

ПОИСК ОПТИМАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

ПРИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ацетилсалициловая кислота остается основой антитромбоцитарного лечения при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), в т. ч. после шунтирования коронарных артерий. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), состоящая из ацетилсалициловой кислоты и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), уменьшает риск рецидива основных ишемических осложнений у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) и/или подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), но неизбежно повышает риск больших кровотечений по сравнению с антитромбоцитарной монотерапией. Принцип индивидуализации лечения реализуется на основе оценки клинического статуса пациента (стабильная ИБС или ОКС), соотношения риска ишемических осложнений и кровотечения, стратегии ведения. В обзоре представлена доказательная база антитромбоцитарной терапии стабильной ИБС и ОКС при консервативном лечении и реваскуляризации миокарда, являющаяся основой положений действующих клинических рекомендаций. Оптимальная продолжительность ДАТ после ОКС и ЧКВ, согласно современным представлениям, может варьировать от 1 до 48 месяцев и продолжает изучаться в рандомизированных исследованиях. В самое последнее время формируется принцип деэскалации антитромбоцитарной терапии после ОКС и ЧКВ, развиваемый с учетом активно обсуждаемых результатов клинических проектов, опубликованных во второй половине 2017 г.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия, ишемическая болезнь сердца, острые коронарные синдромы, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

S.G. KANORSKY, MD, Prof., Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

SEARCH FOR AN OPTIMAL EFFICACY-TO-SAFETY RATIO FOR ANTI-PLATELET THERAPY OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Acetylsalicylic acid remains the basis of anti-platelet therapy for stable ischemic heart disease (IHD), including condition after coronary artery bypass grafting. Double anti-platelet therapy (APT) consisting of acetylsalicylic acid and a P2Y₁₂ receptor inhibitor (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) reduces the risk of recurrence of major ischemic complications in patients with acute coronary syndromes (ACS) and/or those who underwent percutaneous coronary intervention (PCI), but inevitably increases the risk of major bleeding compared with anti-platelet monotherapy. The principle of personalized treatment is implemented on the basis of an assessment of the patient's clinical status (stable ischemic heart disease or ACS), the ratio of the ischemic and bleeding risks, strategies of management. The review presents the evidence-base to support anti-platelet therapy of stable IHD and ACS in conservative treatment and myocardial revascularization, which forms the basis of the current clinical guidelines. According to the current views the optimal duration of APT after ACS and PCI can vary from 1 to 48 months and continues to be studied in randomized trials. Most recently, the principle of de-escalation of anti-platelet therapy after ACS and PCI has been developed, taking into account the actively discussed findings of clinical projects published in the second half of 2017.

Keywords: anti-platelet therapy, ischemic heart disease, acute coronary syndromes, acetylsalicylic acid, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения нашей планеты (почти 18 млн умерших в 2015 г., в т. ч. около 9 млн человек от ишемической болезни сердца – ИБС) [1]. При этом «убийцей №1» признается инфаркт миокарда (ИМ), как правило развивающийся в результате атеротромбоза [2]. Тромбоциты играют важную роль в патогенезе атеротромботических событий, что обосновывает применение антитромбоцитарной терапии в их профилактике [3]. Ацетилсалициловая кислота (АСК) остается эффективным и доступным средством, необратимо ингибирующим циклооксигеназу-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А₂, подавляется агрегация тромбоцитов и снижается частота рецидивов

основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов со стабильной ИБС или острыми коронарными синдромами (ОКС) [4]. Однако проблема «остаточного риска» атеротромбоза (неблагоприятных событий, которые не удалось предотвратить) служила стимулом к проведению дальнейших исследований. Достижения в понимании механизмов, с помощью которых тромбоциты участвуют в атеротромботических процессах, привели к созданию новых препаратов, способных ингибировать активность тромбоцитов через другие механизмы.

В настоящее время доступны пероральные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов: тиенопиридины (клопидогрел, прасугрел) и тикагрелор. АСК и клопидогрел изучены

при широком спектре клинических состояний у больных ИБС, тогда как более активные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов прасугрел и тикагрелор оценивались у пациентов с ОКС. Показано, что двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) уменьшает риск рецидива основных ишемических событий у пациентов с ОКС и/или подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), но неизбежно повышает риск больших кровотечений по сравнению с антитромбоцитарной монотерапией. Принцип индивидуализации терапии реализуется на основе оценки клинического статуса пациента (стабильная ИБС или ОКС), соотношения риска ишемических осложнений и кровотечения, стратегии ведения (консервативное лечение, ЧКВ или шунтирование коронарных артерий) [2, 5–7].

СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Консервативное лечение

АСК признается «краеугольным камнем» вторичной профилактики у пациентов со стабильной ИБС независимо от стратегии лечения. По данным метаанализа 16 исследований вторичной профилактики (n = 17 000), низкая доза АСК (75–150 мг/день) значительно снижает риск сердечно-сосудистой смерти или нефатального ИМ (относительный риск – ОР 0,80 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,73 до 0,88), ИМ (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,60 до 0,80), ишемического инсульта (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,61 до 0,99) и смертельного исхода (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82–0,99), одновременно повышая риск геморрагического инсульта (ОР 1,67 при 95% ДИ от 0,97 до 2,90) и большого экстракраниального кровотечения (ОР 2,69 при 95% ДИ от 1,25 до 5,76) [4].

В исследовании CAPRIE у 19 185 пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием, обусловленным атеросклерозом (недавний ишемический инсульт, недавний ИМ или симптоматическое заболевание периферических артерий), лечение клопидогрелом (75 мг/сут) по сравнению с аспирином (325 мг/сут) при медиане наблюдения 2 года достоверно (на 8,7%; p = 0,04) снижало суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или ишемического инсульта. При этом не отмечалось повышения частоты внутричерепного (0,31% против 0,43%; p = 0,23) и желудочно-кишечного кровотечения (0,49% против 0,71%; p = 0,05) у получавших клопидогрел и АСК соответственно [8].

Согласно действующим рекомендациям, длительный прием низкой дозы АСК рекомендуется всем пациентам со стабильной ИБС, а клопидогрел (75 мг/сут) показан как альтернатива в случае непереносимости АСК [5]. В настоящее время не имеется доказательств, поддерживающих применение прасугрела и тикагрелора у пациентов со стабильной ИБС.

Заслуживает внимания недавнее сообщение Bhatt D. et al. [9], показавших, что среди больных сахарным диабетом, получавших АСК по 325 мг/сут в обычной или кишечнорастворимой форме, доля не отвечавших на

лечение составляла 15,8 и 52,8% (p < 0,001) соответственно. По мнению авторов работы, не доказано, что АСК в кишечнорастворимой оболочке уменьшает риск желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с простой АСК. Поэтому целесообразно избегать АСК в кишечнорастворимой оболочке при сердечно-сосудистых заболеваниях, а возможные побочные эффекты АСК предупреждать с помощью ингибиторов протонной помпы.

Попытка доказать преимущество ДАТ при стабильной ИБС предпринималась в исследовании CHARISMA с участием 15 603 пациентов с документированными ИБС, цереброваскулярным заболеванием, атеросклерозом периферических артерий или множественными факторами их риска [10]. ДАТ клопидогрелом (75 мг/сут) в комбинации с АСК (75–162 мг/сут), по сравнению с терапией АСК и плацебо при медиане наблюдения 28 месяцев, не приводила к значительному различию частоты событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) (6,8% против 7,3%; p = 0,22) и сопровождалась тенденцией к повышению риска большого кровотечения при ДАТ (1,7% против 1,3%; p = 0,09). Заранее запланированный анализ в подгруппе пациентов с клинически очевидными заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (n = 12 153), показал достоверное уменьшение частоты первичной конечной точки на 12% (p = 0,046) в группе ДАТ. Однако у бессимптомных пациентов с множественными факторами риска атеросклероза (n = 3 284) наблюдались тенденция к увеличению риска первичной конечной точки на 20% (p = 0,20) и значительное увеличение смертности от всех (5,4% против 3,8%; p = 0,04) и сердечно-сосудистых причин (3,9% против 2,2%, p = 0,01) по сравнению с получавшими АСК и плацебо. ДАТ сопровождалась значительным повышением риска умеренного кровотечения (ОР 1,60 при 95% ДИ от 1,16 до 2,20; p = 0,004) без существенных различий частоты большого кровотечения (ОР 1,12 при 95% ДИ от 0,81 до 1,53; p = 0,50) [11].

