

А.С. Рудой

## МЕСТО КЛОПИДОГРЕЛЯ В ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST К 2014 ГОДУ

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета  
в УО «БГМУ»

В аналитической статье представлено состояние и современная доказательная база блокаторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов – ключевых элементов двойной антитромбоцитарной терапии при ОКС-нST. Сравнительному анализу подвергнуты клопидогрель с более новыми антитромбоцитарными агентами (тикагрелор, прасугрел) в рамках исследований при различных тактиках реперфузионной стратегии при ОКС-нST. При проведении тромболитической терапии, фармакоинвазивном подходе и/или вынужденном отказе от них средством первого выбора являлся и остается клопидогрель. При первичных ЧКВ предпочтительным считается назначение тикагрелора, хотя в целом допускается использование любого из трех обсуждаемых препаратов, что крайне важно, ввиду официальной регистрации в Республике Беларусь только клопидогреля.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), двойная антиагрегантная терапия (ДАТТ), чрескожное внутрикоронарное вмешательство / чрескожная коронарная ангиопластика (ЧКВ / ЧКА), клопидогрель, тикагрелор, прасугрел.

A.S. Rudoy

## THE PLACE OF CLOPIDOGREL IN DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST SEGMENT ELEVATION IN 2014

In a research article presents a modern of the evidence base  $P_2Y_{12}$  platelet receptor blockers - the key elements of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome - segment elevation ST (ACS - STE). Clopidogrel was compared with newer antithrombotic agents, unregistered in Belarus - ticagrelor and prazugrelem, in the research in different types of reperfusion strategy for the management of patients with ACS - STE. During thrombolytic therapy pharmacoinvasive approach and / or involuntary refusal means first choice was and remains clopidogrel. Ticagrelor is preferably administered during primary PCI, although in general you can use any of the three drugs discussed.

**Key words:** acute coronary syndrome (ACS), myocardial infarction (MI), dual antiplatelet therapy, percutaneous intra-coronary intervention (PCI), clopidogrel, tikagerlor, prazugrel.

В клинической практике острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКС-пST), в виду угрозы развития потенциально смертельного осложнения коронарного атеросклероза – крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ), предполагает необходимость быстрого решения вопроса о целесообразности применения активных методов лечения, в частности реперфузионной терапии. Обязательным элементом мер, направленных на проведение данной терапии / предотвращение прогрессирования тромбоза в настоящее время обоснованно является **двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ)**, т.к. продемонстрировала безопасность и улучшение прогноза пациентов с любым вариантом ОКС (без – и с подъемом сегмента ST). До недавнего времени ДАТТ, предполагала сочетанное использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и второго дезагреганта, в Республике Беларусь которым был и остается клопидогрель (тиенопиринидин). Однако, последний, имея свою серьезную доказательную базу, стал объектом сравнения в крупных исследованиях, посвященных оценке новых антитромбоцитарных агентов с похожим механизмом действия – прасугрелом, селективно угнетающим АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и тикагрелором – прямым ингибитором  $P_2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов. В 2013 году в журнале JACC опубликованы результаты метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности различных ингибиторов рецепторов  $P_2Y_{12}$  (3 исследования по прасугрелу, 2 - по кангрелору, 2 - по тикагрелору, 1 - по элиногрелю). Суммарный объем выборки составил 48 599 пациентов, из них у 94% с ОКС в 84% слу-

чаев была проведена чрескожная коронарная ангиопластика (ЧКА). Во всех РКИ новые антиагрегантные препараты сравнивались с клопидогрелем. Среди пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST), которым была проведена ЧКА, применение новых антиагрегантов приводило к снижению риска смертельного исхода, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация) и тромбоза стента. Параллельно наблюдалось увеличение риска «больших» кровотечений по TIMI (табл. 1). При оценке исходов пациентов с ОИМ-пST, которым была проведена ЧКА, тенденция к снижению смертности и ССО усиливалась, при этом риск кровотечений не возрастал (табл. 1).

Ссылаясь на представленную «условно доказательную» базу, следует подчеркнуть наличие только четко очерченной тенденции о преимуществах новых дезагрегантов. Кроме того, важно четко представлять, в каких случаях и при каких методах активной реперфузионной терапии (выше приведен пример только при условии применения ЧКА) выразились преимущества новых препаратов и каковы основания для их предпочтительного использования вместо клопидогреля у пациентов с ОКС. В частности, реперфузионная терапия может проводиться в виде 1 - тромболитической терапии (ТЛТ) и/или 2 - интервенционного первичного чрескожного внутрикоронарного вмешательства (ЧКВ) с последующей ЧКА или 3 - их сочетания в рамках фармакоинвазивной стратегии. Выбор фармакологического (ТЛТ) / механического (ЧКА) разрушения тромба и предотвращение прогрессирования тромбоза обусловлен в «абсолютном» большинстве случаев острым тромбозом крупной ветви коро-

