

Последствия эскалации и де-эскалации двойной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом в условиях реальной клинической практики

Шамраев Р. Л.^{1,2}, Илюхин О. В.², Иваненко В. В.¹, Мерзляков С. Г.¹, Лопатин Ю. М.²

В последние годы проблема переключения ингибиторов P2Y₁₂, получившая название эскалация и де-эскалация двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ), у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) стала предметом активного обсуждения.

Цель. Оценить частоту и клинические последствия перехода с тикагрелора на клопидогрел и с клопидогрела на тикагрелор в условиях реальной клинической практики у больных, перенесших ОКС.

Материал и методы. В открытое, наблюдательное исследование включено 308 пациентов с ОКС, среди них у 121 пациента (39,3%) была применена консервативная, а у 187 (60,7%) — инвазивная тактика ведения — чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). В группе консервативного лечения переключение с тикагрелора на клопидогрел и обратно было выполнено у 7 (5,8%) и 12 (9,9%) пациентов, соответственно. В группе инвазивного лечения переходы с тикагрелора на клопидогрел и обратно были отмечены у 42 (34,7%) и 41 (33,9%) больных, соответственно. Переключение с одного ингибитора P2Y₁₂ на другой происходило на 2–4 мес. от начала терапии. В качестве первичной конечной точки была выбрана частота развития следующих неблагоприятных событий: смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ.

Результаты. В обеих группах больных с ОКС при наличии факта переключения между P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов наилучшую выживаемость показали пациенты, у которых была зафиксирована эскалация ДАТТ. В свою очередь, при де-эскалации наблюдалось значительное снижение случаев дожития с наступлением одного из событий комбинированной конечной точки (ОР 2,88 при 95% ДИ 1,23–6,78; p<0,02).

Заключение. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте де-эскалации и эскалации ДАТТ, осуществляемой на амбулаторном этапе ведения больных, перенесших ОКС. Для уточнения последствий переключений ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов необходимо продолжение исследований, посвященных этой актуальной проблеме.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тикагрелор, клопидогрел, транслюминальная баллонная ангиопластика, чрескожное коронарное вмешательство, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград;

²ВолГМУ, Волгоград, Россия.

Шамраев Р. Л.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии с ФД ФУВ, ORCID: 0000-0002-3337-7184, Илюхин О. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии с ФД ФУВ, ORCID: 0000-0002-4514-5145, Иваненко В. В. — к.м.н., главный врач, главный кардиолог областного комитета здравоохранения Волгоградской области, ORCID: 0000-0003-3271-5257, Мерзляков С. Г. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-1762-1773, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. I кардиологическим отделением, зав. кафедрой кардиологии с ФД ФУВ, ORCID: 0000-0003-1943-1137.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

vip-hunter@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСснST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 12.09.2018

Рецензия получена 26.12.2018

Принята к публикации 03.03.2018



Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):90–97

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-90-97>

Consequences of escalation and de-escalation of double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome in real clinical practice

Shamraev R. L.^{1,2}, Ilyukhin O. V.², Ivanenko V. V.¹, Merzlyakov S. G.¹, Lopatin Yu. M.²

In recent years, the problem of P2Y₁₂ inhibitor switching, called escalation and de-escalation of double antiplatelet therapy (DAPT), in patients with acute coronary syndrome (ACS) has been the subject of active discussion.

Aim. To assess the frequency and clinical consequences of transition from ticagrelor to clopidogrel and from clopidogrel to ticagrelor in real clinical practice in patients with ACS.

Material and methods. Three hundred eight patients with ACS were included in the open, observational study. 121 patients (39,3%) receive conservative treatment, and 187 (60,7%) had invasive management tactics — percutaneous coronary interventions (PCI). In the group of conservative treatment switching from ticagrelor to clopidogrel and back was performed in 7 (5,8%) and 12 (9,9%) patients, respectively. In the second group switching from ticagrelor to clopidogrel and back were observed in 42 (34,7%) and 41 (33,9%) patients, respectively. Switching from one P2Y₁₂ inhibitor to another occurred on 2–4 months from the beginning of therapy. The frequency of the following adverse events was chosen as the primary end point: death, re-infarction, re-hospitalization due to the development of chest pain syndrome, the need for coronary angiography or PCI.

Results. In both groups of patients with ACS, the best survival was shown by patients who had an escalation of DAPT. In turn, during de-escalation, a significant decrease in survival cases was observed with the onset of one of the endpoint events (RR 2,88 with 95% CI 1,23–6,78; p<0,02).

