

## АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ. ЕСТЬ ЛИ КОНСЕНСУС МНЕНИЙ?

Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Гринштейн И. Ю.

В обзоре обсуждается современное состояние вопроса о роли антитромбоцитарной терапии в профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарной реваскуляризацией. Рассматриваются современные препараты, являющиеся важнейшим компонентом двойной антитромбоцитарной терапии после чрескожных вмешательств. Приводятся сведения об особенностях антитромбоцитарной терапии после коронарного шунтирования. Излагаются основные положения Европейских и Американских рекомендаций. Обсуждаются спорные и нерешенные вопросы антитромбоцитарной терапии. Отмечается необходимость синтеза новых лекарственных форм и дальнейших исследований для разработки эффективной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после коронарной реваскуляризации.

**Российский кардиологический журнал 2014, 6 (110): 71–76**

**Ключевые слова:** профилактика сердечнососудистых событий, антитромбоцитарные препараты, чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Гринштейн Ю. И.\* — д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии института последипломного образования, Косинова А. А. — аспирант кафедры терапии института последипломного образования, Гринштейн И. Ю. — к.м.н., доктор кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
grinstein.yi@mail.ru

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ОШ — отношение шансов, ОР — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМснST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, FDA — Food Drug Administration, TRITON-TIMI — Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction, DISPERSE — Dose confirmation Study assessing anti-Platelet Effects of AZD6140 vs clopidogrel in non-ST-segment Elevation myocardial infarction, PLATO — PLATElet inhibition and patient Outcomes, GUSTO — The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, CHAMPION — Cangrelor versus standard therapy to Achieve optimal Management of Platelet Inhibition, CASCADE — Aspirin Plus Clopidogrel Versus Aspirin Alone After Coronary Artery Bypass Grafting The Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease.

Рукопись получена 30.04.2014

Рецензия получена 12.05.2014

Принята к публикации 19.05.2014

## ANTIPLATELET THERAPY IN PROPHYLAXY OF NEGATIVE CARDIOVASCULAR EVENTS AFTER CORONARY REVASCULARIZATION. IS THERE A CONSENSUS?

Grinshtein Yu. I., Kosinova A. A., Grinshtein I. Yu.

The review provides the current information about the role of antiplatelet therapy in the cardiovascular prevention in patients with coronary artery disease and coronary revascularization. Recent drugs as components of dual antiplatelet therapy after percutaneous interventions are considered. The review includes features of antiplatelet therapy after coronary bypass surgery. The paper contains points of European and American recommendations. Authors discuss the controversial and unsolved issues of antiplatelet therapy. The necessity for new dosing forms synthesis and further research for development effective prevention of adverse cardiovascular events after coronary revascularization is noted.

**Russ J Cardiol 2014, 6 (110): 71–76**

**Key words:** cardiovascular prevention, antiplatelet drugs, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting.

SBEI HPE Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V.F. Voyno-Yasensky of the Ministry of Health, Krasnoyarsk, Russia.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) получили большое распространение в лечении больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). ЧКВ эффективнее восстанавливает кровоток в целевом сосуде по сравнению с тромболитизмом при остром инфаркте миокарда [1]. Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях при стабильной ИБС улучшают качество жизни, но в подавляющем большинстве случаев не влияют на прогноз. Однако остается актуальной проблема ранних и поздних тромбозов стентов, в том числе третьего поколения, а также тромбозов венозных и маммарных шунтов после КШ.

В большом исследовании Gasevic D. et al., включавшем 6416 пациентов после острого инфаркта миокарда (ОИМ) и реваскуляризации, смертность через 30 дней после ЧКВ составила: 6,5% среди китайцев, 3% пациентов из Южной Азии, и 2,3% среди белокожих пациентов. Зарегистрировано 23, 16 и 23 смертей на 1000 пациентов/лет спустя год после ЧКВ у китайских, южноазиатских и белокожих пациентов, соответственно. Среди тех, кому было сделано КШ по поводу ОИМ, на 30 суток умерло 4,7% китайских, 2,2% южноазиатских и 4,1% белокожих пациентов. Отсроченная смерть наблюдалась в 0, 30 и 21 случае на 1000 пациентов/лет у китайских, южноазиатских и белокожих пациентов, соответственно [2].

