (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) было продемонстрировано превосходство терапии комбинацией клопидогрела и АСК в сравнении с комбинацией АСК и тиклопидина на протяжении четырех недель у больных, которым была выполнена ангиопластика со стентированием коронарных артерий [29].

Наиболее значимые результаты в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне ДАТ достигнуты при лечении пациентов группы наиболее высокого риска – больных с острым коронарным синдромом (ОКС). В рандомизированное исследование **CURE** (Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent ischemic Events) были включены 12 562 пациента с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема ST, которым в дополнение к терапии АСК (75–325 мг/сут) назначались клопидогрел с нагрузочной дозой 300 мг и последующим приемом в дозе 75 мг/сут или плацебо на срок от 3 до 12 мес. [30]. В качестве комбинированной первичной конечной точки регистрировалась частота таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт. ДАТ с использованием сочетания клопидогрела и АСК ассоциировалась с меньшей частотой суммы перечисленных событий – 9,3 против 11,4% в сравнении с группой контроля, что соответствует статистически значимому относительному снижению риска неблагоприятных событий на 20%. Также регистрировались меньшая частота нефатальных инфарктов миокарда в группе клопидогрела (относительное снижение на 23%), рецидивов стенокардии (снижение на 9%) и тенденция к снижению смертности от любых причин (5,1 против 5,5% в группе плацебо), которая, однако, не была статистически значимой. Анализ подгрупп продемонстрировал эффективность лечения клопидогрелом различных категорий пациентов, особенно групп высокого риска. Наиболее выраженный эффект снижения риска неблагоприятных событий на фоне терапии клопидогрелом зарегистрирован у пациентов, подвергшихся чрескожным вмешательствам или операции аортокоронарного шунтирования [31, 32].

Наиболее значимые результаты в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне двойной антиагрегантной терапии достигнуты при лечении пациентов группы наиболее высокого риска – больных с острым коронарным синдромом

У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST позитивные эффекты ДАТ с применением клопидогрела и АСК подтверждены результатами двух крупных многоцентровых рандомизированных испытаний. В исследование **COMMIT** (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), проводившееся в научных центрах в Китае, включено 45 852 пациента с инфарктом миокарда. Кратковременная (около двух

недель) терапия сочетанием клопидогрела в дозе 75 мг/сут в сравнении с плацебо, в дополнение к АСК в дозе 162 мг/сут, привела к небольшому, но статистически значимому снижению риска развития комбинированной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, инсульт и смерть, на 9%, а также снижению риска смерти от всех причин на 7% [33]. В исследовании **CLARITY TIMI 28** (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy—Thrombolysis In Myocardial Infarction 28) зарегистрировано относительное снижение риска наступления комбинированной конечной точки, включающей смерть, инфаркт миокарда и окклюзию инфаркт-зависимой артерии по данным ангиографии, на 36% у 3 491 пациента с острым коронарным синдромом с подъемом ST, получавших терапию клопидогрелом в дополнение к АСК и тромболитической терапии [34]. В реальной клинической практике в регистре **ACOS** (Acute Coronary Syndrome Registry), в который было включено 5 886 пациентов с ОКС с подъемом ST, из которых 2 707 было проведено первичное чрескожное вмешательство, 1 734 – тромболитическая терапия, а 1 445 больным реперфузионная терапия не проводилась, было выявлено значимое снижение смертности от всех причин в течение 12 месяцев у пациентов, получавших ДАТ клопидогрелом и АСК, в целом по всей группе и в подгруппах пациентов, получивших реперфузионную терапию в ранние сроки заболевания [35].

У пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца, которым запланировано выполнение чрескожного вмешательства – ангиопластики со стентированием коронарных артерий – в исследовании **CREDO** (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), назначение нагрузочной дозы клопидогрела перед вмешательством с последующей терапией клопидогрелом в течение года привело к относительному снижению риска наступления комбинированной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин, на 27% в сравнении с терапией АСК и плацебо [36].

У больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском эмболических осложнений (оценка по шкале CHADS₂ 2 балла и более) гипотеза о эффективности ДАТ клопидогрелом и АСК в сравнении с терапией непрямими антикоагулянтами с достижением целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) не получила подтверждения в рандомизированном исследовании **ACTIVE-W** (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) [37]. Вместе с тем в аналогичном исследовании **ACTIVE-A**, в котором у аналогичной группы пациентов с фибрилляцией предсердий проведено сравнение терапии клопидогрелом или плацебо в дополнение к приему аспирина у пациентов, не получающих антикоагулянты, было показано снижение риска развития инсульта в группе клопидогрела на 28%, однако ДАТ у данной группы пациентов сопровождалась значимым увеличением риска кровотечений [38].

