

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2024.1.71>

Ю. Л. Журавков<sup>1</sup>, А. А. Королева<sup>2</sup>, А. Ю. Журавкова<sup>1</sup>

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ. Сообщение 2

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>

УО «БелМАПО»<sup>2</sup>

*По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире, при этом более четырех из пяти смертей от ССЗ происходит в результате инфаркта и инсульта и носит преждевременный характер. Одной из причин развития этих заболеваний является тромбоз, т.е. образование потенциально смертельных тромбов в сосудах. Поэтому разработка и применение антитромбоцитарных средств является приоритетной в медицине. Этим препаратам и посвящен этот краткий обзор.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, антитромбоцитарные средства, антиагреганты.

Y. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva, A. Y. Zhuravkova

## ANTITHROMBOTIC THERAPY TODAY. The report 1

*By the WHO data, cardiovascular diseases are the most common causes of death all over the world, thus more four of five death cases from cardiovascular diseases occur as a result of an infarct and a stroke and has premature character. One of the reasons of development of these diseases is the thrombosis, i.e. formation of potentially lethal thrombs in vessels. Therefore working out and application anti-thrombotic agents is priority in medicine. This short review is dedicated to these drugs.*

**Key words:** cardiovascular diseases, antithrombotic agents, antiplatelet agents.

**Клопидогрел** – представитель II поколения тиенопиридинов, отличается от тиклопидина наличием дополнительной карбоксиметильной группы. В сравнении с тиклопидином клопидогрель гораздо лучше переносится, он также обеспечивает более выраженные преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистого риска (метанализ Bhatt D.L., 2002, Opie L.H., Gersh B.J., 2009). Выявлены плейотропные эффекты: увеличение образования оксида азота, уменьшение уровня С-реактивного белка, снижение экспрессии тканевого фактора, подавление образования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и др. (Iyengar S., Rabbany L.E., 2009). Крупные исследования доказавшие эффективность клопидогреля MATCH и CHARISMA. Добавление 75 мг клопидогреля к аспирину при остром инфарк-

те миокарда предотвращает около 10 крупных сосудистых событий на 1000 леченных пациентов без увеличения риска кровотечений (мозговых, смертельных или требующих переливания препаратов крови) – даже у пожилых пациентов и или подвергнутых тромболизису [1].

Несмотря на успех применения препарата, в настоящее время все чаще обращают внимание на его недостатки. Важнейшим ограничением для использования клопидогреля является широкая вариабельность фармакодинамического ответа на препарат у разных пациентов. Клопидогрель представляет собой пролекарство. До 85 % от принятой внутрь дозы препарата не претерпевает в организме изменений и выводится без преобразования в активный метаболит. Оставшиеся 15 %

принятого внутрь клопидогреля активируются печеночными и кишечными ферментами цитохрома P 450, что требует определенного времени. При приеме внутрь однократно 75 мг действие на тромбоциты начинается через несколько часов, до достижения устойчивого ингибирования агрегации тромбоцитов необходимо принимать препарат в течение 3–7 дней. Скорость развития эффекта значительно увеличивается при использовании нагрузочных доз. Так, максимальное подавление агрегации тромбоцитов при применении клопидогреля в дозе 300 мг достигается через 24–48 часов, а 600 мг – через 2 часа. Кроме того, фармакодинамика клопидогреля меняется в зависимости от возраста и массы тела и в результате межлекарственных взаимодействий (н-р, омепразол, морфин). Другим ограничением применения препарата является необратимость действия, т.е. после отмены препарата нормальная тромбоцитарная функция восстанавливается только через 5–10 дней. Лимитирует применение клопидогреля резистентность, которая развивается по данным исследований у 5–40% пациентов [10].

Клопидогрел реже тиклопидина вызывает гастроинтестинальные события, кровотечения, лейкопению, тромбоцитопению, кожные высыпания. У больных с хорошей ответной реакцией на прием клопидогреля ниже риск тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, но возрастает риск кровотечений [1, 2].

*Показания к применению:*

вторичная профилактика атеротромботических нарушений у

✓ взрослых, перенесших инфаркт миокарда, инфаркт мозга или с диагностированным заболеванием периферических артерий;

✓ взрослых пациентов с ОКС и ЧКВ в комбинации с аспирином.

#### • **Прасугрел**

Тиенопиридин – препарат третьего поколения тиенопиридиновых ингибиторов

P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Отличает по сравнению с клопидогрелом более быстрое наступление эффекта, меньшая вероятность резистентности, большая степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Кроме того, прасугрел имеет большую биодоступность и меньшую вариабельность ответа на лечение среди пациентов.

При назначении пациентам с ИБС нагрузочной дозы прасугрела 60 мг ингибирование агрегации тромбоцитов было более выраженным, чем при назначении стандартной нагрузочной дозы клопидогреля в 300 мг. Аналогично, поддерживающие дозы прасугрела в 10 мг также более эффективны, чем поддерживающие дозы 75 мг клопидогреля [2].