При сравнении клинических исходов после ЧКВ у пациентов со стабильным течением ИБС низкого и высокого риска и пациентов с ОКС установлено, что через 2 года наблюдения риск больших неблагоприятных событий был выше в группе пациентов стабильной ИБС высокого риска по шкале SYNTAX (отношение шансов (ОШ) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,08–1,66) и ниже — в группе стабильных пациентов низкого риска (ОШ 0,61, 95% ДИ: 0,43–0,87) по сравнению с группой пациентов с ОКС. Прежде всего, в группе пациентов со стабильной ИБС высокого риска был выше риск инфаркта миокарда по сравнению с группой пациентов перенесших ОКС (ОШ 1,64, 95% ДИ: 1,21–2,21). По частоте кардиальной смерти (ОШ 0,77, 95% ДИ: 0,49–1,21) значимых отличий между группами не наблюдалось [3].

Каким образом улучшить ближайший и отдаленный прогноз после ЧКВ и КШ, уменьшить частоту тромбоза стентов и вероятность атеротромботических событий при диссекции покрышки атеромы в условиях возможного прогрессирования атеросклероза? И здесь ведущая роль, наряду со статинами, принадлежит антитромбоцитарной терапии. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) после ЧКВ и КШ является краеугольным камнем во вторичной профилактике тромботических событий. Первой составной частью ДАТ является ацетилсалициловая кислота, эффективность и недостатки которой в профилактике коронарных событий достаточно хорошо изучены. Второй компонент ДАТ — тииенопиридиновые и не тииенопиридиновые антитромбоцитарные препараты. Достоинства и недостатки этих препаратов широко изучаются.

Эффективность клопидогрела в качестве второго компонента ДАТ доказана многими исследованиями. С 1996 года было проведено 8 ключевых исследований, подтвердивших преимущество клопидогрела при вторичной профилактике у пациентов с ОКС [4–6]. Вместе с тем, несмотря на большое количество доказательств о преимуществе ДАТ (аспирин+клопидогрел), остается значительным число пациентов с рецидивами атеротромботических событий (рестеноз стента, тромбоз) после ЧКВ. Примерно у 10% пациентов после ЧКВ на ДАТ развивается инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или сердечно-сосудистая смерть. Основной причиной являются некомплаентность и недостаточный индивидуальный ответ пациентов на лечение [7].

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам — хорошо описанный феномен. Выделяют лабораторную и клиническую резистентность к антитромбоцитарным препаратам. К лабораторной резистентности относится высокая реактивность тромбоцитов на фоне терапии, к клинической — повторные неблагоприятные сосудистые события на фоне терапии антитромбоцитарными препара-

тами [8].

Резистентность к клопидогрелу встречается у 15–30% пациентов. Из механизмов, вызывающих этот феномен, можно отметить: неадекватную дозу, недостаточную абсорбцию, лекарственное взаимодействие, генетические полиморфизмы. Недостаточная доза препарата может быть причиной резистентности у пациентов с ожирением. Нарушение абсорбции встречается у пациентов с кардиогенным шоком или с недостаточной функцией Р-гликопротеина [8, 9]. Недостаточное подавление активности тромбоцитов наблюдалось у пациентов с сахарным диабетом или инсулинорезистентностью [10]. Такие препараты как статины, ингибиторы протонной помпы (ИПП), кетоконазол, эритромицин, циметидин и др. взаимодействуя с цитохромами, оказывают влияние на метаболизм клопидогрела. В исследовании Juurlink et al. с участием 13636 пациентов было показано, что на фоне блокады *CYP2C19* ИПП наблюдалось увеличение относительного риска ИМ до 40% [11].

Известен недостаточный эффект клопидогрела у здоровых добровольцев и пациентов — носителей аллелей *CYP2C19*\*2 или \*3, подтвержденный функциональными тромбоцитарными тестами или увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12]. Снижение функции цитохрома наблюдается и у носителей гетерозиготы [13]. Опираясь на эти данные, FDA дополнила информацию о возможных побочных эффектах у пациентов с полиморфизмами гена *CYP2C19*, которым планируется лечение клопидогрелом [14]. Другой ген, способный вызвать резистентность к клопидогрелу — *ABCB1*, кодирующий Р-гликопротеин, ответственный за интестинальную адсорбцию препарата. Но не все исследования это доказывают [15]. Не однозначны данные по гену параксигеназы 1 — фермента, участвующего в метаболизме клопидогрела [16].