В последние годы, с развитием эндоваскулярных технологий, в кардиологической практике появились новые

категории пациентов, нуждающихся в антиагрегантной терапии. Транскатетерная имплантация аортального клапана (Transcatheter aortic valve implantation, TAVI) предполагает назначение пациентам, не имеющих дополнительных оснований для терапии пероральными антикоагулянтами, назначение клопидогрела и АСК на срок от 3 до 6 мес., с дальнейшей пожизненной терапией АСК. У пациентов, принимающих антикоагулянт, в течение первых 3–6 мес. в дополнение к нему следует назначить клопидогрел. Данные о риске ишемических осложнений после транскатетерной имплантации клапана различны, но он может достигать 5% в течение ближайших 30 дней. Вместе с тем в настоящее время накоплено недостаточно данных для стратификации риска и определения оптимальной продолжительности ДАТ после TAVI [39]. Данное показание также не включено в инструкцию по медицинскому применению клопидогрела.

Наиболее выраженный эффект снижения риска неблагоприятных событий на фоне терапии клопидогрелом зарегистрирован у пациентов, подвергшихся чрескожным вмешательствам или операции аортокоронарного шунтирования

ПРАСУГРЕЛ

Как и клопидогрел, прасугрел является производным тиенопиридина, представляя третью генерацию ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов данного химического класса. Для образования активной формы требуется окисление с участием системы цитохромов в печени, происходящее в один этап. В исследовании **TRITON-TIMI 38** (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) 13 608 пациентов с ОКС, которым было запланировано проведение ЧКВ после проведения коронарографии и оценки анатомических изменений коронарного русла, были рандомизированы в группы лечения прасугрелом (нагрузочная доза 60 мг, затем 10 мг/сут) и клопидогрелом (300 и 75 мг/сут соответственно) в дополнение к терапии АСК; продолжительность наблюдения составила чуть более года [40]. В группе прасугрела отмечалось значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, развития нефатального инфаркта миокарда и инсульта. При этом при оценке результатов с учетом безопасности лечения в подгруппах больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, массой тела менее 60 кг, а также у пациентов старше 75 лет риск осложнений на фоне терапии прасугрелом превышал возможную пользу от лечения.

В исследовании **TRILOGY-ACS** (Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) у пациентов с ОКС, получавших консервативное лечение и не подвергавшихся чрескожным вмешательствам в течение первых 72 ч с момента появления симптомов, терапия прасугре-

лом в дополнение к АСК не привела к снижению риска ишемических событий и неблагоприятных исходов в сравнении с терапией клопидогрелом и АСК [41].

ТИКАГРЕЛОР

Тикагрелор по химической структуре является циклопентилтриазолопиримидином, не требует биотрансформации для осуществления прямой и обратимой блокады P2Y12-рецепторов тромбоцитов. Тем не менее метаболизм препарата в печени происходит, и до 30–40% антиагрегантного эффекта препарата опосредовано активным метаболитом, образующимся при участии печеночной системы цитохрома CYP3A. Период полувыведения тикагрелора составляет около 7 ч, что в сочетании с обратимым характером связывания с P2Y12-рецепторами определяет необходимость приема препарата дважды в день [42].

Основные доказательства эффективности и данные, касающиеся безопасности применения тикагрелора в рамках ДАТ у пациентов с ОКС, получены в одном крупном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании **PLATO** (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) и его субанализах [43]. Этот факт придает особое значение критериям включения и невключения в исследование, на основании которых сформирована когорта больных, для которых имеются данные о безопасности и эффективности исследуемой терапии. На пациентов, не соответствующих этим критериям, не вполне корректно экстраполировать результаты исследования, в т. ч. и характеристики безопасности применения тикагрелора.