На сегодняшний день клиническое использование прасугрела ограничено пациентами с ОКС и подвергшимся ЧКВ. При этом большая антитромбоцитарная активность прасугрела сопряжена с достоверным увеличением риска геморрагических осложнений. Есть данные о повышении риска геморрагических осложнений при назначении этого препарата пациентам с инсультом или ТИА в анамнезе, а также старше 75 лет и массой тела менее 60 кг [1–5].

#### • **Тикагрелор**

в отличие от ранее рассмотренных препаратов, относится к химическому классу циклопентилтриазолопиримидинов и является селективным и обратимо связывающим антагонистом P2Y<sub>12</sub>-рецепторов АДФ прямого действия, который предотвращает АДФ-опосредованную P2Y<sub>12</sub>-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание АДФ, но, связываясь с рецепторами P2Y<sub>12</sub>, препятствует АДФ-индуцированной передаче сигнала [2]. Тикагрелор также повышает местные уровни эндогенного аденозина, подавляя активность уравнивающего нуклеозидного транспортера подтипа 1 (ENT-1). К аденозин-индуцированные эф-

фектам на фоне применения тикагрелора относят возможное возникновение головной боли за счет вазодилатации и одышку. Тем не менее, связь между наблюдаемым повышением уровня аденозина и клиническими результатами (например заболеваемость/смертность) точно не установлена.

Эффективность и безопасность тикагрелора изучалась в различных исследованиях. В исследовании PLATO (пациенты с ОКС) на фоне ежедневного приема АСК применение тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки было более эффективным, чем клопидогреля 75 мг/сут в предотвращении первичной комбинированной конечной точки, которая включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, за счет разницы в показателях сердечно-сосудистой смерти и ИМ. Пациенты получали нагрузочную дозу 300 мг клопидогреля (в случае ЧКВ – 600 мг) или 180 мг тикагрелора.

PEGASUS-TIMI 54 – самое крупномасштабное (21 162 пациента) и самое продолжительное клиническое исследование сравнения эффективности и безопасности применения тикагрелора в двух дозах (90 мг 2 раза в сутки или 60 мг 2 раза в сутки) в комбинации с низкими дозами АСК (75–150 мг) по сравнению с терапией только АСК у пациентов с ИМ в анамнезе и наличием дополнительных факторов риска атеротромбоза. Несмотря на исходную адекватную терапию, обе дозы тикагрелора, добавленные к АСК у пациентов высокого и среднего ишемического риска, превзошли монотерапию АСК по эффективности. На двойной терапии получено статистически значимое снижение частоты событий комбинированной первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт).

Заслуживают внимания результаты метаанализа PANTHER (7 исследований, клопидогрель или тикагрелор получали 12 178 пациентов, аспирин – 12147 человек), которые были доложены на европейском конгрессе

кардиологов ESC в августе 2022 года. Монотерапия ингибитором P2Y<sub>12</sub> по сравнению с АСК у пациентов с ИБС лучше снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта, не повышая вероятность кровотечений. Вероятность обширных кровотечений сопоставима в группах (1,2 и 1,4%), риск желудочно-кишечных кровотечений и геморрагического инсульта при приеме ингибиторов P2Y<sub>12</sub> оказался ниже.

#### • Кангрелор

быстро действующий обратимый ингибитор агрегации тромбоцитов, предназначенный для внутривенного введения. Является аналогом АТФ, обратимо блокирует рецепторы P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов, не требует метаболической активации, отличается коротким периодом полувыведения (3–6 мин), оказывает быстрый антитромбоцитарный эффект в течение 60 мин. Метаболизм не зависит от функции печени, кангрелор не взаимодействует с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми печёночными ферментами [1, 2].

Эффективность и безопасность кангрелора по сравнению с клопидогрелем или плацебо при выполнении ЧКВ изучалась в двойных слепых рандомизированных исследованиях (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM и CHAMPION-PHOENIX). По результатам исследований в сравнении с контрольной группой (где применялись клопидогрель или плацебо), кангрелор снижал частоту тромботических осложнений при ЧКВ, но увеличивал частоту кровотечений.