Conclusion. The study indicates a high frequency of de-escalation and escalation of DAPT, carried out in the outpatient management of patients undergoing ACS. There is a need of additional issue-related studies.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):90–97

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-90-97>

Key words: acute coronary syndrome, ticagrelor, clopidogrel, balloon dilatation angioplasty, percutaneous coronary intervention, coronary artery disease, acute myocardial infarction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd; ²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Shamraev R. L. ORCID: 0000-0002-3337-7184, Ilyukhin O. V. ORCID: 0000-0002-4514-5145, Ivanenko V. V. ORCID: 0000-0003-3271-5257, Merzlyakov S. G. ORCID: 0000-0002-1762-1773, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137.

Received: 12.09.2018 **Revision Received:** 26.12.2018 **Accepted:** 03.03.2019

Антитромбоцитарные препараты играют ключевую роль в профилактике и лечении заболеваний, связанных с атеротромбозом, в том числе острого коронарного синдрома (ОКС). В настоящее время в клинических рекомендациях, посвящённых ведению больных с ОКС, подробно описано применение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов клопидогрела, prasugrela и тикагрелора [1-6]. При этом подчёркивается необходимость проведения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) на протяжении 12 мес., а у отдельных групп пациентов и на более длительный срок [7-9]. Вместе с тем, в условиях реальной клинической практики, нередко наблюдается досрочное прекращение ДАТТ [10-11], а также переключения с одного ингибитора P2Y₁₂ рецепторов на другой [9, 12-14].

Клинические последствия ранней отмены ДАТТ у больных, перенесших ОКС, очевидны, и они ассоциируются с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [10]. В свою очередь, значение перехода с более мощных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов тикагрелора и prasugrela на клопидогрел и наоборот стало предметом активного обсуждения только в последние годы [14-16]. Более того, актуальность проблемы де-эскалации/эскалации ДАТТ у больных, перенесших ОКС, уже нашла своё отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК), посвящённых анти-тромбоцитарной терапии и реваскуляризации миокарда [4, 6].

Если первые исследования, посвященные де-эскалации/эскалации ДАТТ, делали фокус на оценку агрегационной способности тромбоцитов [16, 17], то в последующих работах уже изучались клинические исходы при подобных изменениях в терапии препаратами, прежде всего риск кровотечений [12, 14, 16-18]. При этом большинство исследователей сходятся во мнении о необходимости дополнительных исследований, посвящённых идентификации больных, у которых де-эскалация/эскалация ДАТТ может дать дополнительные преимущества, а также уточнению вопросов соотношения эффективности и безопасности такой тактики ведения пациентов, перенесших ОКС.

В свете вышеизложенного целью нашей работы стало изучение клинических последствий де-эскалации и эскалации двойной антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших ОКС в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Среди 1120 пациентов, госпитализированных в отделение реанимации Волгоградского областного клинического кардиологического центра с 09.2013 по 09.2014гг, выбраны 308 больных с диагнозом острый коронарный синдром с подъёмом и без подъёма

сегмента ST (ОКСспST, ОКСбпST), которые были включены в открытое, ретроспективное, наблюдательное исследование. В исследование не включались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, а также сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на конечные результаты, в том числе неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), декомпенсация сахарного диабета (СД), заболевания почек и печени, сопровождающиеся нарушением функции этих органов.

Диагноз ОКСспST и ОКСбпST выставлялся в соответствии с текущими на момент исследования рекомендациями по ведению больных с данной патологией [1, 2].

Выбор между инвазивной или консервативной стратегией ведения больных с ОКС осуществлялся в соответствии с текущими рекомендациями на момент выполнения исследования [1, 2].

Длительность наблюдения за пациентами, перенесшими ОКС, составила 12 мес. При этом в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 мес. проводилась оценка клинического статуса больных, характера проводимой терапии, включая анализ классов и доз принимаемых лекарственных средств. Врачи-исследователи не влияли на изменения в медикаментозной терапии (включая переключения между ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов), проводимой врачами на амбулаторном этапе наблюдения.

В качестве первичной конечной точки была выбрана частота развития следующих неблагоприятных событий: смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. На проведение клинического исследования было получено разрешение регионального этического комитета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программ STATISTICA v.10.0, MS Excel 7.0.

Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования и проверки нулевой статистической гипотезы использовались критерий хи-квадрата Мантеля-Хансцеля и точный критерий Фишера (для малых чисел с биномиальным распределением, если число наблюдений в одной или нескольких ячейках таблиц 2x2 было ≤5). Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применяли критерий Стьюдента. Для дихотомических переменных были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и соответствующие 95% доверительные интервалы (95% ДИ). При обработке данных

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Показатели	Всего (n=308)	Консервативное лечение (группа 1) (n=121)		Инвазивное лечение (группа 2) (n=187)		P	
		Клопидогрел (n=59)	Тикагрелор (n=62)	Клопидогрел (n=123)	Тикагрелор (n=64)	Группа 1	Группа 2
Средний возраст (лет)	59,1±7,3	58,7±7,6	59,8±7,3	59,5±7,2	58,6±7,1	0,932	0,92
Мужчины, n (%)	231 (75,0)	44 (74,6)	47 (75,8)	93 (75,6)	47 (73,4)	0,95	0,943
Перенесли ИМ до текущей госпитализации, n (%)	117 (38,0)	30 (50,8)	22 (35,5)	43 (35,0)	22 (34,4)	0,376	0,967
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	14 (4,5)	2 (3,4)	3 (4,8)	6 (4,8)	3 (4,7)	0,74	0,954
Фибрилляция предсердий, n (%)	21 (6,8)	6 (10,1)	5 (8,0)	7 (5,7)	3 (4,7)	0,768	0,961
Гиперхолестеринемия, n (%)	27 (8,8)	6 (10,1)	5 (8,0)	11 (8,9)	5 (7,8)	0,798	0,954
Курение, n (%)	100 (32,5)	22 (37,3)	21 (33,9)	37 (30,1)	20 (31,3)	0,677	0,938
Артериальная гипертензия, n (%)	278 (90,3)	53 (89,8)	56 (90,3)	112 (91,1)	57 (89,1)	0,987	0,873
Сахарный диабет, n (%)	54 (17,5)	13 (22,0)	12 (19,4)	18 (14,6)	11 (17,2)	0,897	0,79
ФВ ЛЖ, (%)	52,8±3,2	53,4±3,0	51,7±3,4	51,1±3,3	53,2±2,9	0,851	0,699
САД, мм рт.ст.	134,7±10,4	135,4±10,9	132,0±9,7	136,2±10,6	133,7±9,9	0,963	0,887
ДАД, мм рт.ст.	82,7±7,5	82,6±8,0	80,4±9,1	83,5±8,4	82,0±7,8	0,975	0,968
ЧСС, уд./мин	68,0±4,3	68,3±4,9	67,2±5,6	69,0±3,8	67,5±4,7	0,924	0,94
Стенозы коронарных артерий (ПМЖВ, ОВ, ПКА) >75%, ствола ЛКА >50%							
Отсутствие стенозов, нет n=41 (13,3%), n (%)		20 (33,9)	21 (33,9)	0 (0)	0 (0)	-	-
1 артерия, n=125 (40,6%), n (%)		10 (17,0)	11 (17,7)	70 (56,9)	34 (53,1)	0,982	0,929
2 артерии, n=77 (25,0%), n (%)		11 (18,6)	12 (19,4)	35 (28,5)	19 (29,7)	0,973	0,974
3 и более артерий, n=66 (21,4%), n (%)		18 (30,5)	18 (29,9)	18 (14,6)	11 (17,2)	0,986	0,705
Количество пораженных артерий							
Ствол ЛКА, n (%)		7 (6,7)	6 (6,0)	12 (5,4)	5 (4,2)	0,91	0,866
ПМЖВ, n (%)		28 (27,5)	30 (29,7)	71 (31,7)	36 (30,3)	0,738	0,82
ОВ, n (%)		18 (17,6)	21 (20,8)	46 (20,5)	30 (25,2)	0,699	0,378
ПКА, n (%)		33 (32,4)	32 (31,7)	65 (29,0)	34 (28,6)	0,84	0,955
Иные артерии (ДВ, а. <i>intermedia</i> , ЗМЖВ ПКА), n (%)		16 (15,8)	12 (11,8)	30 (13,4)	14 (11,7)	0,529	0,742

Сокращения: ОКС_{сп}ST — острый коронарный синдром с подъёмом ST, ОКС_{бп}ST — острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия, ДВ — диагональная ветвь, ЗМЖВ ПКА — задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии, а. *intermedia* — промежуточная ветвь.

исследования применяли анализ выживаемости по методу Каплана. Различия между частотой тех или иных признаков и событий в группах оценивали с учетом критерия χ^2 . Кумулятивная выживаемость исследовалась методом Каплана-Мейера, тестирование сдвига кривых выживания по нормальному критерию проводилось при помощи Log-Rank test.

Значение величины p (p-value) $\leq 0,05$ было принято условием статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Клинико-инструментальные характеристики больных с ОКС, включённых в исследование, приведены в таблице 1.