Двойная антитромбоцитарная терапия уменьшает риск рецидива основных ишемических событий у пациентов с ОКС и/или подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству, но неизбежно повышает риск больших кровотечений по сравнению с антитромбоцитарной монотерапией

В настоящее время ДАТ не рекомендуется пациентам со стабильной ИБС без ОКС и/или ЧКВ за последние 12 месяцев [5]. Между тем результаты исследования CHARISMA указывают на потенциальные преимущества ДАТ АСК и клопидогрелом в сравнении с АСК у пациентов со стабильной ИБС и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [11].

Три варианта антитромботической терапии – АСК (100 мг/сут) плюс прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан (2,5 мг 2 р/сут), ривароксабан (5 мг 2 р/сут) или АСК (100 мг/сут) сопоставлялись у 27 395 больных со

стабильными атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями в недавнем исследовании COMPASS [12]. При среднем периоде наблюдения 23 месяца в группе лечения ривароксабаном плюс АСК комбинированная первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инсульт или ИМ) регистрировалась реже (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$), а большие кровотечения чаще (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,001$), чем в группе, получавшей АСК. Между этими двумя группами не было существенных различий в частоте внутримозговых или фатальных кровотечений. Терапия ривароксабаном плюс АСК сопровождалась снижением смертности (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p = 0,01$) по сравнению с приемом АСК. Лечение ривароксабаном (5 мг 2 раза в день) не приводило к улучшению сердечно-сосудистых исходов при сопоставлении с АСК и повышало частоту больших кровотечений. Результаты исследования COMPASS способны изменить рекомендации по лечению стабильной ИБС.

Реваскуляризация миокарда

Не проводилось специального исследования, оценивавшего результаты ДАТ различной продолжительности у больных стабильной ИБС, подвергавшихся ЧКВ. Поэтому клинические рекомендации основываются на результатах анализов в подгруппах. Необходимо отметить, что прасугрел и тикагрелор в подобной ситуации не изучались. При этом комбинированная терапия АСК и ингибитором $P2Y_{12}$ -рецепторов остается основой фармакологического лечения пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией голометаллических стентов или стентов с лекарственным покрытием (СЛП).

В трех крупных метаанализах, посвященных сравнению исходов при ≤ 6 -месячной или 12-месячной ДАТ (АСК плюс клопидогрел) после имплантации СЛП, получены аналогичные результаты. Более длительная ДАТ не обеспечивала преимуществ в отношении выживаемости, частоты тромбоза стента или ИМ, но значительно увеличивала риск большого кровотечения [13–15].

В исследовании DAPT пациенты ($n = 9\,961$) после ЧКВ с имплантацией СЛП получали стандартную ДАТ тиенопиридином (клопидогрел или прасугрел) и АСК 12 месяцев. После рандомизации ДАТ продлялась еще на 18 месяцев или проводилось лечение АСК плюс плацебо в течение 18 месяцев [16]. Продленная (30 месяцев) ДАТ значительно снижала частоту тромбоза стента (ОР 0,29 при 95% ДИ от 0,17 до 0,48; $p < 0,001$), тяжелых кардиальных и церебральных сосудистых осложнений (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,59 до 0,85; $p < 0,001$) и ИМ (ОР 0,47; $p < 0,001$) по сравнению с 12-месячной ДАТ. Продленная ДАТ ассоциировалась с незначительным повышением смертности от всех причин (ОР 1,36 при 95% ДИ от 1,00 до 1,85; $p = 0,05$) и достоверным увеличением риска умеренных или больших кровотечений (2,5% против 1,6%; $p = 0,001$) по сравнению с группой 12-месячной ДАТ.

Таким образом, продленная ДАТ после имплантации СЛП больным стабильной ИБС способна обеспечивать существенное преимущество во вторичной профилак-

ке и снижать риск тромбоза стента. Однако это преимущество уравнивается повышенным риском кровотечения и тенденцией к увеличению смертности [17]. Следовательно, назначение ДАТ более 6 месяцев каждому пациенту неоправданно и должно основываться на оценке индивидуального профиля риска [7].