Кангрелор применяется при ЧКВ у пациентов, которым пероральная терапия ингибиторами P2Y<sub>12</sub> невозможна или нежелательна, в дозе 30 мкг/кг внутривенно болюсно, затем сразу внутривенно 4 мкг/кг/мин. Болюсную инфузию проводят перед хирургическим вмешательством. Последующая инфузия должна продолжаться минимум 2 часа или в течение процедуры

### Ингибиторы PAR1

Тромбин, образующийся в процессе коагуляционного каскада, является сильным активатором тромбоцитов через два типа рецепторов, активируемых протеазами – PAR1 и PAR4. Так как опосредованная PAR-1 активация тромбоцитов обеспечивает патологическое тромбообразование, блок PAR-1 рецепторов тромбоцитов будет ингибировать их тромбин-опосредованную активацию, но не тромбин-индуцированную активацию фибриногена, последний этап коагуляционного каскада. С теоретической точки зрения преимуществом антагонистов PAR-1 перед препаратами с другим механизмом действия является то, что угнетение активации тромбоцитов под их влиянием не должно приводить к нарушению протективных гемостатических функций и препятствовать восстановлению структуры сосудистой стенки.

Ингибиторы PAR1 ворапаксар и атопаксар препятствуют активирующему воздействию тромбина на тромбоциты (рис. 1).

#### • Ворапаксар

Ворапаксар – синтетический аналог естественного вещества гимбацина (алкалоид из коры австралийской магнолии). Препарат

быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и обладает высокой биодоступностью. Метаболизм препарата происходит в печени с участием изофермента цитохрома P450 3A4, поэтому одновременный прием индукторов или ингибиторов может оказать существенное влияние на антитромбоцитарный эффект ворапаксара. Выводится преимущественно через ЖКТ. Его период полувыведения составляет 159–311 часов, в связи с чем антитромбоцитарный эффект продолжается в течение 4 недель после отмены.

FDA одобрило применение ворапаксара для снижения риска ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти и реваскуляризации у пациентов, перенесших ИМ, или с заболеваниями периферических артерий. Но учитывая, что исследование TRACER было прекращено досрочно в связи с существенно повышенным риском кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния, противопоказанием к его применению является наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки и внутричерепного кровоизлияния. К тому же длительный период полувыведения вопаксара создает проблему нейтрализации его антиагрегантного эффекта в связи с отсутствием антидота [2, 3].

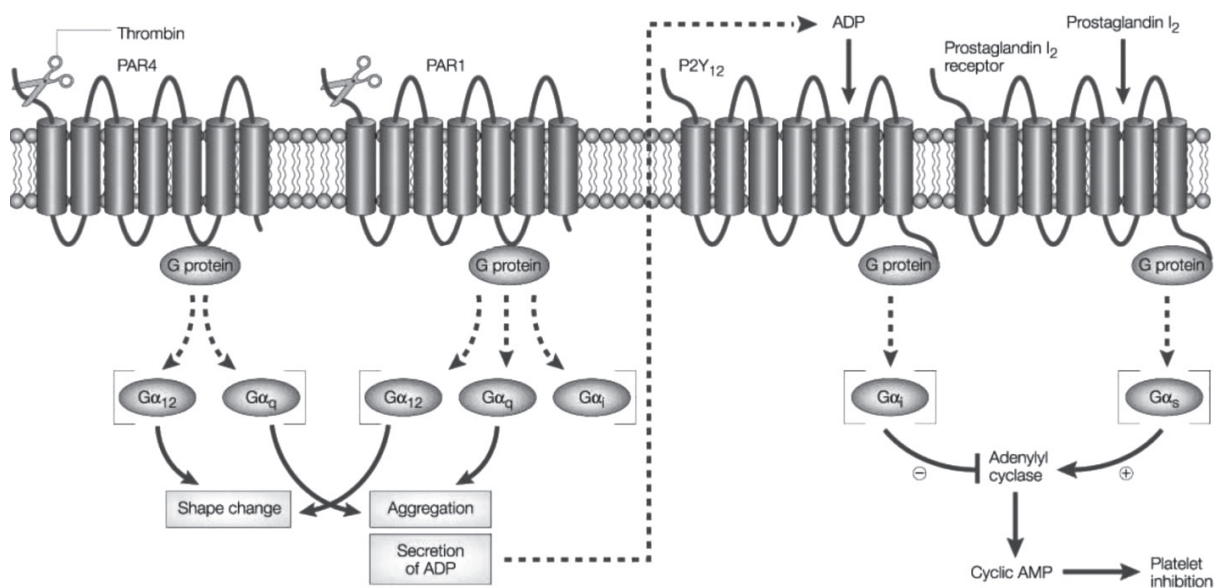


Рис. 1. Активация тромбином рецепторов на тромбоцитах [6]

### • Атопаксар

производное бензимидазола, которое можно назначать перорально один раз в день. Кроме основного действия атопаксар вызывает изменения в экспрессии основных поверхностных рецепторов, включая гликопротеин IIb/IIIa, (PECAM)-1, виролектин и тромбоспондин. Элиминируется преимущественно через ЖКТ, 10% введённого вещества выводится почками. По сравнению с вопаксаром он имеет гораздо более короткий период полувыведения – 22–26 ч. Косвенные сравнения показали, что атопаксар может быть лучше, чем ворапаксар, в снижении частоты МАСЕ, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и в то же время с более низким риском кровотечения.

### Блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Для данной группы препаратов характерно торможение конечного этапа агрегации тромбоцитов, а именно процесса

построения тромбоцитарного тромба посредством образования мостиков между соседними активированными тромбоцитами. Препараты блокируют участок взаимодействия активированных гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами (рис. 2).

Частота применения этих препаратов в последние годы уменьшилась, но они остаются актуальными при проведении ЧКВ у пациентов с высоким риском коронарного тромбоза, массивным тромбом в коронарной артерии, при тромботических осложнениях процедуры, феномене «no-reflow». Внутривенный путь введения блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa обеспечивает их эффективность у пациентов с затруднением приема или нарушением абсорбции пероральных препаратов, но ограничивает их применение только условиями стационара. Лимитирует применение блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa высокий риск развития кровотечения

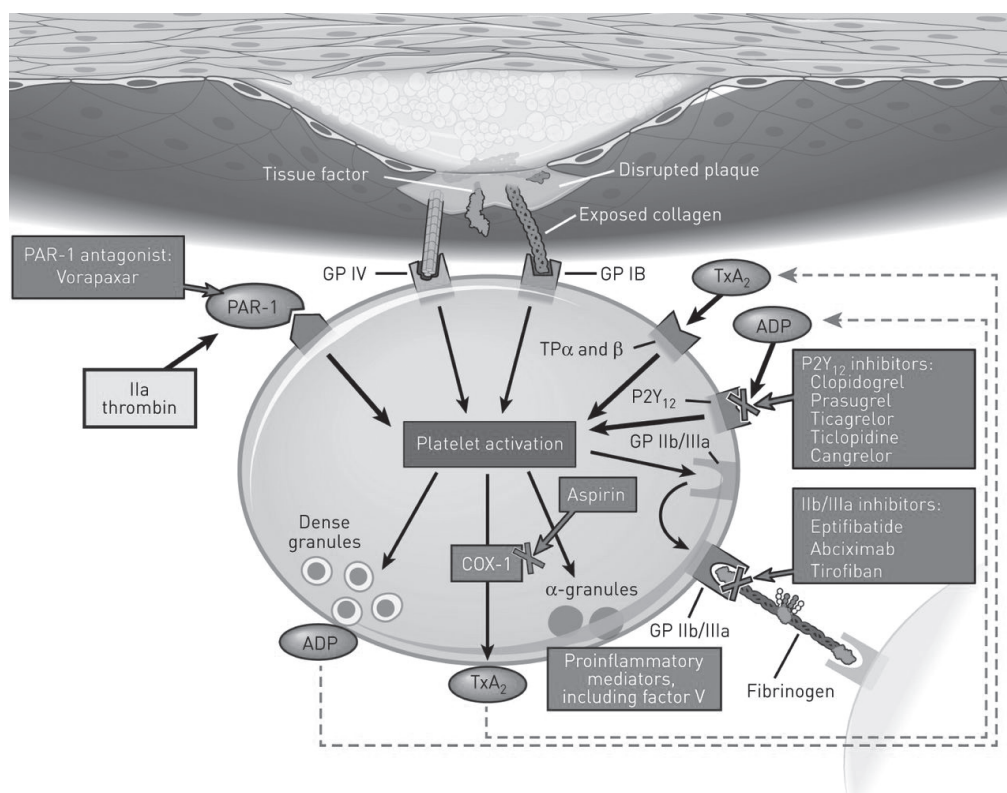


Рис. 2. Механизм действия блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов [12]

и удлинение его времени, а также риск тромбоцитопении, в связи с которой при их назначении следует контролировать параметры коагулограммы и число тромбоцитов.

Абциксимаб – первый представитель группы блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, применён-

пающих в кровотоки. Связанный с тромбоцитами абциксимаб определяют в плазме крови в течение более 14 дней после прекращения внутривенной инфузии препарата.

Краткая характеристика других представителей блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов**

	абциксимаб	руциромаб	тирофибан	эптифибатид
тип	антитело	антитело	не пептид	пептид
молекулярная масса (Д)	5000	100000	500	800
связывание с тромбоцитами	часы	часы	секунды	секунды
T <sub>1/2</sub>	часы	часы	секунды	секунды
время восстановления функции	минуты	менее 3ч	2ч	2,5 ч

ный в терапевтических целях у пациентов с ОКС. Препарат изготовлен на основе моноклональных антител к IIb/IIIa гликопротеинам мембраны тромбоцитов. Абциксимаб обладает сродством не только к гликопротеиновым IIb/IIIa рецепторам на мембране тромбоцитов ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3), но и к рецепторам к витронектину на поверхности эндотелия ( $\alpha$ V $\beta$ 3) и рецепторам MAC-1 лейкоцитов ( $\alpha$ m $\beta$ 3).

