Шалаев С. В.^{1,2}, Сафиуллина З. М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень

² Центр сердца и сосудов ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1», Тюмень

ВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ P2Y₁₂ ТРОМБОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, ингибиторы P2Y₁₂, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, кангрелор.

Ссылка для цитирования: Шалаев С. В., Сафиуллина З. М. Временные аспекты назначения ингибиторов P2Y₁₂ тромбоцитов в лечении больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2018;58(3):54–62.

РЕЗЮМЕ

В последние годы активно обсуждаются вопросы выбора препарата для двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), а также сроки и продолжительность применения дезагрегантов. В статье приводятся данные основных рандомизированных исследований с клопидогрелом и новыми ингибиторами P2Y₁₂ – прасугрелом, тикагрелором, кангрелором, оценивающих предварительную тактику назначения дезагрегантов перед проведением коронарографии/чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ОКС. В клиническом обзоре в сравнительном аспекте анализируются различия между рекомендациями Европейского кардиологического общества и рекомендациями Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца по пероральной терапии ингибиторами P2Y₁₂ при ведении пациентов с ОКС.

Shalaev S. V.^{1,2}, Safiullina Z. M.¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Center for heart and vascular diseases, “Regional clinical hospital № 1”, Tyumen, Russia

DURATION AND TIMING OF INITIATION OF THERAPY WITH PLATELET P2Y₁₂ INHIBITORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: dual antiplatelet therapy; acute coronary syndrome; P2Y₁₂ inhibitors; clopidogrel; prasugrel; ticagrelor; cangrelor.

For citation: Shalaev S. V., Safiullina Z. M. Duration and Timing of Initiation of Therapy With Platelet P2Y₁₂ Inhibitors in the Treatment of Patients With Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya. 2018;58(3):54–62.

SUMMARY

In recent years, the issues of choice of an agent for dual antiplatelet therapy (DAPT) as well as timing of initiation and duration of DAPT in patients with acute coronary syndrome (ACS) have been actively discussed. In this article we present data of major randomized trials of clopidogrel and novel P2Y₁₂ inhibitors – prasugrel, ticagrelor, cangrelor – assessing strategy of administration of anti-aggregants in patients with ACS before coronary angiography/percutaneous coronary intervention. The article also contains analysis of differences between recommendations of the European Society of Cardiology and American College of Cardiology/American Heart Association on therapy with oral P2Y₁₂ inhibitors in the management of patients with ACS.

Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ – один из основных компонентов медикаментозной терапии острого коронарного синдрома (ОКС) независимо от стратегии лечения – инвазивной с выполнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или консервативной [1–5]. Целью ДАТТ является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и тромбоза стента,

в связи с чем закономерно возникает вопрос о времени начала ДАТТ у пациентов с ОКС.

Логично предположить, что прием ингибиторов P2Y₁₂ до коронарографии (КГ) и проведения ЧКВ должен дать более выраженный эффект в отношении снижения риска развития ишемических осложнений. Однако проблема определения оптимального времени начала терапии дезагрегантами осложняется тем, что тромбоциты являются ключевыми медиаторами не только ишемических коро-

нарных осложнений, но и непосредственными участниками системы первичного гемостаза, поэтому уровень ингибирования тромбоцитов, достигнутый в момент ЧКВ, коррелирует с исходами, связанными как с тромбообразованием, так и с кровотечениями [6].

Первые результаты рандомизированных исследований [7, 8] и мета-анализов [9, 10] по назначению ДАТТ до проведения КГ/ЧКВ получены в работах с наиболее часто используемым ингибитором рецепторов $P2Y_{12}$ – клопидогрелом.