В настоящее время отсутствуют доказательства улучшения выживаемости или снижения тромботических осложнений с помощью ДАТ по сравнению с АСК у пациентов со стабильной ИБС, подвергавшихся коронарному шунтированию

Преимущество продленной ДАТ ослабевает при использовании СЛП новых поколений [18]. Отсутствуют специальные исследования, изучавшие ДАТ различной продолжительности после имплантации биорезорбируемых стентов и применения для ангиопластики баллонов с лекарственным покрытием, вдавливающих цитостатик под эндотелий. В связи с сообщениями о повышенной частоте тромбоза биорезорбируемых стентов в раннем и отдаленном периоде, после их имплантации рекомендуется ДАТ минимум на 12 месяцев. ДАТ продолжительностью 6 месяцев показана больным после ангиопластики баллоном с лекарственным покрытием [7].

В настоящее время отсутствуют доказательства улучшения выживаемости или снижения тромботических осложнений с помощью ДАТ по сравнению с АСК у пациентов со стабильной ИБС, подвергавшихся коронарному шунтированию. Имеются ограниченные данные об уменьшении риска развития окклюзии венозного (но не артериального) трансплантата при ДАТ у больных стабильной ИБС.

ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ

Консервативное лечение

АСК остается основой антитромбоцитарной терапии больных с ОКС независимо от клинической ситуации (наличие или отсутствие подъемов сегмента ST) и стратегии ведения пациентов (консервативное лечение, ЧКВ или коронарное шунтирование) [6, 7]. АСК в дозе 300–325 и 75–100 мг/сут в равной степени влияла на частоту комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт в течение 30 дней (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,86 до 1,09; $p = 0,61$) независимо от стратегии ведения (консервативное лечение или ЧКВ) в исследовании CURRENT-OASIS 7 [19]. Применение низкой дозы АСК ассоциировалось с уменьшением частоты больших желудочно-кишечных кровотечений (0,2% против 0,4%; $p = 0,04$). Кроме того, по данным субанализа исследования PLATO, использование высокой дозы АСК сопровождается устранением преимущества тикагрелора против клопидогрела в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС [20].

По сравнению с монотерапией АСК ДАТ обеспечивает значительное уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов ОКС независимо от стратегии лечения. Среди больных нестабильной стенокардией, участников исследования CURE ($n = 12\ 562$), 64% пациентов лечились консервативно в течение 9 месяцев с использованием клопидогрела или плацебо на фоне АСК. Применение ДАТ по сравнению с контролем сопровождалось значительным уменьшением частоты комбинированной первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,72 до 0,90; $p < 0,001$) и увеличением риска больших кровотечений (ОР 1,38; $p = 0,001$) при сопоставимой частоте смертельных исходов (2,1% против 1,8%; $p = 0,13$) [21].

Субанализ в подгруппе из 28% ($n = 5\ 216$) участников исследования PLATO, получавших консервативное лечение, показал, что в целом терапия тикагрелором по сравнению с клопидогрелом значительно снижала частоту сердечно-сосудистой смертности, ИМ и инсультов (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 1,00; $p = 0,04$) и смертности от всех причин (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,61 до 0,93; $p = 0,01$). Прием тикагрелора сопровождался тенденцией к повышению частоты больших кровотечений (ОР 1,17 при 95% ДИ от 0,98 до 1,39; $p = 0,08$), в т. ч. не связанных с коронарным шунтированием (ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,95 до 1,77; $p = 0,10$) [22].

В настоящее время при консервативном лечении ОКС рекомендуется ДАТ (АСК и тикагрелор или клопидогрел) продолжительностью 12 месяцев. Тикагрелор предпочтительнее, если риск кровотечения не перевешивает потенциальную пользу снижения частоты ишемических осложнений. У пациентов с высоким риском кровотечения минимальная продолжительность ДАТ составляет 1 месяц, а у перенесших ИМ при высоком ишемическом риске ДАТ, переносимая без кровотечения, может продолжаться до 36 месяцев (тикагрелор 60 мг 2 раза в день плюс АСК) [23]. Продленная ДАТ может включать в качестве альтернативы тикагрелору клопидогрел, но не прасугрел [2, 7].

Реваскуляризация миокарда

При невозможности провести первичное ЧКВ в пределах 120 минут от момента установления диагноза ИМ с подъемами сегмента ST показано проведение фибринолитической терапии с последующей коронарной ангиографией и ЧКВ в период от 2 до 24 часов после успешного фибринолиза. Такая фармакоинвазивная стратегия предполагает применение ДАТ, состоящей из АСК в нагрузочной дозе 150–300 мг, далее 75–100 мг/сут и клопидогрела 300 мг, затем 75 мг/сут. Однако через 48 часов после фибринолиза, согласно мнению экспертов, целесообразен перевод пациента с клопидогрела на прасугрел или тикагрелор при условии, что выполнено ЧКВ [2].