После внутривенного введения 250 мкг/кг в/в в виде болюса с последующей непрерывной инфузией со скоростью 10 мкг/мин абциксимаб быстро и прочно связывается гликопротеинами IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов. Абциксимаб отличается от других блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов большим размером молекулы, более продолжительное и прочное связывание с рецепторами тромбоцитов и короткий период полувыведения в плазме (T<sub>1/2</sub> в начальной фазе – 10 мин, в терминальной фазе – 30 мин). После прекращения инфузии абциксимаба концентрация препарата снижается в течение первых 6 ч, при этом агрегация тромбоцитов нормализуется через 48 ч, а время кровотечения – через 24 ч. Молекулы абциксимаба, находящиеся в связанном состоянии, могут переходить на гликопротеины IIb/IIIa новых тромбоцитов, посту-

### **Модуляторы системы аденилатциклаза/цАМФ**

**Дипиридамо́л** – антагонист эндогенного агреганта аденозиндифосфата (АДФ), ингибирует фосфодиэстеразу, при этом снижается освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации – тромбоксана, АДФ, серотонина и др., увеличивает синтез простаглицлина Pgl<sub>2</sub> эндотелием сосудистой ткани, что препятствует агрегации тромбоцитов. Отличается от АСК меньшей способностью к индуцированию кровотечения и отсутствием гастротоксичности, возможностью управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы. Официальные показания для дипиридамола, зарегистрированные в РФ, дополнение к пероральным антикоагулянтам для профилактики тромбозов после операции протезирования клапанов сердца. В литературе описываются плеотропные эффекты дипиридамола (нейропротекторный, антиоксидантный, противовоспалительный) [1, 3].

### **Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ или ДААТ, dual antiplatelet therapy DAPT)**

На сегодняшний день существуют определённые клинические ситуации, характеризующиеся высоким риском тромботических осложнений и требующие использо-




	Before PCI	During PCI	After PCI
 <b>Stable</b>	Aspirin <span style="float: right;">I A</span> Clopidogrel <span style="float: right;">IIb C</span> (high probability of PCI)	Clopidogrel <span style="float: right;">I A</span> Prasugrel or ticagrelor over Clopidogrel (high ischaemic risk) <span style="float: right;">IIb C</span>	DAPT for 6 months <span style="float: right;">I A</span> Extended DAPT (high ischaemic and low bleeding risk) <span style="float: right;">IIa A</span> 3-month DAPT → aspirin (high bleeding risk) <span style="float: right;">IIa A</span> 1-month DAPT → aspirin (high bleeding risk) <span style="float: right;">IIb C</span>
 <b>NSTEMI-ACS</b>	Aspirin <span style="float: right;">I A</span> Routine P2Y <sub>12</sub> inhibitor <span style="float: right;">III A</span>	Prasugrel <span style="float: right;">I A</span> Ticagrelor <span style="float: right;">I A</span> Clopidogrel <span style="float: right;">I C</span> Prasugrel over ticagrelor <span style="float: right;">IIa B</span>	DAPT for 12 months <span style="float: right;">I A</span> Extended DAPT or DPI (high ischaemic risk) <span style="float: right;">IIa A</span> 1-month DAPT → clopidogrel (very high bleeding risk) <span style="float: right;">IIa B</span> 3-month DAPT → aspirin (high bleeding risk) <span style="float: right;">IIa B</span> 3-month DAPT with ticagrelor → ticagrelor <span style="float: right;">IIa B</span> Extended DAPT or DPI (moderate ischaemic risk) <span style="float: right;">IIb A</span> Guided de-escalation <span style="float: right;">IIb A</span>
 <b>STEMI-ACS</b>	Aspirin <span style="float: right;">I B</span> Potent P2Y <sub>12</sub> inhibitor <span style="float: right;">I A</span>		DAPT for 12 months <span style="float: right;">I A</span> 6-month DAPT → aspirin (high bleeding risk) <span style="float: right;">IIa B</span> Extended DAPT or DPI (high ischaemic/low bleeding risk) <span style="float: right;">IIb B</span> Guided de-escalation <span style="float: right;">IIb A</span>

Рис. 3. Текущие рекомендации Европейского общества кардиологов по пероральным антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ОКС и перенесших ЧКВ. ДАТТ: двойная антитромбоцитарная терапия; DPI: ингибирование двойного пути; ОКСбпСТ: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ЧКВ: чрескожное коронарное вмешательство; STE-ACS: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST [7]

вания комбинации антитромбоцитарных препаратов, при этом наибольшую доказательную базу имеет комбинация АСК и препаратов группы антагонистов рецепторов тромбоцитов P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел и др.). Такая комбинация оказалась особенно эффективной у пациентов с ОКС и перенесших ЧКВ (рис. 3).