Клопидогрел – пероральный ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$ с необратимым механизмом действия; этот представитель второго поколения тиенопиридинов является неактивным пролекарством, которое в процессе двухступенчатого окисления в печени системой цитохромов $P450$ образует активное соединение – тиоловый метаболит, необратимо ингибирующий рецепторы $P2Y_{12}$ тромбоцитов [11, 12]. Так как клопидогрел является пролекарством, его действие сильно варьирует у пациентов из-за различий в метаболизме препарата, а эффект также зависит от лекарственных взаимодействий. У некоторых пациентов сохраняется высокая реактивность тромбоцитов, несмотря на прием ингибитора $P2Y_{12}$ до проведения ЧКВ, что ассоциируется с риском смерти и высоким риском развития ишемических осложнений, включая ранний тромбоз стента [13]. Для клопидогрела характерно медленное начало действия: максимальные уровни ингибирования тромбоцитов достигаются не ранее чем через 2 ч после приема нагрузочной дозы 600 мг, что в 8 раз превышает поддерживающую дозу препарата 75 мг [14]. Относительно медленное начало действия клопидогрела обусловило интерес к предварительной стратегии лечения препаратом [15, 16], так как если 600 мг клопидогрела назначается пациенту после КГ и непосредственно перед ЧКВ, то лишь незначительное влияние на агрегацию тромбоцитов будет проявляться к тому времени, когда инвазивные процедуры будут завершены. Анализ $PCI-CLARITY$ [17], выполненный в рамках исследования $CLARITY TIMI 28$ [18], показал, что лечение клопидогрелом пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST (в дополнение к фибринолитическим препаратам и АСК) связано со значительным снижением риска первичной конечной точки (окклюзии инфарктсвязанной артерии (кровоток по шкале $TIMI$ 0 или 1 по данным КАГ), смерть от всех причин или повторный инфаркт миокарда) за 30 дней; при этом не отмечалось увеличения числа крупных или незначительных кровотечений согласно критериям $TIMI$. К ограничениям исследования относится то, что из исследования были исключены пациенты старше 75 лет, которые имели наибольший риск кровотечения, при этом назначенная перед инвазивными вмешательствами доза клопидогрела составляла только 300 мг.

Положительный эффект предварительного назначения перед КГ/ЧКВ клопидогрела у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST выявлен в анализе результатов $PCI-CURE$ [8], выполненном в рамках исследования $CURE$ [19]. Основные конечные точки исследования (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда – ИМ, срочная реваскуляризация в течение 30 дней после ЧКВ) были достоверно снижены в группе клопидогрела (относительный риск – OR 0,70 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,50 до 0,97; $p=0,03$). Однако следует отметить, что ЧКВ проводилось в среднем через 6 дней от начала ДАТТ.

Отсутствуют достаточно крупные рандомизированные исследования, чтобы сделать определенные выводы о пользе назначения клопидогрела до КГ у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Эффективность клопидогрела при плановых реваскуляризирующих вмешательствах у больных с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) изучена в многоцентровом клиническом испытании $CREDO$ [7]. Это исследование с назначением клопидогрела перед КГ/ЧКВ включало всего 2116 пациентов. Дизайн $CREDO$ [7] был разработан с оценкой двух первичных конечных точек (первичная комбинированная конечная точка за 28 суток включала инфаркт миокарда, экстренную реваскуляризацию в целевом сосудистом бассейне и смерть от всех причин; первичная конечная точка за 1 год включала смерть от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт), чтобы оценить пользу предварительного лечения клопидогрелом за 3–24 ч до ЧКВ и оценить эффект назначения клопидогрела в течение 1-го месяца и 12 мес после инвазивной процедуры. В исследовании использовалась нагрузочная доза клопидогрела 300 мг, которая приводит к меньшей степени ингибирования агрегации тромбоцитов и действует гораздо медленнее, чем нагрузочная доза 600 мг [20]. С этим могло быть связано отсутствие статистически значимого положительного влияния от предварительного назначения препарата на ССО в данной работе. Однако при дополнительном анализе обнаружена зависимость между продолжительностью предварительного лечения клопидогрелом и снижением частоты развития первичной конечной точки. Так, наибольшая польза выявлена у пациентов, получавших клопидогрел, по крайней мере, за 6 ч до ЧКВ – снижение OR на 38,6% (при 95% ДИ от –1,6 до 62,9%; $p=0,051$). Но в группе клопидогрела наблюдался тренд в сторону увеличения крупных кровотечений (8,8% в группе клопидогрела по сравнению с 6,7% в группе плацебо за 1 год; $p=0,07$). Несмотря на ограничения $CREDO$, многие считают, что данная работа впервые наметила тенденцию в поддержку стратегии раннего лечения – назначения ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов до проведения КГ/ЧКВ.