В исследование было включено 308 пациентов с ОКС_{сп}ST и ОКС_{бп}ST, в возрасте от 52 до 67 лет (средний возраст 59,5±7,4 лет), у которых после оценки клинического течения заболевания и результатов коронарной ангиографии была выбрана либо инвазивная (n=187 или 60,3%), либо консервативная так-

тика лечения (n=121 или 39,7%). По основным клинико-инструментальным характеристикам эти две группы больных не отличались друг от друга. Вместе с тем, в группе инвазивного лечения преобладали пациенты с одно-двухсосудистым поражением коронарных артерий (158 больных или 84,5%) по сравнению с группой консервативного лечения (44 пациентов или 36,4%), p=0,029. При этом в группе инвазивного лечения 137 больных (73,3%) были госпитализированы после 24 ч от начала заболевания, а в группе консервативного лечения доля таких больных составила 86,0% (104 пациента), p=0,588.

Среди больных с ОКС, у которых была выбрана консервативная тактика лечения (группа 1, n=121), 59 (48,7%) пациентов получали комбинацию аспирина и клопидогрела, а 62 (51,3%) больных — сочетание аспирина и тикагрелора. В свою очередь в группе инвазивного лечения (группа 2, n=187) 123 (65,7%) пациента были на комбинации аспирина и клопидогрела, остальные 64 (34,3%) получали комбинацию

аспирина и тикагрелора (рис. 1). При этом у больных с ОКСбпСТ (n=219 или 71,1% от общего числа пациентов, включённых в исследование) частота использования клопидогрела и тикагрелора была сопоставима в группе 1 (89,8% и 79,0%, соответственно, $p=0,947$), в то время как в группе инвазивного лечения (группа 2) наблюдалось преимущественное использование клопидогрела (90,0%) против 15,6% применения тикагрелора ($p=0,002$).

В группе консервативной тактики ведения (группа 1) постоянного приёма ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов придерживались 47 (38,8%) пациентов на клопидогреле и 55 (45,5%) больных на тикагрелоре, переходы с клопидогрела на тикагрелор отмечены в 12 (9,9%) случаях, и в 7 (5,8%) случаях — с тикагрелора на клопидогрел. В группе инвазивного лечения (группа 2) 123 (65,8%) пациента находились на терапии клопидогрелем, а 64 (34,2%) — на тикагрелоре. У больных, принимающих клопидогрел, переключение на тикагрелор произошло у 41 (33,3%), а с тикагрелора на клопидогрел — у 42 (62,6%) пациентов. Остальные препараты, получаемые пациентами при выписке из стационара, представлены в таблице 2.

Частота развития первичной конечной точки и её компонентов у больных с ОКС, получавших ингибиторы $P2Y_{12}$ рецепторов в процессе 12-месячного наблюдения, приведена в таблице 3.

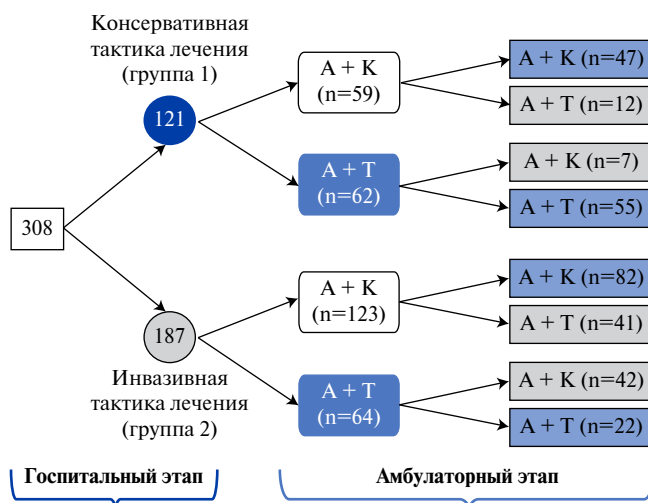


Рис. 1. Назначение ингибиторов $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов больным с ОКС, включённым в исследование.

Примечание: А — ацетилсалициловая кислота, К — клопидогрел, Т — тикагрелор.