нарной артерии (КА), что выражается в регистрации на ЭКГ подъема сегмента ST. Не следует забывать, что крайне редко причиной элевации сегмента ST является аномальная вазомоторная реакция КА - пароксизмальная интенсивная окклюзирующая вазоконстрикция из-за интенсивного фокального спазма сегмента эпикардиальной КА (стенокардия Принцметала, или еще реже - употребление рекреационных наркотиков - кокаин-индуцированная ишемия). К сожалению, в данных случаях, изменения на ЭКГ бывают столь значительны и убедительны, что ошибочно требуют назначения тромболитиков.

Кроме того, в своем большинстве РКИ по сравнению с клопидогрелем оказались «выигрышными», но преимущества их касались, как правило, в отношении так называемой объединенной конечной / «жесткой» точки (ОКТ), включавшей в себя сердечно-сосудистую смертность, инфаркты миокарда (ИМ) и инсульта. Следует помнить, что наблюдения, использующие в качестве показателя эффективности комбинированные конечные точки (ККТ) крайне уязвимы для критики, т.к. суммируемые события несопоставимы по тяжести и своим последствиям. К примеру, такое лабораторное событие, как «тропонинный ИМ», никак не соотносится с крупноочаговым ИМ. В случае использования в качестве ОКТ смерть и ИМ, одной из проблем может оказаться «растворение» в большом числе ИМ сравнительно небольшого числа смертельных исходов. Та же проблема, касается и инсульта, который зачастую имеет даже разнонаправленные изменения с другими элементами ОКТ наблюдения и никогда не являвшийся мишенью в практическом ведении больных с ОКС. Вполне очевидно, что стремление использовать ОКТ с позиций лиц, задумавших исследование и спонсирующих его, вполне объяснимо. В последние годы выяснилось, что важнейшим условием целесообразности использования и усиления антитромбоцитарной терапии (АТТ) является не только ее эффективность на уровне ишемических событий, но и ее геморрагической безопасности, которой придается особое значение. Разумеется, учесть потенциальную геморрагическую опасность изучаемого препарата традиционная ОКТ не позволяет.

Как уже упоминалось выше, в независимости от выбранной тактики лечения, ДАТТ показана в абсолютном случае.

Преимущества ДАТТ (клопидогрель + АСК) по сравнению с монотерапией АСК в отношении снижения риска развития основных сердечно-сосудистых событий впервые были продемонстрированы с участием пациентов с ОКСбпST / ОКС-пST в исследованиях CURE, а затем CLARITY, TIMI-28, COMMIT/CCS.

Самое первое исследование CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events, 2000 г.) – комбинированное лечение аспирина + клопидогрель по итогам 1 года наблюдения за пациентами с ОКСбпST вело к снижению первичных исходов (ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти) на 20%, а при ОКС-пST (ИМ с зубцом Q и ИМ-пST) на 40%, что явилось чрезвычайно значимым результатом.

Всего через несколько лет ДАТТ (тиенопирин + АСК) после опубликования данных исследования TRITON-TIMI 38 становится ключевой стратегией ведения пациентов с ОКС, подвергаемых ЧКВ. Было установлено, что при выполнении ЧКВ у пациентов с ИМ-пST тиенопирин новой генерации прасугрел в сравнении с клопидогрелем обеспечивает дополнительное (на 19%) снижение риска развития ИМ и тромбоза стентов. Результаты послужили поводом рассматривать прасугрел в качестве альтернативы клопидогрелю, применение которого в ряде случаев осложнялось наличием к нему резистентности. Однако терапия прасугрелом сопровождалась увеличением риска массивных кровотечений. Кроме того, как оказывается, при более близком рассмотрении дизайна исследования (критериев отбора в когорту пациентов с ОКС-пST) TRITON-TIMI 38, де-

лает несостоятельным его преимущества, как при первичных, так и вторичных ЧКВ.

Поиск более эффективного и безопасного препарата, который мог бы служить компонентом ДАТТ наряду с АСК, привел к представлению результатов исследования PLATO, в котором при ОКС-пST / ОКСбпST тикагрелор в сравнении с клопидогрелем обеспечивал статистически значимое снижение риска развития сосудистой смерти, ИМ и инсульта без увеличения риска массивных кровотечений. Тикагрелор в комбинации с АСК на сегодня занимает ведущие позиции в международных рекомендациях по лечению пациентов с ОКС, где преимущества препарата позиционированы при независимой тактике лечения - консервативной или инвазивной. На самом же деле, по состоянию на 2013 год, по сути, нет никаких оснований для использования тикагрелора у больных ИМ-пST в рамках фармакологической реперфузии и/или фармакоинвазивного подхода, а также у пациентов с консервативным подходом, т.е. при вынужденном отказе от реперфузионной к терапии. Тем не менее, появившиеся в последние годы, данные о преимуществах над клопидогрелем новых блокаторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (тикагрелора и прасугрел), создали впечатление, что для последнего не осталось места в ДАТТ у больных с ОКС-пST.