Среди всех возможных вариантов в клинической практике широко используют комбинацию АСК и клопидогрела как наиболее изученную и доступную. Большое количество исследований показало, что комбинация аспирина с антагонистом P2Y<sub>12</sub>-рецепторов оказывает более выраженный антитромбоцитарный эффект, чем монотерапия аспирином. Кроме того, в ДАТТ используются прасугрел и тикагрелор, они имеют больший эффект, хотя и более высокий риск кровотечений. Клиническая польза блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов в этой комбинации сомнительна, и они больше используются как средство экстренной терапии при ЧКВ [1–11].

Современные международные руководства рекомендуют добавлять к ДАТТ приём ингибиторов протонной помпы (ИПП), кото-

рые снижают геморрагический риск у пациентов с анамнезом кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Препараты этой группы необходимы также лицам с несколькими факторами риска развития кровотечений ЖКТ, которые требуют назначения антитромбоцитарной терапии. Однако ИПП могут влиять на выраженность антитромбоцитарного эффекта клопидогрела, снижая формирование его активного метаболита.

### Добавление третьего препарата

Несмотря на выраженный антиагрегантный эффект ДАТТ, у некоторых пациентов продолжают развиваться ишемические поражения органов, что ставит в необходимость блокировать другие пути активации тромбоцитов. Самым важным для активации тромбоцитов соединением является тромбин. Важно, что уровни тромбина остаются повышенными после ОКС, и, таким образом, блокирование эффекта тромбина является важной стратегией по снижению сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих ДАТТ. Существуют два подхода: непрямая модуляция эффектов тромбина путём блока PAR-1 рецепторов

и прямое ингибирование тромбина или же тромбина и других факторов выше по коагуляционному каскаду. Непрямые ингибиторы тромбина применяются давно. С эпохи антагонистов витамина К, имеющих, несмотря на очевидную эффективность, ряд существенных недостатков. Появление НАОК вдохнуло новую жизнь в это направление,

в частности, в определённых ситуациях возможны комбинации ДАТТ и ривароксана [3–12].

В Рекомендациях ESC по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST 2020 года (табл. 2) рекомендуется после короткого периода тройной антитромбоцитарной терапии проводить ДАТТ до 1 года [1, 2, 5].

**Таблица 2. Рекомендации ESC 2020 по антиагрегантной терапии ОКСбпST**

Прасургел должен рассматриваться как предпочтение перед тикагрелором для больных ОКСбпST, подвергающимся ЧКВ	IIa
Не рекомендовано рутинное раннее назначение ингибиторов P2Y12 у больных с неизвестной коронарной анатомией и планирующимся ранним инвазивным вмешательством	III
Больным с ОКСбпST, которым не планируется раннее инвазивное вмешательство, может быть рассмотрено раннее назначение ингибиторов P2Y12	IIb
Деэскалация терапии P2Y12 (т.е. переход с прасургела или тикагрелора на клопидогрел) может рассматриваться в качестве альтернативной стратегии ДАТТ у подходящих для этой цели пациентов на основании оценки клинической картины, агрегации тромбоцитов или генотипа CYP2C19	IIb
У пациентов с ФП (CHA2DS2-VASc $\geq 1$ у мужчин и $\geq 2$ у женщин) после короткого периода ТАТТ (до 1 недели после острого события) рекомендуется использовать ДАТТ в качестве стратегии по умолчанию с использованием ПОАК в рекомендованных дозах для профилактики инсульта и одного из антиагрегантов (предпочтительно клопидогрел)	I
Прекращение приема антиагреганта у лиц, получавших ДАТТ, рекомендовано через 12 месяцев	I
ДАТТ (ОАК в сочетании с тикагрелором или прасургелем) может рассматриваться в качестве альтернативы ТАТТ (ОАК + клопидогрел + аспирин) у больных с умеренным или высоким риском тромбоза стента, независимо от типа стента	IIb

**Таблица 3. Применение антитромботических средств при ОКСпST (ESC 2020)**

Препарат	Рекомендации по применению
<b>Антиагреганты</b>	
<b>Аспирин</b>	Внутрь: начальная доза 250 мг (разжевать и проглотить), со 2-х суток по 75–100 мг/сутки
<b>Клопидогрель</b>	<b>Сопровождение первичного ЧКВ:</b> первая доза 600 мг, затем 75 мг в сутки <b>Сопровождение ТЛТ:</b> первая доза 300 мг, затем 75 мг в сутки <b>Сопровождение вторичного ЧКВ после ТЛТ:</b> перед ЧКВ дополнительно принять 300 мг, затем 75 мг в сутки <b>Без реперфузии:</b> 75 мг в сутки, перед вторичным ЧКВ – 600 мг
<b>Прасургел</b>	<b>Сопровождение первичного ЧКВ:</b> первая доза 60 мг внутрь, затем 10 мг в сутки (у пациентов старше 75 мг и массой меньше 60 кг – 5 мг в сутки)
<b>Тикагрелор</b>	<b>Сопровождение первичного ЧКВ:</b> первая доза 180 мг внутрь, затем по 90 мг 2 раза в сутки (можно использовать у получивших нагрузочную дозу клопидогреля)
<b>Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (для сопровождения ЧКВ)</b>	
<b>Эптифибатид</b>	в/в болюс 180 мкг/кг (повторить через 10 мин), затем инфузия 1 мкг/кг/мин не менее 12 ч
<b>F(ab`2) фрагменты антител моноклональных FRaMon</b>	в/в медленно 0,25 мг/кг за 10–30 мин до ЧКВ