Положительный эффект пероральных антикоагулянтов (низкой дозы ривароксабана) у больных, перенесших ОКС, продемонстрирован только в комбинации с клопидогрелом

В исследование **PLATO** включались пациенты с ОКС в первые 24 ч с момента дебюта заболевания. Пациенты с ОКС с подъемом ST могли быть включены, если планировалось выполнение первичного чрескожного вмешательства; пациенты с ОКС без подъема ST включались независимо от выбранной стратегии лечения. В это многоцентровое исследование было включено 18 624 пациента, рандомизированных в группы тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, затем по 90 мг дважды в сутки) и клопидогрела (300–600 и 75 мг/сут соответственно). В группу тикагрелора, в соответствии с дизайном исследования, могли быть включены пациенты, получившие клопидогрел (например, нагрузочную дозу на догоспитальном этапе) в дозе суммарно до 675 мг. Терапия тикагрелором на протяжении 12 мес. приводила к значимому снижению частоты наступления комбинированной первичной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, а также снижению риска

смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, тромбоза стентов. Анализ многочисленных подгрупп пациентов подтвердил справедливость общих выводов исследования для различных категорий больных, а также выявил негативный эффект использования высокой дозы АСК в сочетании с тикагрелором (не рекомендуется доза АСК свыше 100 мг).

С учетом отбора пациентов на этапе включения в исследование **PLATO** на сегодняшний день тикагрелор не изучен у пациентов с ОКС в качестве монотерапии (без одновременного приема ацетилсалициловой кислоты) в сочетании с пероральными антикоагулянтами, а также в составе длительной тройной антитромботической терапии. Положительный эффект пероральных антикоагулянтов (низкой дозы ривароксабана) у больных, перенесших ОКС, тоже продемонстрирован только в комбинации с клопидогрелом [44].

В исследовании **PEGASUS-TIMI 54** (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) у 21 162 пациентов изучалась длительная терапия тикагрелором (90 или 60 мг дважды в сутки) в дополнение к терапии малыми дозами АСК в сравнении с плацебо у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших ИМ 1–3 года назад, но без инсульта в анамнезе. Исследование продемонстрировало эффективность тикагрелора в отношении снижения частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта и инсульта, при этом применение препарата в дозе 60 мг дважды в день характеризовалось оптимальным соотношением эффективности и безопасности [45].

В последние годы внимание исследователей привлекают дополнительные фармакологические эффекты антиагрегантных препаратов, не связанные непосредственно с ингибированием функций тромбоцитов. В частности, для препаратов группы тиенопиридинов *in vitro* продемонстрирована возможность образования нитрозотиольных метаболитов, потенциально обладающих вазо- и кардиопротективными свойствами [46]. В недавнем исследовании обнаружено значимое повышение уровня нитрозотиолов в крови пациентов после приема нагрузочной дозы прасугрела [47]. У пациентов, получающих терапию тикагрелором, регистрируется повышение уровня аденозина в крови, обусловленное ингибированием пассивного транспорта аденозина в клетки [48].

Результаты основных исследований антиагрегантных препаратов представлены в *таблице 1*.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

В большинстве проведенных исследований с применением ДАТ продолжительность лечения была ограничена 12 месяцами. Ретроспективный анализ данных в исследовании **CHARISMA** (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) впервые продемонстриро-

Таблица 1. Основные исследования антиагрегантных препаратов

Акроним	Исследуемая популяция	Эффективность	Безопасность
Клопидогрел			
CURE 2001 n = 12 562	ОКСбпСТ	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 20%	Увеличение риска больших кровотечений
CURE-PCI 2001 n = 2 658	ОКСбпСТ инвазивная стратегия	ССС/ОИМ/Реваск. снижение 30%	NS vs плацебо
CREDO 2006 n = 2 116	ОКС, ЧКВ + DES	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 27%	NS vs контроль
CLARITY TIMI 28 2005 n = 3 491	ОКСпСТ	ССС/ОИМ/оккл.IRA снижение 36%	NS vs плацебо
PCI-CLARITY TIMI 28 2005 n = 1 863	ОКСпСТ инвазивная стратегия	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 56%	NS vs плацебо
CLARITY AMBULANCE 2005 n = 217	ОКСпСТ ДГТЛТ	Вторичные точки	NS vs плацебо
COMMIT-CCS 2005 n = 45 852	ОКСбпСТ	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 9%	NS vs плацебо
CURRENT-OASIS 7 2010 n = 12 566	ОКС 2/3 + ЧКВ 75 vs 150 mg	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 15%	Увеличение риска больших кровотечений
DAPT 2014 n = 9 961	ОКС + ЧКВ, плановое ЧКВ	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 29% ТРОМБОЗ СТЕНТА Снижение 71%	Увеличение риска кровотечений
Прасургрел			
TRITON-TIMI 38 2007 n = 13 608	ОКС + ЧКВ	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 19% vs клопидогрел	Увеличение риска больших кровотечений
TRILOGY-ACS 2012 n = 9 326	ОКСбпСТ, консервативная терапия	ССС/ОИМ/ОНМК нет достоверных различий vs клопидогрел	Увеличение риска больших + малых кровотечений
Тикагрелор			
PLATO 2008 n = 18 624	ОКСпСТ, только ЧКВ ОКСбпСТ	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 16% vs клопидогрел	Увеличение риска больших кровотечений
PEGASUS-TIMI 54 2015 n = 21 162	Перенесенный инфаркт миокарда	ССС/ОИМ/ОНМК снижение 15% vs плацебо	Увеличение риска больших кровотечений (TIMI)

ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ+DES – чрескожное коронарное вмешательство с установкой стента с лекарственным покрытием; ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ; ДГТЛТ – догоспитальная тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СССР – сердечно-сосудистая смерть; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; Реваск. – экстренная реваскуляризация; Оккл.IRA – окклюзия артерии, связанной с инфарктом; NS – разница с группой сравнения статистически незначима.

вал возможные преимущества длительной ДАТ сочетанием клопидогрела и АСК на протяжении в среднем 28 месяцев в сравнении с терапией только АСК для вторичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с симптомными сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно у пациентов, перенесших в прошлом ИМ [49]. Запланированный вторичный анализ данных исследования **TRILOGY ACS** продемонстрировал снижение риска повторных неблагоприятных событий у пациентов моложе 75 лет с ангиографически подтвержденным атеросклеротическим поражением коронарного русла на фоне продолжения ДАТ сочетанием прасургрела и АСК более 1 года [50].

Недавно опубликованные результаты исследования **DAPT** (Dual Antiplatelet Therapy), в котором 9 961 пациент, завершивших ДАТ сочетанием клопидогрела (большинство пациентов) или прасургрела с АСК на протяжении 12 мес. без развития нежелательных эффектов, были рандомизированы на две группы, в одной из которых ДАТ была продолжена еще на 18 месяцев (суммарная продолжительность ДАТ 30 месяцев), в другой группе пациенты продолжали терапию только АСК. Длительная ДАТ приводила к снижению частоты тромбозов стентов на 81% (0,4 против 1,4%; $p < 0,001$), наступления комбинированной конечной точки, включающей смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт, – на 29% (4,3 против 5,9%; $p < 0,001$). Также выявлено значительное снижение частоты ИМ на фоне пролонгированной ДАТ, и особенно частоты ИМ, не связанных с тромбозом стента, – на 55% [51]. Наблюдение за пациентами на протяжении 3 месяцев после завершения лечения в исследовании DAPT продемонстрировало скачкообразный рост частоты тромбозов стента и ИМ у пациентов, получавших ДАТ на протяжении 30 мес. [52]. По-видимому, этот факт говорит о сохраняющемся повышенном риске ишемических событий и возможной пользе продолжения ДАТ свыше 30 мес. Это подтверждают результаты исследования **OPTIDUAL** (Optimal Dual Antiplatelet Therapy), в

котором ДАТ клопидогрелом и АСК продолжалась на протяжении 48 мес. Такая длительная ДАТ в сравнении с терапией только АСК не привела к значимому снижению частоты наступления первичной конечной точки, включающей смерть, инфаркт, инсульт и большое кровотечение. Вторичный анализ продемонстрировал определенный тренд снижения риска смерти, инфаркта или инсульта (снижение риска на 36%, $p = 0,06$) [53]. Следует отметить, что в исследовании **OPTIDUAL** подтверждена безопасность ДАТ клопидогрелом и АСК на протяжении 48 мес. Последняя редакция европейских рекомендаций по лечению ОКС без подъема ST предполагает рассмотрение возможности назначения ДАТ длительностью более 12 мес. определенной категории пациентов [54].

ТРОЙНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В ряде случаев пациенты, подвергающиеся ангиопластике со стентированием коронарных артерий или переносащие ОКС, нуждаются в проведении постоянной терапии пероральными антикоагулянтами по причине наличия фибрилляции предсердий с высоким риском развития инсульта, механических протезов клапанов сердца, необходимости лечения и профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Риск тромбоза стентов возрастает при отмене клопидогрела, тогда как отмена антикоагулянта (антагониста витамина К) приводит к увеличению риска инсульта. Применение одновременно АСК, клопидогрела и непрямого антикоагулянта приводит к увеличению риска больших кровотечений. Данные об эффективности и безопасности данной комбинации препаратов получены преимущественно из ретроспективных наблюдательных исследований, небольших исследований с дизайном «случай – контроль». В открытом рандомизированном многоцентровом исследовании WOEST (Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting) у 573 пациентов, подвергшихся ЧКВ, проведено сравнение тройной антитромботической терапии и двойной терапии непрямым антикоагулянтом и клопидогрелом. Исследование продемонстрировало значительное снижение риска геморрагических осложнений без увеличения частоты ишемических событий в группе двойной терапии, что приводило к увеличению выживаемости [55]. Подходы к проведению тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий обобщены в виде консенсуса экспертов [56]. В соответствии с этим документом, для определения оптимальной схемы антитромботической терапии необходима оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASC и риска кровотечений по шкале HAS-BLED. У пациентов с низким и умеренным геморрагическим риском (HAS-BLED 0–2 балла) после планового ЧКВ рекомендуется проведение тройной антитромботической терапии на протяжении 4 нед., а в случае ОКС – на протяжении 6 мес., с последующим переходом на терапию клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом до 12 мес., и затем прием только антикоагулянта. У больных с высоким геморрагическим риском (HAS-BLED 3 балла и

более) в случае умеренного риска инсульта (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASC у мужчин) рекомендована двойная терапия клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом на протяжении 12 мес., а в случае высокого риска инсульта или при ОКС – тройная терапия на протяжении 4 недель с последующим переходом на прием клопидогрела и антикоагулянта до 12 мес.; после 12 мес. с момента проведения ЧКВ рекомендуется терапия только пероральным антикоагулянтом. В рамках тройной антитромботической терапии изучено сочетание антагонистов витамина К, клопидогрела и АСК. Использование в рамках тройной терапии прасугрела, тикагрелора, новых пероральных антикоагулянтов не рекомендуется.

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Наиболее серьезными осложнениями антиагрегантной терапии являются кровотечения, наиболее часто развиваются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, внутричерепные кровоизлияния. Развитие кровотечений увеличивает риск ишемических событий и ассоциировано со значимым увеличением частоты неблагоприятных исходов. Терапия АСК приводит к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений в 2,1 и внутричерепных кровоизлияний в 1,7 раза [57]. ДАТ с использованием комбинации клопидогрела и АСК в сравнении с терапией АСК приводила к дополнительному увеличению риска развития «больших» кровотечений на 38%, без увеличения частоты жизнеугрожающих, фатальных и внутричерепных кровоизлияний [30]. В сравнении с ДАТ клопидогрелом и АСК терапия тикагрелором в сочетании с АСК приводит к значимому увеличению частоты «больших» кровотечений, не связанных с проведением коронарного шунтирования, суммы «больших» и «малых» кровотечений, фатальных внутричерепных кровоизлияний. Для тикагрелора характерны также специфические побочные эффекты, такие как развитие одышки и брадикардии [43]. Увеличение продолжительности ДАТ приводит к дополнительному увеличению риска кровотечений. Риск развития геморрагических осложнений на фоне ДАТ может быть снижен за счет преимущественного использования лучевого доступа вместо бедренного у пациентов, подвергающихся ЧКВ, а также назначения антисекреторных препаратов группы ингибиторов протонной помпы пациентам с высоким риском развития желудочно-кишечных кровотечений. Несмотря на риски геморрагических осложнений, значимое снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий определяет итоговый положительный эффект антиагрегантной терапии.

ВЫБОР АНТИАГРЕГАНТНОГО ПРЕПАРАТА

Первой линией антиагрегантной терапии при ОКС, экстренных и плановых чрескожных вмешательствах и в рамках вторичной профилактики является назначение низких доз (75–100 мг) ацетилсалициловой кислоты. У пациентов высокого риска (когорты исследования CAPRIE)

может использоваться монотерапия клопидогрелом. Сочетание клопидогрела и АСК является универсальной схемой ДАТ, применимой у пациентов при различных видах ОКС, в комбинации с тромболитической терапией или постоянным приемом пероральных антикоагулянтов после плановых ЧКВ. Вместе с тем современные рекомендации предусматривают преимущественное назначение прасургрела или тикагрелора в сочетании с АСК пациентам с ОКС при возможности такой терапии и отсутствии противопоказаний [17].