В обзоре ниже представлен анализ замысла и результатов сравнительных РКИ блокаторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов при лечении пациентов с ОКС-пST (не только в отношении эффективности, но и в отношении безопасности и переносимости), отвечающий на вопрос рационален ли полный отказ от использования клопидогреля в составе ДАТТ и замены его на тикагрелор или прасугрел.

*Можно утверждать, что в случае скорого появления на рынке в Республике Беларусь новых дезагрегантов, в большинстве случаев, даже при выполнении первичных ЧКВ, должен использоваться клопидогрель, а не его конкуренты.*

**Оптимальный выбор реперфузионной стратегии в лечении ОКС-пST: первичные ЧКВ, ТЛТ или фармакоинвазивный подход (ТЛТ+ЧКВ).**

Единство взглядов современных американских, европейских и российских рекомендаций ДАТТельных документов кардиологических обществ по реперфузионной терапии при ОКС-пST складывается из предпочтения именно *первичным ЧКВ* – выполняемым в первые 6-12 часов от момента регистрации болевого синдрома. В ряде стран с хорошо отлаженной помощью ведения пациентов с ОКС-пST на фоне возможностей соблюдения временных требований, частота применения первичных ЧКВ в последние годы приблизилась к 100%. Тем не менее, по признанию многих экспертов, в ближайшие годы ТЛТ будет оставаться наиболее востребованной реперфузионной стратегией, поскольку *проведение экстренной первичной ЧКА в течение первых 90-120 мин* с момента первичного медицинского контакта, признанное оптимальной стратегией лечения ИМ-пST, в подавляющем большинстве случаев невозможно из-за логистических и организационных проблем.

В настоящее время активно позиционируется третий - *фармакоинвазивный* подход – выполнения ЧКВ после ТЛТ: максимально быстро при ее неэффективности и в пределах 24 часов после успешной тромболитической реперфузии (CARESS-in-AMI, TRANSFER-AMI). Отсутствие достаточного количества специализированных центров, наличие транспортных проблем в крупных городах, удаленность сельских районов от учреждений с возможностью проведения ЧКА не позволяют выполнять механическую реперфузию в рекомендуемых временных интервалах, что снижает её эффективность и делает немедленную ТЛТ важным этапом лечения пациентов с ИМ-пST. Выполнение ЧКА в оптимальные сроки после тромболитика фибринолитическим препаратом позволяет добиться наилучших резуль-

Таблица 1. Эффективность новых антиагрегантных препаратов при коронарной ангиопластике при ОИМбпST / ОИМ-пST (в сравнении с клопидогрелем)

Клинические события	Отношение рисков ОИМбпST / ОИМ-пST	95% ДИ ОИМбпST / ОИМ-пST
Смерть	0,85 / 0,78	0,75-0,96 / 0,66-0,92
Сердечно-сосудистые осложнения	0,87 / 0,82	0,79-0,95 / 0,73-0,92
Тромбоз стента	0,60 / 0,66	0,44-0,81 / 0,53-0,83
«Большие» кровотечения	1,23 / 0,98	1,04-1,46 / 0,85-1,13

Таблица 2. Внутригоспитальные исходы при ЧКВ, связанные со временем начала приема клопидогреля (ОКС-пST)

	Назначение клопидогреля			
	Догоспитально, n=1635	При поступлении, n=3244	Поздно, n=1076	p
Смертность, %	3,4	4,7	10,2	<0,01
Ре-инфаркт, %	0,6	1,2	2,1	<0,01
Большие кровотечения, %	1,0	0,8	1,5	0,39
Инсульт, %	0,7	1,1	2,4	< 0,01
Повторная реваскуляризация, %	4,4	4,7	4,2	0,89

татов. Поэтому вопрос о комбинированной реперфузионной стратегии является ключевым для организации высокоэффективной медицинской помощи при ИМ-пST в условиях невозможного проведения экстренной первичной ЧКА.

Не следует забывать, что в реальной клинической практике, существенная доля больных получает только ТЛТ без последующей ЧКА, а ряд пациентов остаются вообще без любого реперфузионного вмешательства (т.е. при вынужденном отказе).

Представляется важным определить место каждого антитромбоцитарного агента в составе ДАТТ в каждой из представленных выше реперфузионных стратегий лечения ОКС-пST.