Интенсивное ингибирование P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в дополнение к приему АСК у пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ, улучшает клинические исходы. Так, в подгруппе из 2 658 пациентов с ОКС без подъемов

сегмента ST в исследовании CURE ДАТ клопидогрелом и АСК значительно уменьшала частоту событий конечной точки (смерть или ИМ) в течение 30 дней (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,54 до 0,87; $p = 0,002$) по сравнению с АСК и плацебо [24].

В исследовании TRITON-TIMI 38 у пациентов с ОКС ($n = 13\ 608$) применялись ЧКВ и ДАТ, включавшая прасугрел или клопидогрел. В группе прасугрела значительно снижался риск комбинированной первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,73 до 0,90), ИМ (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,67 до 0,85), неотложной реваскуляризации целевой артерии (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,54 до 0,81) и тромбоза стента (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,36 до 0,64) в течение 12 месяцев ($p < 0,001$ для всех сравнений). При этом прасугрел увеличивал риск больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием или тромболизом при ИМ (ОР 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 1,6; $p = 0,03$), а также фатальных кровотечений ($p = 0,002$). Клиническая эффективность прасугрела и клопидогрела у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, с массой тела < 60 кг или инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе не различалась ($p = 0,83$) [25].

В исследовании PLATO тикагрелор сравнивали с клопидогрелом в дополнение к АСК у 18 624 пациентов с ОКС [26]. При 12-месячном наблюдении тикагрелор значительно снижал риск комбинированной первичной конечной точки – смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,77 до 0,92; $p < 0,001$), ИМ (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; $p = 0,005$), общей смертности (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,89; $p < 0,001$) и смертности от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,69 до 0,91; $p = 0,001$) по сравнению с клопидогрелом. Общая частота больших кровотечений в группах тикагрелора и клопидогрела существенно не различалась (11,6% против 11,2%; $p = 0,43$), но тикагрелор значительно повышал риск большого кровотечения, не связанного с коронарным шунтированием (ОР 1,19 при 95% ДИ от 1,02 до 1,38; $p = 0,03$).

В настоящее время при консервативном лечении ОКС рекомендуется ДАТ (АСК и тикагрелор или клопидогрел) продолжительностью 12 месяцев. Тикагрелор предпочтительнее, если риск кровотечения не перевешивает потенциальную пользу снижения частоты ишемических осложнений

Несмотря на существенные различия результатов исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO, косвенные сравнения между прасугрелом и тикагрелором не корректны. Недавно завершилось рандомизированное исследование PRAGUE-18, в котором впервые проводилось прямое сопоставление эффективности и безопасности этих мощных ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов у 1 230 больных с ИМ, подвергавшихся ЧКВ [27]. В течение года наблюдения не выявлялось достоверных различий между двумя

способами лечения в отношении частоты комбинированной первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ или инсульт (6,6% в группе прасугрела и 5,7% – в группе тикагрелора; ОР 1,167 при 95% ДИ от 0,742 до 1,835; $p = 0,503$).

Согласно действующим рекомендациям [2, 7], больным, перенесшим ОКС и ЧКВ, рекомендуется ДАТ ингибитором P2Y₁₂-рецепторов и АСК в течение 12 месяцев при отсутствии противопоказаний (высокий риск кровотечения). При высоком риске кровотечения возможна отмена ингибитора P2Y₁₂-рецепторов через 6 месяцев. После имплантации больным с ОКС биорезорбируемого стента ДАТ следует применять минимум 12 месяцев. Если после ИМ пациенты переносят ДАТ без геморрагических осложнений, при высоком ишемическом риске через 1 год возможно продолжение ДАТ с использованием тикагрелора (60 мг 2 р/сут), который в такой ситуации предпочтительнее клопидогрела или прасугрела.