В недавно проведенном мета-анализе А. Bellemain-Arpaix и соавт. [9] пришли к выводу, что предварительное назначение клопидогрела пациентам с ОКС без подъема сегмента ST связано с уменьшением частоты развития ССО (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,72 до 0,98; $p=0,02$), хотя смертность не была существенно снижена (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,75 до 1,07; $p=0,24$). Однако в данном мета-анализе лечение клопидогрелом сопровождалось значительно повышенным риском крупных кровотечений (ОР 1,32 при 95% ДИ от 1,16 до 1,49; $p<0,0001$).

Тем не менее результаты данного [9] и предыдущего [10] мета-анализов включали разнородные исследования (в том числе с фибринолитической терапией) с различными комбинированными конечными точками, поэтому выводы, полученные в этих исследованиях, нельзя считать окончательными.

Косвенное свидетельство в пользу предварительного лечения клопидогрелом может быть получено из нескольких исследований ISAR-REACT, в большинстве из них использовалось стандартное назначение высокой ударной дозы 600 мг клопидогрела не менее чем за 2 ч до инвазивной процедуры. Назначение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa не снижало риск развития тромботических осложнений ни у пациентов с ОКС без повышения уровня биомаркеров некроза, перенесших ЧКВ (ISAR-REACT2) [21], ни у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, подвергшихся ЧКВ (ISAR-REACT4) [22] (абциксимаб + нефракционированный гепарин по сравнению с бивалирудином). В целом эти исследования были одними из первых, в которых абциксимаб не улучшал результатов, что косвенно поддерживало значение раннего назначения ингибиторов P2Y₁₂.

Прасугрел – пероральный ингибитор рецепторов P2Y₁₂ с необратимым механизмом действия, одобрен по итогам исследования TRITON-TIMI 34 [23] для лечения пациентов с ОКС, которым было запланировано ЧКВ.

В исследование были включены 13 608 пациентов с ОКС, в том числе пациенты с нестабильной стенокардией, ИМ без подъема сегмента ST и ИМ с подъемом сегмента ST. Прасугрел снижал риск развития ишемических осложнений по сравнению с клопидогрелом при назначении непосредственно перед ЧКВ (9,9 и 12,1% соответственно; ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,73 до 0,90 для первичной комбинированной конечной точки исследования). Однако предварительное назначение прасугрела непосредственно перед ЧКВ было связано со значительно повышенным риском больших кровотечений (2,4 и 1,8% соответственно; ОР 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 1,68; $p<0,05$). Следует отметить, что ограничения данного исследования были связаны со следующими факторами: во-первых, большинству пациентов назначали лечение

(прасугрел и клопидогрел) только после КГ, непосредственно перед ЧКВ (и даже большинство больных ИМ с подъемом сегмента ST получали исследуемый препарат во время проведения ЧКВ); во-вторых, сравниваемый препарат клопидогрел назначался в дозе 300 мг, а не 600 мг, которая являлась уже предпочтительной в клинической практике к моменту проведения исследования.

Дизайн исследования ACCOAST [24] был специально разработан для оценки эффективности и безопасности приема прасугрела до КГ/ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (по сравнению с назначением этого препарата во время инвазивной процедуры). В исследование включили 4033 больных с ОКС без подъема сегмента ST (2037 в группу «предлечения» и 1996 в группу контроля). До КГ пациенты группы «предлечения» получали прасугрел в нагрузочной дозе 30 мг, пациенты контрольной группы – плацебо. Если принималось решение о проведении ЧКВ, больные группы «предлечения» получали еще 30 мг прасугрела, пациенты контрольной группы получали 60 мг прасугрела. В случае выявления показаний к коронарному шунтированию или медикаментозному лечению, вторая нагрузочная доза прасугрела не назначалась. В остальном все пациенты получали стандартное лечение (включая прием АСК). Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация или экстренное («спасительное») введение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa в течение 7 дней после рандомизации) при двух вариантах лечения в течение 7 и 30 дней существенно не различалась.