Циластозол — ингибитор фосфодиэстеразы III, обладает антитромбоцитарным и антитромботическим эффектами, уменьшает гиперплазию интимы после повреждения эндотелия. Казалось бы, что это свойство циластозола способно профилактировать рестенозы после ЧКВ и способствовать уменьшению тромботических окклюзий стентов. Была сформулирована гипотеза о преимуществе тройной антитромбоцитарной терапии (аспирин+клопидогрел+циластозол), по сравнению с двойной, в предотвращении рестенозов после ЧКВ. Однако метаанализ Tamhane et al. [17], с оценкой 10 исследований (2809 пациентов в течение 6–9 месяцев после стентирования находились на трех или двух антитромбоцитарных препаратах) не обнаружил такого эффекта.

Празугрел, как и клопидогрел, является пролекарством и для его активации необходима биотрансформация в печени. Празугрел сильнее подавляет активность тромбоцитов, начинает действовать за более

короткий период времени, эффективнее трансформируется в активный метаболит и имеет более предсказуемое ингибирующее действие на тромбоциты. Максимальное подавление функции тромбоцитов на празугреле (75–85%) наступает в течение 2–4 часов после нагрузочной дозы, тогда как клопидогрел тормозит функцию тромбоцитов через 4–6 часов после нагрузочной дозы и через 7–10 дней после поддерживающей (со снижением агрегации тромбоцитов на 40–60%) [18].

В третьей фазе исследования TRITON-TIMI 38 были взяты на ЧКВ 13608 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST) и с ОИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). В первой группе пациенты получали лечение 60 мг празугрела в качестве нагрузочной дозы и 10 мг — поддерживающей. Во второй группе пациенты получали 300 мг нагрузочной и 75 мг поддерживающей дозы клопидогрела на 6–15 месяцев. Все пациенты получали аспирин в дозе 75–162 мг/сут [19].

Количество пациентов, достигших первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ, нефатального инсульта) было значимо меньше в группе пациентов, получавших празугрел (9,9% против 12,1%, ОР 0,81, 95% ДИ 0,67–0,85,  $p<0,001$ ). При сравнении по 3 комбинированным конечным точкам празугрел имел преимущество лишь в снижении нефатального ИМ (7,3% против 9,5%; ОР, 0,76; 95% ДИ, 0,67–0,85;  $p<0,001$ ). Вторичный анализ показал преимущество празугрела в снижении числа urgentных реваскуляризации целевых сосудов в конце периода наблюдения (2,5% против 3,7%; ОР, 0,66; 95% ДИ, 0,54–0,81;  $p<0,001$ ) и числа тромбозов стента (1,1% против 2,4%; ОР, 0,48; 95% ДИ, 0,36–0,64;  $p<0,001$ ). Большие кровотечения преобладали в группе празугрела.

“Post-hoc” — анализ определил группы пациентов, для которых празугрел не принес большой пользы или оказался опасным — это пациенты с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой, пациенты старше 75 лет и пациенты с весом менее 60 кг [20].

В генетической фазе исследования TRITON-TIMI 38 полиморфизмы *CYP450* среди пациентов, принимающих празугрел, не ассоциировались со значимыми изменениями в уровне активного метаболита препарата, уровне подавления тромбоцитов или количеством сердечно-сосудистых событий у носителей как минимум 1 *CYP*-полиморфизма [21].

В работе Bonello L. et al., [22] у значительного количества пациентов на ЧКВ не было достигнуто адекватного снижения активности тромбоцитов после нагрузочной дозы празугрела в 60 мг, что повышало риски неблагоприятных событий. Празугрел имеет всего 1 ступень биотрансформации в печени (вместо двух у клопидогрела) с участием *CYP3A4*

и *CYP2B6*, и в меньшей степени — *CYP2C9* и *CYP2C19* [23]. Возможные механизмы резистентности к празугрелу: плохая приверженность к терапии, нарушение абсорбции, лекарственные взаимодействия (совместное применение ингибиторов *CYP3A4*), недостаточная доза препарата, полиморфизмы *P2Y12* рецепторов [24].