Таблица 2

Терапия, получаемая пациентами после выписки из стационара

Показатели	Всего (n=308)	Консервативное лечение (группа 1) (n=121)		Инвазивное лечение (группа 2) (n=187)		P	
		Клопидогрел (n=59)	Тикагрелор (n=62)	Клопидогрел (n=123)	Клопидогрел (n=59)	Группа 1	Группа 2
Аспирин, n (%)	280 (90,9)	46 (78,0)	53 (85,5)	118 (95,9)	63 (98,4)	0,484	0,926
Ингибитор $P2Y_{12}$ рецепторов, n (%)	278 (90,2)	44 (74,6)	48 (77,4)	122 (99,2)	64 (100)	0,917	0,984
Статины, n (%)	308 (100)	59 (100)	62 (100)	123 (100)	64 (100)	-	-
ИАПФ/Сартаны, n (%)	298 (96,8)	55 (93,2)	62 (100)	119 (96,7)	62 (96,9)	0,865	0,979
Антагонисты кальция, n (%)	104 (33,8)	24 (40,7)	30 (48,4)	31 (25,2)	19 (29,7)	0,438	0,721
β -блокаторы, n (%)	296 (96,1)	55 (93,2)	60 (96,8)	117 (95,1)	64 (100)	0,942	0,903
Нитраты, n (%)	136 (44,1)	35 (59,3)	33 (53,2)	43 (35,0)	25 (39,0)	0,631	0,857
Инсулин, n (%)	19 (6,2)	5 (8,5)	3 (4,8)	7 (5,7)	4 (6,2)	0,769	0,964
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	35 (11,4)	8 (13,5)	9 (14,5)	11 (8,9)	7 (10,9)	0,968	0,905
Антикоагулянты, n (%)	21 (6,8)	6 (10,1)	5 (8,0)	7 (5,7)	3 (4,7)	0,868	0,961

Таблица 3

Развитие первичной конечной точки и её компонентов у больных с ОКС, получавших ингибиторы $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов в процессе 12-месячного наблюдения

Показатели	Первичная конечная точка*	Смерть	Повторный ОИМ	Повторные госпитализации		
				В связи с болевым синдромом в груди	В связи с проведением повторной КАГ	В связи с проведением повторного ЧКВ
Больные с ОКС, получавшие клопидогрел (n=178)	133	0 (0%)	26 (19,6%)	47 (35,3%)	36 (27,1%)	28 (15,7%)
Больные с ОКС, получавшие тикагрелор (n=130)	105	2 (1,5%)	20 (19,0%)	38 (36,2%)	26 (24,8%)	17 (13,1%)
Всего (n=308)	238	2 (0,65%)	46 (14,9%)	85 (27,6%)	62 (20,1%)	45 (14,6%)

Примечание: * — первичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ).

Первичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ) была зафиксирована у 238 из 308 больных (в 133 и 105 случаях у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел и тикагрелор, соответственно). При этом, расхождение кривых Каплана-Мейера в пользу тикагрелора начиналось после 100 дней от начала терапии и сохранялось в процессе всего периода наблюдения, но не носило достоверного характера (относительный риск — ОР 1,51 при 95% доверительном интервале — ДИ 0,95-2,33; $p=0,053$) (рис. 2).

Развитие повторных инфарктов миокарда в процессе 12-месячного наблюдения было отмечено в 46 (14,9%) случаях. Повторные госпитализации, связанные с развитием болевого синдрома в грудной клетке,

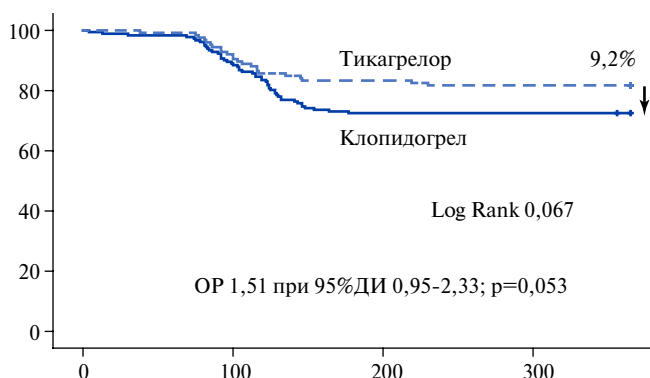


Рис. 2. Первичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ) у больных с ОКС, получавших ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

потребностью в выполнении коронарной ангиографии и ЧКВ наблюдались в 27,6%, 20,1% и 14,6% случаев, соответственно. Достоверных различий между частотой развития первичной конечной точки и её отдельных компонентов в группах больных с ОКС, получавших терапию клопидогрелом или тикагрелором, обнаружено не было. Вместе с тем, прослеживалась некая тенденция к более низкой частоте повторных госпитализаций, связанных с проведением повторных ЧКВ (24 больных (18,0%) против 11 (10,5%) $p=0,059$).

Переключение с одного ингибитора P2Y₁₂ на другой происходило на 2-4 мес. от начала терапии. Переключение с тикагрелора на клопидогрел в группе 1 происходило в среднем на 102,7±3,2 день, в группе 2 — на 94,3±2,5 день ($p=0,343$). Среднее время перехода с клопидогрела на тикагрелор также достоверно не различалось и составило — 112,9±3,8 и 101,6±3,6 дней при консервативной и инвазивной тактиках, соответственно ($p=0,244$).

Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших ОКС в процессе 12-месячного наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия факта переключения между ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов, представлена в таблице 4.