Тикагрелор, в отличие от клопидогрела, не изучен в достаточной степени у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (в т. ч. подвергнутых чрескожным вмешательствам), а также в качестве возможного средства профилактики инсульта или компонента тройной антитромботической терапии у больных с

фибрилляцией предсердий. Среди пациентов с ОКС преимущественное назначение клопидогрела в рамках ДАТ должно рассматриваться у больных без стойкого подъема ST с низким риском неблагоприятного исхода (отсутствие повышения маркеров повреждения миокарда, низкий риск при оценке по шкалам риска), больных с ОКС с подъемом ST, которым проводится тромболитическая терапия или по каким-либо причинам не проводится реперфузионная терапия, невозможно назначение АСК или требуется проведение постоянной терапии пероральными антикоагулянтами, включая назначение низкой дозы ривароксабана (2,5 мг дважды в сутки) с целью вторичной профилактики, а также у пациентов, у которых на фоне терапии тикагрелором развились побочные эффекты [44]. У пациентов перечисленных групп, если они уже получали терапию тикагрелором,

Таблица 2. Схемы назначения антиагрегантных препаратов

Препарат	Показания	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза	Длительность лечения	Рекомендуемый перерыв перед выполнением АКШ у стабильных пациентов
Ацетилсалициловая кислота	Все типы ОКС. Вторичная профилактика у больных высокого риска. АКШ. TAVI.	150–300 мг	75–100 мг	Неопределенно долго	Прекращение не рекомендуется
Ацетилсалициловая кислота	ЧКВ у пациентов на постоянной терапии антикоагулянтами	150–300 мг	75–100 мг	1-6 мес.	7 дней
Клопидогрел	Вторичная профилактика у пациентов высокого риска (после ИМ, ОНМК, с заболеванием периферических артерий), не получающих АСК	нет	75 мг/сут	До 2 лет и более	5 дней
Клопидогрел	ОКС с подъемом ST, тромболитическая терапия, у пациентов < 75 лет, в сочетании с АСК	300 мг	75 мг/сут	1 год	5 дней
Клопидогрел	ОКС с подъемом ST, тромболитическая терапия, у пациентов 75 лет и старше, в сочетании с АСК	нет	75 мг/сут	1 год	5 дней
Клопидогрел	ОКС с подъемом ST – первичное ЧКВ, ОКС без подъема ST у пациентов, нуждающихся в терапии пероральными антикоагулянтами	300–600 мг	75 мг/сут	1 год	5 дней
Клопидогрел	Пациенты с ОКС с подъемом ST без реперфузионной терапии	300 мг	75 мг/сут	1 год	5 дней
Клопидогрел	ЧКВ при ОКС. ЧКВ у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты. Плановое ЧКВ**	600* мг	75 мг/сут	1 год	5 дней
Клопидогрел	Фибрилляция предсердий с высоким риском эмболии (при отсутствии терапии антикоагулянтами)	нет	75 мг в сут.	1 год	5 дней
Клопидогрел	ОКС без подъема и с подъемом сегмента ST при наличии противопоказаний к прасургрелу, тикагрелору	300 мг	75 мг в сутки	1 год ^а	5 дней
Прасургрел	ОКС с проведением ЧКВ	60 мг	10 мг/сут	1 год	7 дней
Тикагрелор	ОКС с подъемом ST, первичное ЧКВ	180 мг	90 мг 2 раза в день	1 год	3–5 дней
Тикагрелор	ОКС без подъема ST	180 мг	90 мг 2 раза в день	1 год	3–5 дней

* В соответствии с инструкцией по применению рекомендованная нагрузочная доза составляет 300 мг [59].

** Согласно инструкции по применению, плановое ЧКВ не входит в число показаний к назначению [59].

^а При хорошей переносимости в течение 1 года у пациентов с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечений терапия может быть продлена свыше 12 мес. Однако рекомендованная длительность терапии составляет 12 мес.