**Основания для применения клопидогреля в дополнение к ТЛТ при ОКС-пST (CLARITY, COMMIT CCS2).**

Известно, что применение аспирина уменьшает риск повторных окклюзий инфаркт-связанной артерии (ИСА) на 22% в сравнении с плацебо, однако полностью их не предотвращает [1]. Поэтому в одном из первых исследований **CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Клопидогрель, как дополнение к реперфузионной терапии)** у больных ОИМ была оценена эффективность добавления к фибринолитику и аспирину клопидогреля (n = 3491, 18 - 75 лет) [2]. Критериями включения являлось наличие ОКС-пST, отсутствие противопоказаний к тромболитику, АСК или антикоагулянту. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 к приему клопидогреля (нагрузочная доза 300 мг, далее 75 мг/сут) или плацебо. Прием клопидогреля начинался вместе с ТЛТ и продолжался до коронароангиографии (КАГ), которая, согласно протоколу, была ключевым и обязательным элементом исследования (выполнено в 94% случаев) через 2-8 дней после тромболитика. Все больные получали аспирин (первая доза 150-325 мг, далее 75-162 мг/сутки) и тромболитик (в 68,8% — фибринспецифичный / почти у половины — тенектеплаза, в 30% случаев — стрептокиназа; медиана времени от появления симптомов до тромболитика — 2,7 ч.). В случае применения фибринспецифичного тромболитика требовалось применение нефракционированного гепарина (НФГ). После использования стрептокиназы допускалось вместо НФГ применение низкомолекулярного гепарина (НМГ) по усмотрению лечащего врача. Первичная конечная составная точка включала случаи окклюзии ИСА (кровоток по шкале TIMI равный 0 или 1), смерти от всех причин или рецидивы ОИМ до выполнения запланированной КАГ. Таким образом, следует подчеркнуть, что в исследовании CLARITY, в качестве основного эле-

мента главной конечной точки рассматривались результаты ангиографии, а не клинические события. Частота возникновения первичных конечных точек составила 21,7% vs 5,0% в группе клопидогреля в сравнении с плацебо (абсолютное снижение на 6,7%; относительное – на 36%, p<0,001). Из отдельных компонентов первичной конечной точки наибольшая разница зарегистрирована для снижения частоты случаев окклюзий ИСА (18,4% vs 11,7%, p<0,001). Получавшие клопидогрель значительно реже подвергались экстренной КАГ в первые 2-е суток (15,4% vs 18,6%, p=0,01) и неотложной реваскуляризации в период первичной госпитализации (19,5% vs 23,3%, p=0,005). Однако, доля умерших от сердечно-сосудистых причин в группе клопидогреля была недостоверно выше (2,6% vs 2,2%, p=0,5). В целом, к 30-му дню наблюдения у больных, рандомизированных к приему клопидогреля, суммарная частота неблагоприятных событий (смерть, рецидив ИМ или рефрактерная ишемия, повлекшая неотложную реваскуляризацию) оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо (11,6% s 14,1%, p<0,03). Кратковременное добавление клопидогреля у больных с ИМ-пST, леченых аспирином и фибринолитиком, оказалось способным улучшить ангиографическую картину коронарного русла (через 2-8 суток от начала лечения) и уменьшить число неотложных реваскуляризацій. Подобный эффект достигался без увеличения риска крупных и мелких кровотечений (по критериям TIMI), внутричерепных кровоизлияний, что явилось крайне важным положительным моментом при обсуждении безопасности клопидогреля в составе ДАТТ в дополнение к ТЛТ (2,0% vs 1,9%, p>0,99). Такой результат является несколько неожиданным, поскольку в ходе большинства исследований сочетания аспирина и фибринолитика с другими антитромбоцитарными агентами наблюдалось ощутимое повышение риска кровотечений [3]. В заключении следует отметить, что исследование выполнено в популяции больных, получавших в основном фибринспецифичный тромболитик и часто подвергавшихся ЧКВ. Результаты CLARITY не дали ответа на вопрос как долго нужно продолжать лечение клопидогрелем после выполнения ТЛТ, поскольку лечение было кратковременным (до 8 суток). Неизученными остались безопасность и эффективность клопидогреля у больных с ИМ-пST, перенесших в прошлом АКШ, у лиц старше 75 лет. Кроме того, в исследовании CLARITY, как и ранее в CURE, не было продемонстрировано достоверного положительного влияния на выживаемость больных.

Ангиографический эффект клопидогреля в исследовании CLARITY нуждался в более убедительных доказательствах клинической эффективности препарата.