Так, в группе 1 (консервативная тактика лечения) не было обнаружено достоверных различий по развитию первичной конечной точки и её отдельных компонентов, в зависимости от факта эскалации и деэскалации ДАТТ. Исключение составили лишь единичные случаи развития повторных госпитализаций в связи с проведением КАГ или ЧКВ. В группе пациентов с ОКС, подвергнутых инвазивной тактике лече-

Таблица 4

Первичная конечная точка и её отдельные компоненты у больных, перенесших ОКС в процессе 12-месячного наблюдения

Показатели		Первичная конечная точка	Смерть	Повторный ОИМ	Повторные госпитализации		
					В связи с болевым синдромом в груди	В связи с проведением повторной КАГ	В связи с проведением повторного ЧКВ
Переключение между ингибиторами P2Y ₁₂							
Группа 1 (консервативная тактика лечения)	Да (К→Т)	12	20	0 (0%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
	Нет (К→К)	47	37	0 (0%)	7 (14,9%)	16 (34,0%)	9 (19,1%)
	Да (Т→К)	7	16	0 (0%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)* ¹	4 (57,1%)* ²
	Нет (Т→Т)	55	35	0 (0%)	9 (16,4%)	15 (27,3%)	7 (12,7%)
Всего		121	108	0 (0%)	25 (20,7%)	42 (34,7%)	25 (20,7%)
Группа 2 (инвазивная тактика лечения)	Да (К→Т)	41	42	1 (2,4%)	5 (12,2%)	13 (31,7%)	12 (29,3%)
	Нет (К→К)	82	36	0 (0%)	6 (7,3%)	13 (15,9%)	9 (11,0%)
	Да (Т→К)	42	44	0 (0%)	9 (21,4%)* ³	14 (33,3%)	14 (33,3%)* ⁴
	Нет (Т→Т)	22	8	1 (4,5%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)
Всего		187	130	2 (1,1%)	21 (11,2%)	43 (23,0%)	37 (19,8%)
Всего		308	238	2 (0,7%)	46 (14,9%)	85 (27,6%)	62 (20,1%)

Примечание: К→Т — переключение с клопидогрела на тикагрелор, К→К — сохранение терапии клопидогрелом, Т→К — переключение с тикагрелора на клопидогрел, Т→Т — сохранение терапии тикагрелором. Достоверность различий данных: *¹ — $P<0,01$, *² — $P<0,005$, *³ — $P<0,03$, *⁴ — $P<0,01$.

ния (группа 2), также не было обнаружено достоверных отличий по первичной конечной точке и её отдельных компонентов. Вместе с тем, в этой группе больных достоверно чаще развивался повторный инфаркт миокарда в случае переключения с тикагрелора на клопидогрел по сравнению с неизменной терапией тикагрелором (21,4% vs. 4,5%, $p < 0,03$). Такое же различие было зафиксировано по случаям повторных госпитализаций, связанных с проведением КАГ (33,3% vs. 9,1%, $p < 0,01$). Подчеркнём при этом, что во всех случаях упомянутых выше различий речь шла о единичных наблюдениях. Развитие in stent стенозов и тромбозов стентов в группе инвазивной тактики лечения наблюдалось лишь в 4 случаях (2 при переходе с тикагрелора на клопидогрел и 2 — с клопидогрела на тикагрелор), потребовавших проведения повторного ЧКВ. Данных о развитии больших кровотечений (критерии PLATO) [19] в двух анализируемых группах больных с ОКС получено не было.

Однако в обеих группах больных с ОКС при наличии факта переключения между P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов наилучшую выживаемость показали пациенты, у которых была зафиксирована эскалация ДАТТ. В свою очередь, при де-эскалации наблюдалось значительное снижение случаев дожития с наступлением одного из событий комбинированной конечной точки (ОР 2,88 при 95% ДИ 1,23-6,78; $p < 0,02$) (рис. 3).

На момент включения больных в исследование мы руководствовались текущими рекомендациями ЕОК по лечению пациентов ОКСбпST и ОКСспST [1, 2]. Заметим, что в этих рекомендациях тема эскалации/де-эскалации ДАТТ у пациентов, перенесших ОКС, не обсуждалась. Однако уже в 2017г, а затем и в 2018г эта тема нашла своё отражение в рекомендациях ЕОК, посвящённых ДАТТ у больных коронарной болезнью сердца и реваскуляризации миокарда [4, 6]. В первых из них приводятся алгоритмы смены ДАТТ, основанной на результатах фармакодинамических исследований, и подчёркивается, что подобная практика не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности такого подхода [4]. А во вторых уже приводится рекомендация о возможности де-эскалации лечения ингибитором P2Y₁₂ рецепторов, основанная на результатах открытого многоцентрового рандомизированного исследования TROPICAL-ACS [15], в котором переключение от prasugrela или тикагрелора к клопидогрелу осуществлялись с учётом оценки функции тромбоцитов.