Назначение прасугрела до проведения КГ/ЧКВ достоверно не снижало частоту развития ишемических осложнений во время ожидания ЧКВ: частота первичной конечной точки в группе «предлечения» составила 0,8%, в контрольной группе – 0,9% ($p=0,93$). Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa назначались для лечения тромбоза, выявленного по данным КГ до ЧКВ, либо для терапии осложнений ЧКВ. Возможный тромбоз стента встречался редко в обеих группах: в 2 (0,1%) случаях в группе «предлечения» и в 5 (0,4%) в группе контроля ($p=0,25$). Работа была остановлена досрочно из-за повышенного риска кровотечений в группе раннего начала приема прасугрела (через 7 дней 2,6% случаев против 1,7%, $p=0,006$; через 30 дней 2,9% случаев против 1,5%, $p=0,002$). При этом частота больших кровотечений по критериям TIMI, не связанных с коронарным шунтированием, увеличивалась почти в 3 раза (1,3% против 0,5%; ОР 2,95 при 95% ДИ от 1,39 до 6,28; $p=0,003$), а частота не связанных с коронарным шунтированием опасных для жизни кровотечений увеличилась почти в 6 раз (0,8% против 0,2%; ОР 5,56 при 95% ДИ от 1,63 до 19,0; $p=0,002$). Частота фатальных и интракра-

ниальных кровотечений не различалась в обеих группах. Реже кровотечения происходили у молодых пациентов, лиц с высокой массой тела и у тех, кому КГ/ЧКВ выполнялись радиальным доступом (радиальный доступ снижал риск кровотечений на 61%). Однако и в этих подгруппах раннее назначение нагрузочной дозы прасугрела ассоциировалось с большим риском кровотечений.

Несмотря на досрочное прекращение, 398 из 400 ожидаемых согласно дизайну первичных конечных точек были достигнуты к тому времени, когда исследование было остановлено, и 4033 из 4100 запланированных пациентов были включены. Таким образом, исследование обладало достаточной статистической мощностью для вывода о том, что предварительное перед проведением инвазивного вмешательства КГ/ЧКВ назначение прасугрела при остром ИМ без подъема сегмента ST не только бесполезно, но даже оказалось небезопасным по сравнению с назначением прасугрела непосредственно перед ЧКВ. В последующем ретроспективном вторичном анализе данных ACCOAST были определены 2 независимых предиктора больших кровотечений: предварительное перед КГ лечение прасугрелом (ОР 3,02 при 95% ДИ от 1,42 до 6,43; $p < 0,05$) и бедренный доступ при выполнении ЧКВ (ОР 2,45 при 95% ДИ от 1,11 до 5,38; $p < 0,05$) [25].

Остается открытым вопрос о том, можно ли распространить полученные результаты раннего назначения прасугрела на другие ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, поскольку аналогичные сведения для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST отсутствуют. Кроме того, недостаточно данных по предварительному до проведения инвазивного вмешательства лечению прасугрелом при ОКС с подъемом сегмента ST. До сих пор выполнены только небольшие рандомизированные и обсервационные исследования по сравнительной оценке прасугрела и тикагрелора [26, 27]. Цель проводящегося в настоящее время исследования ISAR-REACT 5 [28] – сравнить клинические исходы терапии тикагрелором и прасугрелом в отношении развития ССО и геморрагических осложнений при инвазивном лечении пациентов с ОКС.