Таблица 3. Применение антиагрегантных препаратов у больных с ОКС и при проведении ЧКВ

	Ацетилсалициловая кислота	Клопидогрел	Тикагрелор
ОКС с подъемом ST, тромболитис	++	++	-
ОКС с подъемом ST, первичное ЧКВ	++	+	++
ОКС с подъемом ST, без реперфузии	++	+	-
ОКС без подъема ST промежуточного и высокого риска	++	+	++
Плановое ЧКВ	++	++*	-
ЧКВ, ОКС у пациентов, постоянно получающих пероральные антикоагулянты	+	++	-

* Согласно инструкции по применению, плановое ЧКВ не входит в число показаний к назначению [59].
 ++ Препарат выбора. + Применение у определенных групп пациентов. - Применение не рекомендовано.

требуется переход на лечение клопидогрелом. Общепринятой схемы подобного перехода в настоящее время не существует; у пациентов, не имеющих высокого риска геморрагических осложнений, следует рассматривать начало терапии клопидогрелом с приема нагрузочной дозы. В наблюдательном исследовании TRANSLATE-ACS на терапию клопидогрелом были переведены 13,6% пациентов, исходно получавших тикагрелор или прасугрел, при этом 48% всех случаев перехода происходило при выписке из стационара. Перевод на клопидогрел не приводил к увеличению частоты таких событий, как смерть, ИМ, инсульт, незапланированная реваскуляризация [58]. Переход на терапию тикагрелором у пациентов, получивших нагрузочную дозу клопидогрела, изучен в рамках исследования PLATO и предполагает начало

терапии независимо от времени предшествующего приема клопидогрела с нагрузочной дозы (180 мг).

Схемы назначения антиагрегантных препаратов по различным показаниям и возможности применения антиагрегантной терапии у пациентов, подвергающихся ЧКВ, а также у пациентов с ОКС представлены в *таблицах 2 и 3.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиагрегантная терапия остается краеугольным камнем в лечении острых форм ишемической болезни сердца, вторичной профилактике, лечении больных с использованием современных рентген-эндоваскулярных технологий. Доказательная база применения антиагрегантных препаратов основана на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, включавших десятки тысяч пациентов. Высокая эффективность антиагрегантной терапии, возможность значительного снижения риска ишемических событий идут рука об руку с вероятным риском серьезных осложнений терапии – кровотечений. Корректное использование антиагрегантных препаратов с учетом результатов известных исследований, положений актуальных клинических рекомендаций является основой эффективного и безопасного лечения кардиологических пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Dedichen J. Thrombosing atherosclerosis. Result of long-term anticoagulant therapy. *Brit Med J*, 1956, 11: 1038-1039.
- Garg VP, Halperin JL, Novel Antiplatelet and Anticoagulant Agents in the Cardiac Care Unit. *Cardiol Clin*, 31 (2013) 533–544.
- Mega JL, Simon T: Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*, 386: 281-291, 2015
- ISIS2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group : Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction. *Lancet*, 1988, 2: 349-360.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1179-1182.
- Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med*, 1983, 309: 396-403.
- Research Group on Instability in Coronary Artery Disease (RISC) Investigators: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*, 1990, 336: 827-830.
- Savage MP, Goldberg S, Bove AA, et al: Effect of thromboxane A. *Circulation*, 1995, 92: 3194-3200.
- Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al: Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration cooperative study. *Circulation*, 1989, 80: 1190-1197.
- Gavaghan TP, GebSKI V, and Baron DW: Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation*, 1991, 83: 1526-1533.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71-86.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration : Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1849-1860.
- Becattini C, Agnelli G, Schenone, et al: Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1959-1967.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al: Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1979-1987.
- Patrono C: Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*, 1994, 330: 1287-1294.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al: Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*, 2005, 95: 1218-1222.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 2014, 35, 2541–2619.
- Gent M, Donald Easton J, Hachinski VC, et al: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1989, 333: 1215-1220.
- Janzon L, Bergqvist J, Bober J, et al: Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med*, 1990, 227: 301-308.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al: A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1665-1671.
- Яковлев А.Н. Применение воспроизведенных форм клопидогрела в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: все ли вопросы решены? *Медицинский совет*, 2014, 12: 40-43.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009, 360: 354-362.
- Caplain H, Thebault JJ, and Necciari J: Clopidogrel does not affect the pharmacokinetics of theophylline. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25: 65-68.
- Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al: Time dependence of platelet inhibition after a 600mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2005, 111: 2560-2564.
- CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-1339.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.