Эти доказательства были получены в проводимом крупномасштабном ( $n = 45\ 852$ ) исследовании **COMMIT CCS2** (CLOpidogrel & Metoprolol in Myocardial Infarction Trial - Клопидогрель и метопролол при ИМ), в котором оценивалось влияние кратковременного добавления клопидогреля (75 мг) к аспирину на клиническое течение ОИМ. Выполнялось в качестве совместного проекта Оксфордской группы по клиническим испытаниям (Великобритания) и исследователей в Китае. Результаты COMMIT были доложены на сессии Американской Коллегии Кардиологов в 2005 году одновременно с результатами CLARITY. Критерии для включения в исследование были предельно широкими: отсутствие верхнего возрастного предела ( $> 1/4$  были старше 70 лет), подозрение на ОИМ в пределах 24 часов от начала симптомов. Более половины пациентов (55%) получили тромболитик (как правило, урокиназу). Не включались случаи планируемого экстренного первичного ЧКВ и/или высокого риска кровотечения. Пациенты случайным образом делились на две группы: получавших клопидогрель 75 мг в день (без нагрузочной дозы) и получавших плацебо, медиана применения препарата у выживших составила 15 дней. Учитывали смертельные исходы, рецидивы ИМ, инсульты и геморрагические осложнения. В целом в группе клопидогреля было отмечено достоверное снижение относительного риска частоты неблагоприятных исходов - смерть, рецидив ИМ и инсульт, составивших главную конечную точку - на 9%, и, что особенно важно, снижение смертности на 7,5%. Таким образом, добавление 75 мг клопидогреля к аспирину при ОИМ, предотвращало около 10 крупных сосудистых событий на 1000 леченных пациентов: 3 рецидива инфаркта ( $p < 0,01$ ), 1 инсульт ( $p = 0,3$ ) и 5 смертельных исходов ( $p = 0,03$ ) без увеличения риска крупных кровотечений или геморрагического инсульта даже у пожилых лиц, подвергнутых ТЛТ. Примечательно, что при субгрупповом анализе, в исследовании CLARITY получены наиболее впечатляющие результаты оценки эффективности клопидогреля у больных ИМ, получавших популярную до недавнего времени в Республике Беларусь стрептокиназу, тогда как у пациентов не подвергавшихся ТЛТ не было отмечено значимости по первичной (объединенной) конечной точке.

Таким образом, в двух независимых друг от друга исследованиях, включавших почти 50 000 пациентов с ИМ, была показана способность клопидогреля снижать риск осложнений ИМ, включая риск смерти. Дополнительные расчеты позволили впервые оценить эффект ДАТТ у больных ИМ. На каждую 1 000 больных ДАТТ, включающая клопидогрель и аспирин, при сравнении с использованием только аспирина, позволяет предотвратить 5 смертельных исходов. При краткосрочном применении клопидогреля (около 2-х недель) эти эффекты достигаются без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений.

**Позиции новых блокаторов  $P_2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов (тикагрелора и прасугрела) в рамках реперфузионной терапии ОКС-пНСТ (TRITON-TIMI 38, PLATO).**

Если пристально проанализировать результаты последних РКИ и рассмотреть возможность замены клопидогреля новыми блокаторами  $P_2Y_{12}$ -рецепторов (тикагрелором и прасугрелом) у пациентов с ОИМ, получающих ТЛТ, то мнение складывается неоднозначным. В отношении прасугрела в современном лечении ОКС, остается неопределенность из-за своеобразия дизайна исследования TRITON-TIMI 38, несмотря на его приоритетное положение в европейских рекомендациях по лечению ОИМ-пНСТ 2012 года [4]. Альтерна-

тивной клопидогрелю с позиций доказательной кардиологии, может выступать тикагрелор, но, по сути, только в рамках экстренной реперфузионной стратегии, предусматривающей первичные ЧКВ.

Представляется важным сразу определиться в понимании «первичного» и «вторичного» ЧКВ. Последнее, применительно к больным с ОИМ используется нечасто и не имеет общепризнанного определения, поскольку в случае отсроченных («вторичных») вмешательств, речь идет уже не о лечении ИМ, а о лечении постинфарктной стенокардии, т.е. сохраняющихся симптомов ишемии. Учитывая, что современные рекомендации фактически запрещают внутрисосудистые манипуляции на ИСА после 24 часов от начала симптомов у больных с неосложненным течением ИМ, то «вторичные» ЧКВ вообще, как таковые, не имеют отношения к реперфузионной терапии.

Приоритетное положение реперфузии миокарда с помощью первичных ЧКВ привело к тому, что замыслом исследования **PLATO** (PLAtelet inhibition and patient Outcomes - Подавление тромбоцитов и исходы у пациентов), сравнивающего тикагрелор и клопидогрель при ОКС, предусматривалось включение пациентов ИМ-пНСТ, подвергаемых реперфузии исключительно с помощью первичного ЧКВ. Учитывая, что одним из критериев исключения было использование ТЛТ в ближайшие к рандомизации 24 часа, оценка эффективности и безопасности тикагрелора у больных ИМ, получивших реперфузию в виде тромболитика не изучалась. Тем не менее, в рамках начальных маркетинговых мероприятий тикагрелор позиционируется как более эффективная замена клопидогреля в рамках любой стратегии ведения ОКС - как инвазивной, так и консервативной (!).