Представляется вполне очевидным, что потребность в смене терапии и переходе между ингибиторами P2Y₁₂ может возникать не только по клиническим причинам (например, побочные эффекты или непереносимость лекарств), но и в связи с рядом других факторов, напрямую не связанных с течением заболевания. По мнению Kupka D и Sibbing D [16],

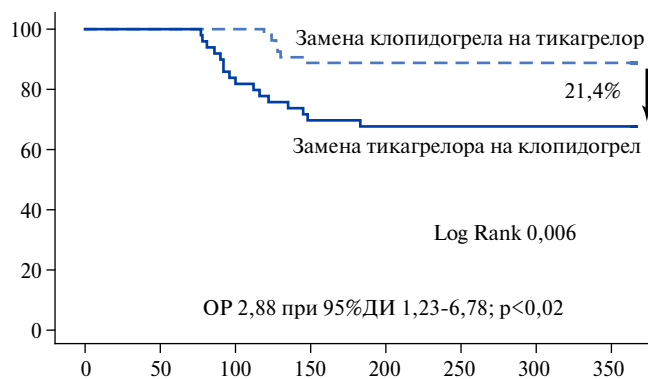


Рис. 3. Первичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация в связи с развитием болевого синдрома в груди, потребностью выполнения коронарной ангиографии и/или ЧКВ) у больных с ОКС, с переключением между ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

аргументами в сторону де-эскалации являются предшествующее крупное кровотечение, анемия, клинически значимое кровотечение, социально-экономические факторы (страхование, высокая финансовая нагрузка данного лекарства для пациента, необходимость приёма пероральных антикоагулянтов, побочные эффекты мощных ингибиторов P2Y₁₂ (например, одышка у тикагрелора) и предполагаемый высокий риск кровотечения. В свою очередь, аргументами против де-эскалации авторы считают предшествующий тромбоз стента на адекватной антитромбоцитарной терапии, стентирование последней оставшейся коронарной артерии, более 3 имплантированных стентов, бифуркация с двумя имплантированными стентами, общая длина стента более 60 мм и лечение хронической полной окклюзии [16]. Несмотря на то, что рекомендации [4], ссылаясь на данные регистров, указывают на нечастое переключение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов в условиях реальной клинической практики, по нашему мнению, вопрос о частоте и особенно времени таких переключений продолжает оставаться открытым.

По нашим данным, де-эскалация и эскалация ДАТТ имели место у 53 (43,8%) и 49 (26,2%) больных, подвергнутых консервативной и инвазивной тактикам ведения, соответственно. При этом следует подчеркнуть, что переход с одного ингибитора P2Y₁₂ на другой происходил в среднем на третьем месяце от начала заболевания. Мы не анализировали причины, которые лежали в основе де-эскалации/эскалации ДАТТ у больных, включённых в наше исследование. Вполне уместно предположить, что мотивом врачей осуществлять де-эскалацию или эскалацию ДАТТ на амбулаторном этапе наблюдения могли стать опасения, связанные с безопасностью исходно назначенной терапии, стремлением усилить ДАТТ, а также очевидные различия в стоимости антитромбоцитарных препаратов.

В целом более 1/3 больных, включённых в исследование, получили на амбулаторном этапе рекомендации по изменению ранее назначенной ДАТТ. Естественно, в рамках исследования, проводившегося в одном центре и включившего относительно небольшое количество пациентов, трудно судить об истинных размерах де-эскалации/эскалации ДАТТ у больных, перенесших ОКС. По-видимому, для ответа на этот вопрос потребуются проведение дополнительных наблюдательных исследований и регистров.

По нашему мнению, новизна полученных результатов, прежде всего, состоит в анализе последствий эскалации/де-эскалации ДАТТ, проводимый в относительно длительные сроки от начала заболевания. В настоящее время мы располагаем результатами нескольких исследований, в которых переключение ингибиторов P2Y₁₂, чаще де-эскалация ДАТТ, осуществлялось в более ранние сроки. Так, по данным открытого, одноцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) TOPIC, включившего 645 больных, [12], переключение с тикагрегора или прасугрела на клопидогрел через 1 мес. после проведения ЧКВ у больных с ОКС сопровождалось в течение последующего года наблюдения достоверным снижением частоты кровотечений без увеличения риска развития ишемических событий. В другом наблюдательном исследовании реальной клинической практики CHANGE DAPT [13], включившем 2062 пациента, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием нового поколения, эскалация ДАТТ (переход с клопидогреля на тикагрелор через 16 мес. после ОКС) не приводила к снижению риска ишемических событий, но сопровождалась достоверным повышением риска больших кровотечений. По данным субанализа РКИ PRAGUE-18 [20], де-эскалация ДАТТ после выписки из госпиталя, проводимая по экономическим причинам у 481 больного, сопро-

вождалась более низким риском развития сердечно-сосудистых ишемических событий и меньшей частотой кровотечений.