Тикагрелор — первый обратимый не тиенопиридиновый антагонист *P2Y12* рецепторов тромбоцитов. Препарат имеет быстрое начало действия и период полураспада около 12 часов. Тикагрелор снижает активность тромбоцитов на 80% уже через 2 часа. У пациентов со стабильным течением атеросклероза выявлено значительно большее дозозависимое снижение активности тромбоцитов на тикагрелоре в сравнении с клопидогрелом [25]. В исследовании DISPERSE (тикагрелор против клопидогрела), включавшем пациентов с ИМбпST, тикагрелор сильнее подавлял активность тромбоцитов, нежели клопидогрел в стандартной дозировке. Наблюдалось увеличение числа небольших кровотечений, связанное с повышением дозы тикагрелора. Уровень ИМ был ниже в группе тикагрелора, но разница статистически не значима [26].

В III фазе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования PLATO, проводилось сравнение тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая — 90 мг дважды в день) с клопидогрелом (300–600 мг — нагрузочная доза, 75 мг — поддерживающая доза) для оценки эффективности профилактики кардиоваскулярных событий у 18000 пациентов с ОКС [27]. Через 12 месяцев наблюдения тикагрелор значимо снижал частоту общей конечной точки, включавшей сосудистые причины, ИМ или инсульт. Частота общей конечной точки составляла 9,8% в группе тикагрелора и 11,7% в группе клопидогрела ( $p<0,001$ ) без увеличения частоты больших кровотечений, но с увеличением уровня не связанных с вмешательством кровотечений и с тенденцией к увеличению частоты геморрагических инсультов на тикагрелоре (0,2% против 0,1%;  $p=0,10$ ). Другие, связанные с применением тикагрелора, неблагоприятные события — диспноэ, паузы в последовательности желудочковых сокращений, небольшое увеличение уровней креатинина и мочевой кислоты в крови. Прекращение приема препаратов из-за побочных эффектов произошло у 7,4% пациентов в группе тикагрелора и у 6% — в группе клопидогрела ( $p<0,01$ ). Тикагрелор не продемонстрировал преимуществ у пациентов с низкой массой тела, у пациентов, не принимавших гиполипидемическую терапию на момент рандомизации и у жителей Северной Америки.

Кангрелор — не тиенопиридиновый обратимый антагонист *P2Y12* рецепторов тромбоцитов. Препарат имеет быстрое начало действия (секунды при болюсном введении), быстрое окончание действия, период

полувыведения — несколько минут с полным восстановлением функции тромбоцитов в течение часа [28]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CHAMPION PLATFORM 5000 пациентов были рандомизированы на 2 группы, в которых на момент ЧКВ назначались плацебо или кангрелор с последующим приемом 600 мг клопидогрела [29]. Исследование прекращено досрочно, так как не было выявлено превосходства кангрелора в сравнении с плацебо в снижении частоты возникновения комбинированной первичной конечной точки (смерти, ИМ, повторной реваскуляризации в течение 48 часов ( $p=0,17$ )). Частота вторичной конечной точки — тромбоза стента, смерти от любой причины в течение 48 часов, была значительно меньше в группе кангрелора. Эти данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая “фиаско” кангрелора в снижении частоты первичной конечной точки. Кроме того, в группе кангрелора наблюдалось значительное количество больших кровотечений по шкале GUSTO, в основном за счет паховых гематом.

В исследовании CHAMPION PCI сравнивалась эффективность кангрелора с 600 мг клопидогрела у 8877 пациентов с ОКС перед ЧКВ [30]. Первичной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, реваскуляризация в течение 48 часов) достигли 7,5% пациентов на кангрелоре и 7,1% — на клопидогреле (ОШ 1,05, 95% ДИ 0,88–1,24,  $p=0,59$ ). Кангрелор также не показал преимуществ через 30 дней наблюдений. По вторичной конечной точке (смерть от всех причин, ИМ с Q, реваскуляризация) не наблюдалось достоверных отличий.