Результаты исследования **TRITON-TIMI 38** (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel - Thrombolysis in Myocardial Infarction - Оценка улучшения исходов лечения через оптимизацию подавления тромбоцитов прасугрелом - тромболитик при ИМ) позиционируются как доказательство того, что прасугрел превосходит клопидогрель и считается предпочтительным для пациентов с очень высоким риском атеротромботических событий. Однако по преимуществу прасугрела в отношении фармакологической реперфузии (ТЛТ) и/или фармакоинвазивного подхода (ЧКВ+ТЛТ) при ОКС-пНСТ нет четкой определенности из-за неоднородности стратегий на уровне клинических событий. В рамках исследования из включенных 13 608 пациентов - с ОКС-пНСТ составили 74%, а ИМ-пНСТ - всего 26% [5]. В подгруппе из 3 534 больных ИМ-пНСТ только 2 438 были подвергнуты первичным ЧКВ, а 1 094 - «вторичным». Критерием для «первичности» ЧКВ была временная граница в 12 часов (от начала симптомов), а «вторичности» - ЧКВ, осуществленное в пределах 12 часов - 14 дней. Более 1/3 (34%) пациентов из группы «вторичных» ЧКВ получили тромболитик. Как оказывается, «преимущества» прасугрела в подгруппе больных с ИМ-пНСТ были получены в основном именно при «вторичных» ЧКВ: снижение на 4,5% ( $p < 0,02$ ) абсолютного риска по главной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт), тогда как «преимущества» при первичных ЧКВ - были незначимыми - 1,4%,  $p < 0,3$ . Кроме того, учитывая, что критериями исключения из исследования были применение фибрин- (в пределах 24 часов) и нефибринспецифичного (в пределах 48 часов) тромболитиков до рандомизации, то оценки прасугрела в рамках рекомендуемого комбинированного фармакоинвазивного подхода (до 12-24 часов!) вообще не было. Если же учесть еще критерий исключения - предшествующее использование клопидогреля в пределах 5

суток (!) до рандомизации, то вообще понять, кем была представлена подгруппа пациентов с «вторичными» ЧКВ крайне трудно. **Как пациент, не подвергнутый первичному ЧКВ и ТЛТ в острый период ИМ, мог не получать клопидогрель, вопреки действующим рекомендациям (!).** Как следствие, он подвергался отсроченной КАГ, из результатов которой следовала необходимость в ЧКВ и фактически на ангиографическом столе «нагружался» блокатором  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов, не укладываясь тем самым ни в одну из современных стратегий ведения больных с ИМ-пST. Но именно у таких больных прасугрел имел убедительное преимущество перед клопидогрелем, что, почему-то позволило рассматривать его в качестве предпочтительного препарата (по отношению к клопидогрелю) при первичных (!?) ЧКВ у больных ИМ-пST.

**Позиции блокаторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов в рамках фармакоинвазивного (комбинированного) подхода при ОКС-пST.**

Анализ рассматриваемых РКИ позволяет констатировать, что тщательно спланированных исследований для оценки клинической эффективности и безопасности ДАТТ с использованием новых блокаторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов при ИМ-пST, классически подвергнутых тромболизису и последующему ЧКВ в рекомендуемые сроки (до 24 часов от начала симптомов) не было.

**Клопидогрель.** Имеющаяся к настоящему времени доказательная база исследования CLARITY предопределяет необходимость использования при фармакоинвазивном подходе только клопидогреля. В субгруппе исследования **CLARITY-PCI** пациентов, подвергнутых ЧКА после тромболизиса в острый период и подготовленных к стентированию несколькими предшествующими днями приема клопидогреля, резко снижалась частота неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) к 30 дню после рандомизации (3,6% vs 6,2%,  $p < 0,01$ ). Следует оговорить, что представленные данные исследования CLARITY-PCI не имеют прямого отношения к фармакоинвазивному подходу, поскольку ЧКВ выполнялись несколько позже – не ранее 48 часов, чем того требуют действующие рекомендации.

**Прасугрел.** Данные для применения прасугрела при фармакоинвазивном подходе или при отсроченных ЧКВ после ТЛТ крайне скудны: в рамках исследования TRITON-TIMI 38 из 3,5 тысяч, речь идет всего о 184 пациентах, получивших после тромболизиса клопидогрель и о 187 пациентах - прасугрел. Сроки выполнения ЧКВ, как и частота событий в этих двух группах не опубликованы. Все это говорит о том, что к настоящему времени оснований для использования прасугрела в рамках фармакоинвазивного подхода у больных ИМ нет.