Последнее положение основывается на результатах проекта PEGASUS-TIMI 54, в котором 21 162 пациентов, перенесших ИМ за 1–3 года до включения в исследование, рандомизировали для ДАТ, включавшей АСК и тикагрелор (60 или 90 мг 2 раза в сутки) или АСК (75–150 мг/сут) и плацебо [28]. При медиане наблюдения 33 месяца обе дозы тикагрелора значительно снижали частоту комбинированной первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт (тикагрелор 90 мг против плацебо ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; $p = 0,008$, и тикагрелор 60 мг против плацебо ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,95; $p = 0,004$). Частота больших кровотечений оказалась выше в группах тикагрелора, чем в группе плацебо (тикагрелор 90 мг против плацебо ОР 2,69 при 95% ДИ от 1,96 до 3,70; $p < 0,001$ и тикагрелор 60 мг против плацебо ОР 2,32 при 95% ДИ от 1,68 до 3,21; $p < 0,001$), но частота смертельного или нефатального внутрисердечного кровотечения существенно не различалась (0,63; 0,71 и 0,6% за 3 года соответственно).

При необходимости не экстренного коронарного шунтирования его следует проводить не ранее 3 дней после отмены тикагрелора, 5 дней – клопидогрела и 7 дней – прасугрела (целесообразен контроль функции тромбоцитов). Возобновление терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов после операции возможно, когда будет безопасным, с продолжением до 12 месяцев. ДАТ может быть сокращена до 6 месяцев при высоком риске большого кровотечения и продлена до 36 месяцев после ИМ и коронарного шунтирования при высоком ишемическом риске и отсутствии кровотечения [7].

ПОСЛЕДНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ

Фармакокинетические/фармакодинамические исследования установили быстрое и мощное ингибирование тромбоцитов после приема нагрузочных доз более новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тикагрелора и прасугрела по сравнению с клопидогрелом, а также сопоставимую

эффективность прасугрела и тикагрелора [29]. Крупные рандомизированные клинические исследования с оценкой исходов после ОКС продемонстрировали преимущества ДАТ, включавшей прасугрел и тикагрелор, что определило их позиции в действующих клинических рекомендациях [2, 6, 7].

Между тем в течение второй половины 2017 г. наблюдались активные дискуссии о соотношении эффективности и безопасности клопидогрела и прасугрела/тикагрелора. Основанием для них послужили результаты нескольких недавно завершившихся клинических исследований.

В рандомизированном проекте EUROMAX 2 198 больных с ОКС с подъемами сегмента ST подвергались ЧКВ после приема нагрузочных доз клопидогрела, прасугрела или тикагрелора, продолжая лечение ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. У получавших клопидогрел по сравнению с терапией прасугрелом/тикагрелором не отмечалось различий в частоте острого тромбоза стента (скорректированный ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,13 до 1,85; $p = 0,30$), а в течение 30 дней наблюдения – в частоте тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, но реже регистрировались большие ($p = 0,029$) и малые кровотечения ($p = 0,025$) [30].

Крупные рандомизированные клинические исследования с оценкой исходов после ОКС продемонстрировали преимущества ДАТ, включавшей прасугрел и тикагрелор, что определило их позиции в действующих клинических рекомендациях

В открытом одноцентровом рандомизированном исследовании TOPIC участвовали 645 больных, получавших после ОКС и ЧКВ АСК плюс тикагрелор или прасугрел. Через 1 месяц 322 пациентов переводили на ДАТ, включавшую АСК и клопидогрел, а 323 продолжали прием АСК с тикагрелором или прасугрелом. В течение 1 года события, включенные в комбинированную первичную конечную точку, – сердечно-сосудистая смерть, экстренная реваскуляризация, инсульт и большое кровотечение регистрировались у 13,4% больных в группе переключения ДАТ и 26,3% в группе неизменяемой ДАТ (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,34 до 0,68; $p < 0,01$). Не отмечалось существенных различий частоты ишемических осложнений, в то время как кровотечения ≥ 2 по классификации Bleeding Academic Research Consortium наблюдались у 4,0% пациентов с переключением и у 14,9% с неизменной ДАТ (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,18 до 0,50; $p < 0,01$). По мнению авторов работы, стратегия переключения ДАТ превосходит стратегию неизменяемой ДАТ в отношении безопасности (снижение частоты кровотечений) без увеличения риска ишемических событий после ОКС [31].

Очевидным ограничением исследования TOPIC являлось его проведение в одном центре открытым способом. Кроме того, в исследовании PLATO тикагрелор, по сравнению с клопидогрелом, уменьшал смертность от всех причин после ОКС, а исследование TOPIC имело

низкую статистическую мощность для оценки этой важной конечной точки.