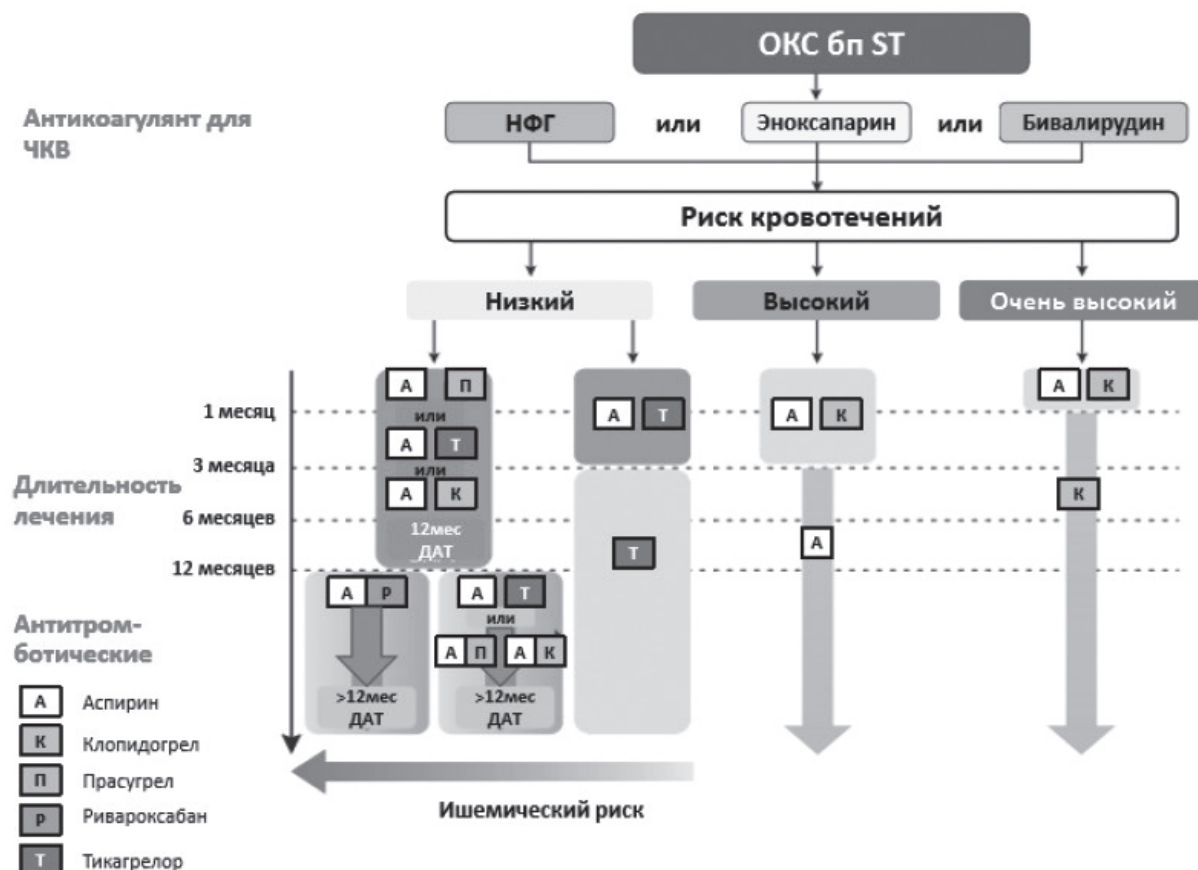


Рис. 4. Алгоритмы антитромботической терапии после ЧКВ по поводу ОКС бп ST

Рекомендуется после ОКС бп ST на срок до года назначать 75 мг кардиоаспирина, или, при его непереносимости, 75 мг клопидогреля. При высоком риске кровотечений длительность приема АСК/клопидогреля может быть сокращена до 6/3/1 месяца. ECS при хроническом коронарном синдроме у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений рекомендовала добавление второго антитромботического препарата к АСК (ДАТТ) [4]. Примерный алгоритм антитромботической терапии после ЧКВ по поводу ОКС бп ST представлен на рис. 4.