**Тикагрелор** при фармакоинвазивном подходе и при отсроченных ЧКВ, как упоминалось выше, у пациентов с ИМ-пST не изучался.

**Позиции клопидогреля, тикагрелора и прасугрела при первичных ЧКВ.**

**Клопидогрель.** Исследований, специально посвященных оценке эффективности / безопасности клопидогреля на уровне клинических событий при первичных ЧКВ не проводилось. Данные, достаточно крупного исследования CURRENT-OASIS 7, посвященного оценке сравнения двух режимов использования клопидогреля при первичных ЧКВ у пациентов ОКС-пST, не могут служить основанием для подобного использования. Оценивалась не эффективность препарата, а оптимальная нагрузочная доза клопидогреля для уменьшения повторных событий, т.е. оптимальная антитромбоцитарная стратегия при первичных вмешательствах

[6]. Тем не менее, клопидогрель достаточно долго входил в состав ДАТТ у больных ИМ, подвергаемых первичным ЧКВ в американских / европейских рекомендациях по ИМ (ОКС) - пST с 2004 по 2009 гг., при этом с наивысшим (!) классом, но наихудшим из допустимых (C) уровнем доказательств [7,8]. Подобное положение определялось тем, что у клопидогреля, используемого в составе ДАТТ, имелась колоссальная доказательная база в снижении риска тромбоза стента (упомянутый выше «ангиографический эффект») у пациентов с ОКС, подвергаемых ЧКА. Таким образом, доказательства относительные по отношению к первичным ЧКВ, наряду с отсутствием альтернативы клопидогрелю, обязывают использование препарата при принятии решения о выполнении механической реперфузии. Ожидаемый факт – предопределение клопидогреля в качестве препарата сравнения в клинических исследованиях, посвященных оценке новых блокаторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов. Вполне ожидаемо, что новые более мощные средства (тикагрелор и прасугрел), оказались, в некоторых аспектах и, в большей степени при первичных ЧКВ, лучше клопидогреля.

**Тикагрелор.** Убедительные преимущества тикагрелора над клопидогрелем представлены в исследовании PLATO ( $n = 18\ 624$ ), в котором более 40% имели ИМ-пST и планировались к лечению с помощью первичных ЧКВ [5]. Преимущество по главной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, рецидив ИМ, инсульт) с точки зрения доказательной медицины были недостоверны - 9,4% vs 10,8% ( $OR = 0,87$ ;  $CI = 0,75-1,01$ ;  $p < 0,07$ ). Следует признать и достоверно большую частоту инсультов при использовании тикагрелора (1,7% vs 1%,  $OR = 1,63$ ;  $CI = 1,07-2,48$ ;  $p < 0,02$ ). Тем не менее, при применении тикагрелора частота тромбоза стентов и ИМ была меньшей, и самое главное, отмечена достаточно убедительная тенденция к снижению общей смертности (5,0% vs 6,1%,  $OR = 0,82$ ;  $CI = 0,67-1,0$ ;  $p = 0,05$ ). Таким образом, в случае первичных ЧКВ, тикагрелор, на основании результатов прямого сравнения, представляется предпочтительным клопидогрелю.

**Прасугрел.** Использование прасугрела, в рамках стратегии первичного ЧКВ, как описывалось выше, является не столь убедительным – достоверно более старший возраст пациентов при ИМ-пST, рандомизированных в группу клопидогреля; не очень убедительное преимущество в субгрупповом анализе именно при первичных ЧКВ.

Обобщенный выше анализ и неоднозначность результатов сопоставления клопидогреля с новыми блокаторами  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов в подгруппах пациентов ИМ-пST (TRITON-TIMI 38, PLATO), позволяет скептически относиться к предпочтительности тикагрелора и прасугрела в рекомендациях европейского кардиологического общества 2012 года. Традиционно более «выдержанный» американский документ 2013 года не противопоставляет новые антиагреганты друг другу и допускает использование любого из трех обсуждаемых препаратов при первичных ЧКВ фактически на паритетных основаниях [9].

**Позиции нагрузочной дозы клопидогреля по времени назначения при ОКС-пST в свете концепции «чем быстрее, тем лучше».**

Данные многоцентрового Австрийского реестра (период с 2005 по 2009 гг.) представили результаты о влиянии на сердечно-сосудистые исходы времени приема нагрузочной дозы клопидогреля до выполнения первичных ЧКВ. Пациентов с выполненным первичным ЧКВ (5 955) рандомизировали две подгруппы - получившие клопидогрель до прибытия в центр ( $n = 1/4\ 1635$ ) и после, т.е. на более позднем этапе ( $n = 1/4\ 4320$ ) (таб. 2).