Несмотря на отсутствие преимуществ в исследовании CHAMPION, кангрелор может найти свою нишу для применения, благодаря таким качествам как быстрое начало и окончание действия, а также обратимости связывания тромбоцитарных рецепторов. В исследовании BRIDGE с участием 210 пациентов с ОКС или с установленным стентом, получающими ДАТ и планируемых на КШ, сравнивалось назначение кангрелора и плацебо до шунтирования. Согласно современным рекомендациям тииенопиридины и аспирин отменяются за 5–7 дней до АКШ для минимизации кровотечений [31]. Отмена ДАТ у пациентов после ОКС или стентирования повышает риск неблагоприятных событий [32]. Чтобы избежать подобных осложнений в предоперационный период возможно применение терапии “моста”: внутривенное введение кангрелора в течение как минимум 48 часов перед операцией КШ и отменой введения за 1–6 часов перед операцией на открытом сердце. У 98,8% пациентов при назначении кангрелора в дозе 0,75 мг/кг/мин наблюдался низкий уровень агрегации тромбоцитов против 19% из группы плацебо (ОР 5,2, 95% ДИ 3,3–8,1,  $p<0,001$ ). Риск больших кровотечений значимо не отличался между

группами. Количество небольших кровотечений было значимо больше в группе кангрелора. Авторы предлагают использовать кангрелор у пациентов с ОКС или установленным стентом перед операцией АКШ на фоне отмены ДАТ в период повышенного кардиоваскулярного риска [33].

Ингибиторы  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  атромбоцитарных рецепторов. В метаанализе, включавшем 21 исследование, сравнивающее блокаторы гликопротеиновых  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  рецепторов (15 исследований по абциксимабу, 4 — по эптифибатида, 2 — тирофибану) Labinaz M. et al. [34], показали, что терапия ингибиторами гликопротеина  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  значимо снижает риск ИМ, повторной реваскуляризации, смерти в первые 30 дней после ЧКВ. Снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий объясняется фармакодинамическим эффектом препаратов, способностью снижать активность и адгезию тромбоцитов на участке реваскуляризации, это приводит к уменьшению локальной вазоконстрикции, дистальной эмболизации сосудистого русла тромбин-тромбоцитарными комплексами, окклюзии сосудов. Положительные эффекты ингибиторов  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  рецепторов сопровождаются повышенным риском тромбоцитопений и малых кровотечений.

Пациентам с ИМспСТ следует назначать антагонисты  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  рецепторов тромбоцитов во время первичного ЧКВ с/без установки стента (класс  $\text{IIa}$ , уровень доказательности  $\text{A}$  для абциксимаба и  $\text{B}$  — для эптифибатида и тирофибана). Польза данных препаратов для рутинного назначения всем пациентам с ИМспСТ сомнительна. (Класс  $\text{IIb}$ ) [35]. Но ингибиторы  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  рецепторов тромбоцитов могут иметь значительную пользу при назначении пациентам с недостаточным ответом на тииенопиридины.

Пациентам с нестабильной стенокардией или ИМбпСТ при раннем инвазивном лечении в дополнение к клопидогрелу может быть назначен ингибитор  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  рецепторов тромбоцитов перед ангиографией (Класс  $\text{I}$ , Уровень доказательности  $\text{A}$ ). При признаках высокого риска, включая положительный тропонин, наличие СД, антагонисты ГП  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  рецепторов и клопидогрел могут быть назначены перед ангиографией совместно с аспирином (Класс  $\text{IIa}$ , уровень доказательности  $\text{B}$ ). Абциксимаб не назначается при отложенном более чем на 24 часа ЧКВ (Класс  $\text{III}$ ) [36].

#### **Антитромбоцитарная терапия после реваскуляризации в современных рекомендациях**

**Стабильная стенокардия.** Терапия аспирином пожизненно (Класс  $\text{IA}$ ); ДАТ после имплантации металлического стента не менее 1 месяца (Класс  $\text{IA}$ ); ДАТ после имплантации покрытого лекарством стента второго поколения 6–12 месяцев (Класс  $\text{IB}$ ). ДАТ может назначаться более 1 года у пациентов высокого ишемического риска (тромбоз стента,



повторный ОКС на ДАТ, диффузная коронарная болезнь сердца) и низком риске кровотечения (Класс IIb). Для пациентов с высоким риском кровотечений или неотложными оперативными вмешательствами или с сопутствующей терапией антикоагулянтами ДАТ допустима в течение 1–3 месяцев. В качестве второго компонента антитромбоцитарной терапии может быть клопидогрел (75 мг/сутки) или прасугрел (10 мг/сутки) или тикагрелор в два приема (180 мг/сутки). [37]

**ОКС без подъема ST.** В совместных рекомендациях американской коллегии кардиологов и американской ассоциации сердца рекомендовано назначение клопидогрела, прасугрела или тикагрелора пациентам с нестабильной стенокардией/ИМбпST во время события независимо от того, планируется ЧКВ или нет на 12 месяцев. [31]. Для пациентов с запланированным ЧКВ необходимо назначить 600 мг клопидогрела или 60 мг прасугрела или 180 мг тикагрелора перед процедурой (IB). Затем продолжить прием клопидогрела 75 мг, прасугрела 10 мг или тикагрелора 90 мг дважды в день в течение 12 месяцев независимо от типа стента [31].