В качестве основных ограничений можно считать ретроспективный характер нашего исследования, проведение его в одном центре, а также относительно небольшое число включённых пациентов. В нашем исследовании период времени, в течение которого происходили де-эскалация и эскалация ДАТТ, зависел от врача, осуществлявшего наблюдение на амбулаторном этапе, а не врачей-исследователей. Кроме того, мы не анализировали причины, лежащие в основе переключения одного ингибитора P2Y₁₂ рецепторов на другой. Вместе с тем, высокая частота де-эскалации/эскалации ДАТТ, наблюдаемая нами в условиях реальной клинической практики, диктует необходимость проведения крупных РКИ, посвящённого данной проблеме. По-видимому, в дизайне такого исследования принципиальное значение будет иметь выбор времени, в период которого будет происходить де-эскалация или эскалация ДАТТ.

Заключение

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте де-эскалации и эскалации ДАТТ, осуществляемой на амбулаторном этапе ведения больных, перенесших ОКС. По сравнению с эскалацией, де-эскалация ДАТТ сопровождалась более высокой частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для уточнения последствий переключений ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов необходимо продолжение дальнейших исследований, посвящённых этой актуальной проблеме.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Hamm C, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2011;(32):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehv236.
- Steg G, James S, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2012;33(15). doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2016;(37):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur. Heart J. 2018 Jan 14;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, Eur. Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Goudevenos J, Xanthopoulou I, Dettreos S, et al. One-year Non-persistence With Contemporary Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Rev. Esp. Cardiol. 2016;69:790-3. doi:10.1016/j.rec.2016.03.028.
- Tavlyeva EV, Alekseenko AV, Gruzdeva OV, et al. Effects of switching of dual antiplatelet therapy in STEMI patients. Con. Med. 2017;5:47-52. (In Russ.) Тавлюева Е.В., Алексеев А.В., Груздева О.В. и соавт. Эффекты замены двойной антиагрегантной терапии у больных с инфарктом миокарда. Con. Med. 2017;5:47-52.
- Yavelov IC. The possibility of individualization of the duration of dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. Clinical pharmacology and therapy. 2016;25(1):14-8. (In Russ.) Явелов И.С. Возможности индивидуализации длительности двойной антиагрегантной терапии после острого коронарного синдрома. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(1):14-8.
- Chandrasekhar J, Baber U, Sartori S, et al. Patterns and associations between DAPT cessation and 2-year clinical outcomes in left main/proximal LAD versus other PCI: Results from the Patterns of Non-Adherence to Dual Antiplatelet Therapy in Stented Patients (PARIS) registry. Inter. J. Cardiol. 2017;243(15):132-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.049.
- Ruda M, Averkov O, Khomitskaya Y. Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in patients with acute coronary syndrome in Russia: an observational study (EPICOR-RUS study). Curr. Med. Res. Opin. 2017;19:1-8. doi:10.1080/03007995.2017.
- Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur. Heart J. 2017;38(41):3070-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.

13. Zocca P, van der Heijden L, Kok M, et al. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT. *EuroIntervention*. 2017;13(10):1168-76. doi:10.4244/EIJ-D-17-00634.
14. Rollini F, Franchi F, Cho J, et al. A head-to-head pharmacodynamics comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2016 Sep 14;37(35):2722-30. doi:10.1093/eurheartj/ehv744.
15. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
16. Kupka D, Sibbing D. De-Escalation of P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Therapy after Acute Coronary Syndromes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J*. 2018 Oct;48(10):863-72. doi:10.4070/kcj.2018.0255.
17. Bagai A, Peterson E, Honeycutt E, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Dec;4(6):499-508. doi:10.1177/2048872614564082.
18. Gurbel P, Bliden K, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and the effect of switching therapies: The RESPOND study. *Circulation*. 2010;121(10):1188-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456.
19. Husted S, James S, Becker R, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes*. 2012;5(5):680-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395.
20. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. and PRAGUE-18 Study Group. One-year Outcomes of Prasugrel Versus Ticagrelor In Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: The PRAGUE-18 Study. *J. Am. Col. of Cardiol*. 2017;134:1603-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823/-/DC1.