Позднее в субанализе проекта TOPIC сообщалось о связи функции тромбоцитов и влияния двух вариантов ДАТ на развитие осложнений после ОКС и ЧКВ [32]. Участников исследования классифицировали на имевших при лечении низкий индекс реактивности тромбоцитов, стимулированной фосфопротеином ($\leq 20\%$), или имевших «не низкий» индекс ($> 20\%$), доля которых составляла 47 и 53% соответственно. Пациенты с низкой реактивностью тромбоцитов, рандомизированные к неизменяемой ДАТ, имели наибольший риск возникновения первичной конечной точки (31%, $p < 0,01$), а при переводе на ДАТ с применением клопидогрела давали сопоставимое число осложнений ($p = 0,45$). Стратегия переключения значительно снижала частоту первичной конечной точки у больных с низкой реактивностью тромбоцитов (ОР 0,29 при 95% ДИ от 0,17 до 0,51; $p < 0,01$) и мало влияла на исходы при «не низкой» их реактивности (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,46 до 1,35; $p = 0,39$). Следовательно, переключение ДАТ улучшало исходы после ОКС и ЧКВ независимо от начальной реактивности тромбоцитов, но в наибольшей степени у пациентов с низкой их реактивностью.

Наблюдательное исследование реальной клинической практики CHANGE DAPT включало последовательных пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ с имплантацией СЛП нового поколения, в период с декабря 2012 г. по апрель 2014 г. получавших рекомендации принимать ДАТ, состоявшую из АСК и клопидогрела ($n = 1\ 009$), а в период с мая 2014 г. по август 2015 г. – ДАТ, включавшую АСК и тикагрелор ($n = 1\ 053$). Ежегодная частота комбинированной первичной конечной точки – смерть от всех причин, ИМ, инсульт или большое кровотечение составляла 5,1% против 7,8% ($p = 0,02$), больших кровотечений – 1,2% против 2,7% ($p = 0,02$) в период назначения клопидогрела и тикагрелора соответственно, без различий в частоте ишемических осложнений [33].

Ограничениями исследования CHANGE DAPT являлись наблюдательный характер и неизбежные различия характеристик пациентов в сопоставлявшихся группах.

В субанализе исследования PRAGUE-18 у пациентов, перенесших ОКС и ЧКВ, оценивались последствия переключения после выписки из больницы на клопидогрел по экономическим причинам ($n = 481$) по сравнению с продолжением приема прасугрела или тикагрелора. В течение года в группе принимавших клопидогрел отмечались более низкий риск серьезных сердечно-сосудистых ишемических событий – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,433 при 95% ДИ от 0,210 до 0,894; $p = 0,024$) и меньшая частота кровотечений (ОР 0,416 при 95% ДИ от 0,246 до 0,701; $p = 0,001$) [27]. Авторы работы указывали, что возможность перехода на лечение клопидогрелом больные согласовывали с врачом, в итоге этот препарат в составе ДАТ принимали пациенты со значительно более низким риском любых осложнений. Наблюдавшиеся последствия переключения на клопидогрел не являлись результатом рандомизированного сравнения.

Риск ишемического осложнения максимален сразу после ОКС и ЧКВ, а затем постепенно снижается [7]. Отсюда понятно, что в отдаленной фазе ДАТ уровень ингибирования тромбоцитов может быть снижен по сравнению с острой фазой. В настоящее время рассматривается и активно изучается альтернативный вариант ДАТ при ОКС и ЧКВ с сильным ингибированием тромбоцитов (прасугрел/тикагрелор) в острой фазе и деэскалацией до клопидогрела на этапе поддерживающей терапии.