Рекомендации Европейского общества кардиологов предполагают использование у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST тикагрелор (IB) (180 мг — нагрузочная доза, 90 мг дважды в день — поддерживающая) для всех пациентов, имеющих средний или высокий риск острых коронарных событий. Либо прасугрел (60 мг нагрузочной дозы, 90 мг — поддерживающей) у пациентов, ранее не получавших ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов (особенно с сахарным диабетом), у которых известна анатомия коронарных артерий и планируется ЧКВ при отсутствии риска жизненно угрожающих кровотечений (IB) [36]. Для пациентов с противопоказаниями к тикагрелору или прасугрелу рекомендован прием клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг при консервативном ведении и 600 мг при запланированном ЧКВ (IB).

**ОКС с подъемом ST.** В рекомендациях американской коллегии кардиологов и американской ассоциации сердца у пациентов с ИМспST и планируемым ЧКВ рекомендовано назначение нагрузочной дозы клопидогрела (300–600 мг) или прасугрела (60 мг) или тикагрелора 180 мг с последующим назначением поддерживающих доз препаратов (IB) в течение 12 месяцев и более при имплантации лекарственно покрытых стентов и на срок до 12 месяцев — пациентам со стентами без лекарственного покрытия. До ЧКВ назначается аспирин 162–325 мг (IB) в качестве нагрузочной дозы и 81 мг — в качестве поддерживающей (IA). Назначение ингибиторов P<sub>2b</sub>/P<sub>3a</sub> рецепторов относится к классу P<sub>2a</sub> [1].

В рекомендациях Европейского общества кардио-

логов предпочтения в качестве второго компонента ДАТ отдаются прасугрелу (IB) и тикагрелору (IB) перед клопидогрелом, который рекомендовано назначать при непереносимости первых двух препаратов (IC). Ингибиторы GP рецепторов P<sub>2b</sub>/P<sub>3a</sub> используются при массивном тромбозе, тромботических осложнениях, при окклюзии (P<sub>2a</sub>C). При отсутствии противопоказаний антагонисты GP рецепторов P<sub>2b</sub>/P<sub>3a</sub> назначаются вместе с нефракционированными гепаринами (P<sub>2b</sub>B) [35].

Рутинное использование тромбоцитарных функциональных или генетических тестов для оценки терапии аспирином или клопидогрелом не рекомендовано (класс IIIA). Такие исследования могут быть проведены у пациентов с высоким риском неблагоприятных событий (предшествующий тромбоз стента, подозрение на резистентность, высокая вероятность кровотечений). У таких пациентов рекомендована замена клопидогрела на прасугрел или тикагрелор (класс IIB) [14].

**АКШ и ДАТ.** Аспирин (100–325 мг в сут) назначается пациентам перед АКШ (класс IB). Пациентам, отобранным на elective АКШ, отменяется клопидогрел, тикагрелор как минимум за 5 дней до вмешательства (IB) или прасугрел за 7 дней до оперативного лечения (IC). Пациентам с показаниями для экстренного АКШ клопидогрел и тикагрелор отменяются за 24 часа до вмешательства. Короткодействующие ингибиторы гликопротеина P<sub>2b</sub>/P<sub>3a</sub> (эптифибатид или тирофибан) отменяются за 2–4 часа до операции, абциксимаб — за 12 часов [38].

После аортокоронарного шунтирования предлагается прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг в день для пациентов с ОКС и АКШ (IA) [39]. У пациентов высокого риска после АКШ к аспирину добавляется клопидогрел для снижения частоты тромбозов шунтов. Прием ДАТ у пациентов с ОКС после АКШ возможен на период до 9–12 месяцев (IB). Пациентам со стентированием и последующим АКШ назначается клопидогрел, если не зашунтирован стентированный сосуд. (IB) [39].

В исследовании CASCADE не было доказано преимущество ДАТ в сравнении с аспирином в уменьшении гиперплазии венозного шунта, которая способствует его тромбозу. Количество больших неблагоприятных событий и больших кровотечений в течение года значимо не отличалось между группами [41].