Под высоким риском ишемических событий понимается наличие диффузной многососудистой коронарной болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом, или повторным инфарктом миокарда, или выраженным периферическим атеросклерозом, или ХБП С3а-С4 (СКФ 15–60 мл/мин).

Высокий риск кровотечений связан с наличием геморрагического или ишемического инсульта в анамнезе, ЧМТ, недавние ЖКК, наличие геморрагического диатеза и коагулопатии, старческого возраста или терминальной ХПН (СКФ  $\leq 15$  мл/мин). В качестве второго антитромботического препарата помимо клопидогреля может выступать прасургел 10 мг в сутки (если ИМТ  $< 50$  или возраст  $> 60$  лет), тикагрелор 60 мг  $\times$  2 раза в сутки (после ИМ) [5].

### Заключение

Приведены обобщенные данные по применению и эффективности аспирина, клопидогреля и новых антитромботических препаратов при различных сердечно-сосудистых событиях.

## Литература

1. Королева А. А. Антитромбоцитарные препараты для предупреждения и лечения атеротромбоза: учебно-методическое пособие // Королева А. А., Журавков Ю. Л. – Мн.: Инфофорум, 2012. – 38 с.
2. *F. Franchi, F. Rollini, D. J. Angiolillo. Antithrombotic therapy for patients with STEMI undergoing primary PCI. Nat. Rev. Cardiol.* 14(6), 2017, 361-379.
3. Конорев М. Р. Курс лекций по клинической фармакологии: пособие // М. Р. Конорев, О. В. Курлюк, Т. М. Соболенко и др. (под ред. М. Р. Конорева). – Витебск: ВГМУ, 2020. – 382 с.
4. Острый инфаркт миокарда с подъемом ST электрокардиограммы: российские клинические рекомендации // Москва, 2020. – 158 с.
5. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020 // [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).
6. *Capodanno D., Ferreiro J. L., Angiolillo D. J. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013, v. 11, p. 316–329.*
7. *Dominick J. Angiolillo, MD, PhD; Mattia Galli, MD; Jean-Philippe Collet, MD, PhD; Adnan Kastrati, MD; Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. EuroIntervention 2022;17:e1371-e1396.*
8. *Patrono C., Collier B., Dallen J. E., et al. Platelet Factive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects // Chest 2001; 119:39-63.*
9. Сычев Д. А., Зятенков А. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога. Российский кардиологический журнал. 2007;(4):91-99.
10. *Fitzgerald D. J., Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. Hematology. 2007: 114-120.*
11. *Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. The Lancet. 2013.*
12. *Sami Abuqayyas, Shine Raju, John R. Bartholomew, Roulan Abu Hweij, Atul C. Mehta. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. European Respiratory Review 2017 26: 170001.*

## References

1. *Koroleva A. A. Antitrombotary preparaty dlya preduprezhdeniya i lecheniya aterotromboza: uchebno-metodicheskoe posobie // Koroleva A. A., Zhuravkov Yu. L. – Mn.: Infoforum, 2012. – 38 s.*
2. *F. Franchi, F. Rollini, D. J. Angiolillo. Antithrombotic therapy for patients with STEMI undergoing primary PCI. Nat. Rev. Cardiol.* 14(6), 2017, 361-379.
3. *Konorev M. R. Kurs lekciy po klinicheskoy farmakologii: posobie // M. R. Konorev, O. V. Kurlyuk, T. M. Sobolenko i dr. (pod red. M. R. Konoreva). – Vitebsk: VGMU, 2020. – 382 s.*
4. *Ostryj infarkt miokarda s pod'emom ST elektrokardiogrammy: rossijskie klinicheskie rekomendacii // Moskva, 2020. – 158 s.*
5. *Rekomendacii ESC po vedeniyu pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez stojkogo pod'ema segmenta ST 2020 // www.escardio.org/guidelines.*
6. *Capodanno D., Ferreiro J. L., Angiolillo D. J. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013, v. 11, p. 316–329.*
7. *Dominick J. Angiolillo, MD, PhD; Mattia Galli, MD; Jean-Philippe Collet, MD, PhD; Adnan Kastrati, MD; Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. EuroIntervention 2022;17:e1371-e1396.*
8. *Patrono C., Collier B., Dallen J. E., et al. Platelet Factive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects // Chest 2001; 119:39-63.*
9. *Sychev D. A., Zyatnikov A. V., Kukes V. G. Klinicheskaya farmakogenetika antiagregantov: vzglyad klinicheskogo farmakologa. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2007;(4):91-99.*
10. *Fitzgerald D. J., Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. Hematology. 2007: 114-120.*
11. *Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. The Lancet. 2013.*
12. *Sami Abuqayyas, Shine Raju, John R. Bartholomew, Roulan Abu Hweij, Atul C. Mehta. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. European Respiratory Review 2017 26: 170001.*

Поступила 02.11.2023 г.