Многомерный анализ показал, что предварительная нагрузка клопидогрелем являлась независимым предиктором снижения самого важного показателя – внутригоспитальной смертности (3,4 vs 4,7%,  $p < 0,05$ ). Представленные данные подтверждают строгие рекомендации о приеме нагрузочной дозы клопидогреля «как можно скорее» в рамках реперфузионной стратегии в виде первичного ЧКВ у пациентов с ОКС-пСТ.

#### **Преимущества и недостатки новых блокаторов $P_2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов.**

**Прасугрел.** Несмотря на демонстрацию преимуществ прасугрела перед клопидогрелем в исследовании TRITON-TIMI 38, одновременно геморрагическая безопасность препарата оказывается неприемлемой. У пациентов с цереброваскулярными нарушениями в анамнезе риск кровотечений при лечении прасугрелом перевешивал его пользу. Не было отмечено «чистой» клинической пользы лечения у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет и с низкой массой тела ( $\leq 60$  кг).

**Тикагрелор.** Из побочных эффектов, упомянутых в исследовании PLATO, следует отметить развитие у части пациентов затрудненного дыхания, иногда требующее отмены препарата и возвращения к приему клопидогреля (у 9 пациентов на каждую 1000 получающих тикагрелор). Способность тикагрелора вызывать непродолжительные / бессимптомные эпизоды асистолии желудочков сердца, обнаруженная на ранних этапах изучения препарата, привела к ограничению его использования у лиц с повышенным риском событий, обусловленных брадикардией. Среди критериев исключения исследования PLATO являлись синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, анамнестические указания на синкопальные состояния, вызванные брадикардией (при отсутствии ИВРС).

Одним из важных критериев исключения в исследованиях PLATO и TRITON-TIMI 38 являлась необходимость в длительной антикоагулянтной терапии, например при рецидивирующих венозных тромбозах и эмболиях, фибрилляции предсердий, наличии искусственных клапанов сердца. По клопидогрелю в составе ДАТТ известно, что одновременное его применение с антикоагулянтом для приема внутрь, сопряжено с серьезным увеличением риска крупных кровотечений. Тем не менее, у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию, в ряде случаев допускается использование подобной «тройной» антитромботической терапии. Принципиально, что в данном случае в качестве компонентов ДАТТ рассматриваются АСК и клопидогрель, а не тикагрелор и прасугрел.

При непереносимости АСК, единственной альтернативой ей считается клопидогрель; основания для использования монотерапии тикагрелором и прасугрелом пока не изучены.

В итоге следует отметить, что из трех блокаторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов у пациентов ИМ-пСТ, не получивших реперфузионной терапии только клопидогрель имеет аргументы для применения. В силу вероятного несовершенства системы по оказанию неотложной помощи ОКС-пСТ в полном объеме, вполне очевидно наличие большой доли контингента пациентов, которые не получают реперфузионного вмешательства. Поэтому формальным основанием при вынужденном отказе (невозможности) от стратегии реперфузионного лечения при ИМ-пСТ, для назначения клопидогреля в составе ДАТТ служит исследование COMMIT-CCS2.

Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту и один из блокаторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов, является обязательной в стратегии лечения ОКС / ИМ -пСТ.

Время дачи нагрузочной дозы клопидогреля в рамках реперфузионной стратегии при первичном ЧКВ при ОКС-пСТ

должно исходить из концепции «как можно скорее».

Выбор дезагреганта в дополнение к АСК во многом определяется избранной стратегией реперфузии. При проведении тромболитической терапии, фармакоинвазивном подходе или вынужденном отказе от реперфузионного лечения с позиций доказательной кардиологии средством первого выбора является клопидогрель. В случае выбора тактики первичного ЧКВ предпочтительным считается назначение тикагрелора, хотя в целом допускается использование любого из трех обсуждаемых препаратов.

Ожидаемое появление на рынке Республики Беларусь новых блокаторов  $P_2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов (тикагрелора и прасугрела) не повлияют на стратегию ведения и тактику двойной антитромбоцитарной терапии (с применением в её составе клопидогреля) в рамках реперфузионной терапии пациентов с ОКС-пСТ.

#### **Литература**

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349-60.
2. Sabatine, M.S., Cannon C.P., Gibson et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89.
3. Lange, RA, Hillis, LD. Concurrent antiplatelet and fibrinolytic therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: Lange 1-11.
4. Steg, G., James D. K., Atar D. et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-619
5. James, S., Akerblom A., Cannon C.P., et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y (12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157:599-605.
6. Mehta, S. R., Tanguay J.F., Eikelboom J. W., et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial, *Lancet* 2010; 376:1233-43.
7. Kushner, F.G., Hand M., Smith S. C. Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am CollCardiol.* 2009; 54:2205-41.
8. Van De Werf F., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C. et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:2909-45.
9. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction; executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013; published online before print December 17, 2012, 10.1161/CIR.0b013e3182742c84.

Поступила 20.01.2014 г.