ДАТ — краеугольный камень в длительной терапии после коронарной реваскуляризации миокарда. В мировом сообществе в настоящий момент нет единого мнения о лучшем препарате в качестве второго компонента ДАТ. Но совершенно очевидно, что досрочное прекращение ДАТ или резистентность к ее компонентам ассоциирована с ростом неблагоприятных событий. Тесты по рутинному контролю за ее эффективностью не рекомендованы в клинической

практике, но, в то же время, возможны при наличии критериев высокого риска. Персонализация анти-тромбоцитарной терапии позволила бы снизить риски неблагоприятных событий у пациентов после ЧКВ и АКШ. Появление новых препаратов может

расширить возможности ДАТ как в предоперационной подготовке пациентов, так и вторичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

## Литература

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Ascheim J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (4).
- Gasevic D, Khan NA, Qian H, et al. Outcomes following percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting surgery in Chinese, South Asian and white patients with acute myocardial infarction: administrative data analysis. *Trials* 2012; 13: 148.
- Vranckx P, Kalesan B, Stefanini GG, et al. Clinical outcome of patients with stable ischaemic heart disease as compared to those with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2014. pii: 20130306-01. [Epub ahead of print].
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, 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: 527-33.
- Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during angioplasty) Study. *Circulation* 2005; 111: 2099-106.
- Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel. Results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect). *Trial* 2005; 112: 2946-50.
- Tantray US, Gurbel PA. Antiplatelet drug resistance and variability in response: the role of antiplatelet therapy monitoring. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (21): 3795-815.
- Bonello L, Tantray US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *JACC* 2010; 56 (12): 919-33.
- Price M. New antiplatelet therapies in development. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65 (suppl 5): S11-S15.
- Santilli F, Vazzana N, Liani R, et al. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews* 2012; 13 (1): 27-42.
- Juurink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180 (7): 713-8.
- Cuisset T, Morange PE, Alessi MC. Recent advances in the pharmacogenetics of clopidogrel. *Human Genetics* 2012; 131 (5): 653-64.
- Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration. A systematic meta-analysis. *JACC* 2010; 56 (2): 134-43.
- Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents and the American heart association. *JACC* 2010; 56 (4): 321-41.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *The Lancet* 2010; 376 (9749): 1312-9.
- Hulot JS, Collet JP, Cayla G, et al. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2011; 4 (5): 422-8.
- Tamhane U, Meier P, Chetcuti S, et al. Efficacy of cilostazol in reducing restenosis in patients undergoing contemporary stent based PCI: a meta-analysis of randomised controlled trials. *EuroIntervention* 2009; 5 (3): 384-93.
- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007 Jan; 153 (1): 66.e9-16.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357 (20): 2001-15.
- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007 Jan; 153 (1): 66.e9-16.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circ*. 2009; 119 (19): 2553-60.
- Bonello L, Pansieri M, Mancini J, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *JACC* 2011; 58 (5): 467-73.
- Williams ET, Jones KO, Ponsler GD, et al. The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine prodrug, by the human carboxylesterases 1 and 2. *Drug Metabolism and Disposition* 2008; 36 (7): 1227-32.
- Neubauer H, Kaiser A, Busse B, et al. Identification, evaluation and treatment of prasugrel low-response after coronary stent implantation — a preliminary study. *Thrombosis Research* 2010; 126 (5): e389-e391.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD 6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038-47.
- Cannon CP, Hudsted S, Harrington A, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *JACC* 2007; 50: 1844-51.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, et al. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol* 2009; 103: 40A-51A.
- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. for the CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330-41.
- Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318-29.
- Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2012; 126 (7): 875-910.
- Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2011; 107 (2): 186-94.
- Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (3): 265-74.
- Labinaz M, Ho C, Banerjee S, et al. Meta-analysis of clinical efficacy and bleeding risk with intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2007; 23: 963-70.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal 2011; 32 (23): 2999-3054.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S. 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: 2949-3003.
- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: Executive summary: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124: 2610-42.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2): e637S-68S.
- Kulik A, Le May MR, Voisine P, et al. Aspirin Plus Clopidogrel Versus Aspirin Alone After Coronary Artery Bypass Grafting The Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease (CASCADE) Trial *Circulation*. 2010; 122: 2680-7.