В рандомизированном многоцентровом исследовании TROPICAL-ACS [34] участвовали 2 610 пациентов с ОКС и успешным ЧКВ. В группе деэскалации ДАТ ($n = 1\ 304$) через 1 неделю терапии прасугрелом и последующего 1-недельного лечения клопидогрелом с 14-го дня выбрали поддерживающую амбулаторную терапию клопидогрелом или прасугрелом с учетом данных тестирования функции тромбоцитов. В контрольной группе ($n = 1\ 306$) проводилось стандартное лечение прасугрелом. Первичная конечная точка – чистая клиническая польза (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или кровотечение ≥ 2 по классификации Bleeding Academic Research Consortium) отмечалась в 7% случаев в группе деэскалации и 9% в контрольной группе ($p_{\text{не хуже}} = 0,0004$, $p_{\text{лучше}} = 0,12$). Несмотря на раннюю деэскалацию, не наблюдалось увеличения риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (по 3% в группе деэскалации и контроле; $p_{\text{не хуже}} = 0,0115$). Частота кровотечений также существенно не различалась (5% в группе деэскалации и 6% в контрольной группе; $p = 0,23$). Ранняя деэскалация ДАТ может рассматриваться как альтернативный подход у пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ.

Таким образом, гипотеза о возможности получения максимума пользы при минимуме риска ДАТ подтвердилась в исследовании TROPICAL-ACS [34], показавшем, что сильное ингибирование тромбоцитов в острой фазе с последующей деэскалацией до клопидогрела на амбулаторном этапе может быть альтернативным представлению в рекомендациях способом лечения больных ОКС, подвергавшихся ЧКВ. Контролируемый перевод на клопидогрел на этапе поддерживающей терапии не уступает стандартному лечению прасугрелом в течение года после ЧКВ в отношении чистой клинической пользы. Аналогичные выводы были сформулированы по результатам исследования TOPIC [31, 32]. Приближается к завершению крупный рандомизированный проект GLOBAL-LEADERS, в котором оцениваются последствия снижения интенсивности ДАТ до монотерапии тикагрелором со второго месяца после ЧКВ с имплантацией СЛП нового поколения пациентам с ОКС или стабильной ИБС [35].

Важность обсуждаемой проблемы подтверждается недавней публикацией Международного консенсуса экспертов по переключению терапии, ингибирующей P2Y₁₂-рецепторы [36]. Последние исследования явились источниками аргументов в пользу тенденции к персонализации лечения пациентов с ОКС. Индивидуальный подход предполагает оценку и реагирование на уровень риска ишемических осложнений и кровотечения у отдельных больных. Однако следует учитывать, что ослабление ДАТ

путем перевода пациентов на прием клопидогрела на этапе поддерживающей терапии после ОКС безопасно только для отобранных больных с низким ишемическим риском. В соответствии с выводами других рандомизированных клинических исследований [25, 26] переключенные с prasugrela или ticagrelora на клопидогрел (по

причинам, отличным от экономических) ассоциировалось со значительным риском тяжелых ишемических осложнений.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1): 1-25.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. [Epub ahead of print].
- Steg PG, Dorman SH, Achenbach S, Atherothrombosis and the role of antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(Suppl 1): 325-332.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. [Epub ahead of print].
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339.
- Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, Logan D, Jeske W, Angiolillo DJ et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 603-612.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1982-1988.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1319-1330.
- Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2015, 385(9985): 2371-2382.
- Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak M, Buffon A, Brouwer M et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015, 350: h1618.
- Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1298-1310.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2155-2166.
- Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(10): 1116-1139.
- Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J*, 2016, 37(4): 353-364.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 930-942.
- Berger JS. Aspirin, clopidogrel, and ticagrelor in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2013, 112(5): 737-745.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345(7): 494-502.
- James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Morrow J, Husted S et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATO trial. *BMJ*, 2011, 342: d3527.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK 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(9281): 527-533.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, Hromadka M, Knot J, Varvarovsky I 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*, 2017 Nov 9. pii: S0735-1097(17)41524-5. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008. [Epub ahead of print].
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- Vogel B, Baber U. Antiplatelet treatments: recent evidence from randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol*, 2017, 32(4): 356-362.
- Huber K, Ducrocq G, Hamm CW, van 't Hof A, Lapostolle F, Coste P et al. Early clinical outcomes as a function of use of newer oral P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in the EUROMAX trial. *Open Heart*, 2017, 4(2): e000677.
- Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C 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.
- Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, Johnson TW, Bassez C, Bonnet G 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 Cardiovasc Interv*, 2017, 10(24): 2560-2570.
- Zocca P, van der Heijden LC, Kok MM, Löwik MM, Hartmann M, Stoeel MG et al. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT. *EuroIntervention*, 2017, 13(10): 1168-1176.
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T 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.
- Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Jüni P et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*, 2016, 12(10): 1239-1245.
- Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*, 2017, 136(20): 1955-1975.