Тикагрелор отличается от других ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, поскольку является лекарством прямого действия; кроме того, его основной метаболит также является фармакологически активной формой препарата. Тикагрелор обратимо связывается с рецепторами тромбоцитов. Препарат получил одобрение для лечения пациентов с ОКС на основании результатов исследования PLATO [29]. В исследовании 18 624 больных с ОКС без подъема сегмента ST и ОКС с подъемом сегмента ST, независимо от запланированного лечения (инвазивные вмешательства – ЧКВ или АКШ или неинвазивные стратегии), были рандомизированы в группу тикагрело-

ра или группу клопидогрела (300–600 мг ударная доза), которые назначались перед проведением инвазивных процедур. Тикагрелор по сравнению с клопидогрелом достоверно снижал риск развития ишемических осложнений (9,8 и 11,7% соответственно; ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,77 до 0,92 для первичной конечной точки исследования: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт). Никаких существенных различий по частоте крупных кровотечений (связанных с АКШ или нет) не отмечалось (11,6% против 11,2%; ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,95 до 1,13). Однако частота кровотечений, не связанных с проведением АКШ, была выше на фоне терапии тикагрелором (4,5 и 3,8% соответственно; ОР 1,19 при 95% ДИ от 1,02 до 1,38). Дизайн исследования не был специально разработан для оценки предварительной стратегии лечения дезагрегантами, поскольку все пациенты получали исследуемый препарат перед ЧКВ, и длительность времени от приема исследуемого препарата до инвазивной процедуры составила в среднем 0,25 ч при ИМ с подъемом сегмента ST и 3,6–3,9 ч при ИМ без подъема сегмента ST.

Таким образом, исходя из результатов PLATO, современные руководства [1] рекомендуют тикагрелор для пациентов с умеренным и высоким риском развития ишемических осложнений, независимо от начальной стратегии лечения, включая лечение клопидогрелом в отсутствие противопоказаний (класс I, B).

Значение предварительной перед КГ/ЧКВ терапии с тикагрелором изучалось в исследовании ATLANTIC [30]. Основной целью исследования ATLANTIC была проверка гипотезы, согласно которой догоспитальное назначение тикагрелора будет способствовать улучшению реперфузии инфаркт-связанной артерии без повышения риска побочных эффектов у больных с ОКС с подъемом сегмента ST, госпитализируемых для выполнения первичного ЧКВ. В исследование были включены 1 875 пациентов, которых рандомизировали в 2 группы: 1-я – начало приема тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг на догоспитальном этапе; 2-я – начало приема тикагрелора в рентгенооперационной. Пациенты 1-й группы получали плацебо однократно в рентгенооперационной, а 2-й – на догоспитальном этапе скорой медицинской помощи. В дальнейшем поддерживающая доза тикагрелора для всех пациентов составляла 90 мг 2 раза в сутки. В остальном все пациенты получали стандартную терапию (включая АСК). Догоспитальное введение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов P_{2b}/P_{3a} допускалось по усмотрению врача скорой помощи. Во время ЧКВ введение этих препаратов разрешалось как в рамках стандартной практики, так и в качестве «спасительной» процедуры в связи с тромботическим осложнением. Длительность наблюдения составила 30 дней.

Исследование не имело достаточной статистической мощности, чтобы выявить превосходство ранней терапии в отношении жестких клинических конечных точек, поэтому использовались 2 «суррогатные» конечные точки для оценки результатов лечения: отсутствие $\geq 70\%$ снижения подъема сегмента ST оценивали непосредственно перед ЧКВ, и частота регистрации коронарного кровотока меньше, чем TIMI 3 в инфаркт-связанной артерии при начальной КГ.

Заранее были определены следующие вторичные конечные точки:

- комбинированная конечная точка смерть/ИМ/тромбоз стента/инсульт/экстренная реваскуляризация в течение 30 дней;
- подтвержденный тромбоз стента в течение 30 дней;
- «спасительное» введение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша в связи с тромботическим осложнением;
- достижение нормализации кровотока в инфаркт-связанной артерии (TIMI 3) по окончании ЧКВ;
- полный ($\geq 70\%$) возврат к изолинии сегмента ST в течение 60 мин после ЧКВ.

По частоте первичных конечных точек разницы между группами выявлено не было. Так, доля пациентов, у которых степень подъема сегмента ST не снизилась на 70% и более к началу ЧКВ, была сопоставима в обеих группах (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,69 до 1,25; $p=0,63$). Доля пациентов, у которых к моменту начала ЧКВ не был восстановлен кровоток в инфаркт-связанной артерии (TIMI 3), также не зависела от стратегии назначения тикагрелора (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,75 до 1,25; $p=0,82$). Выявленные тенденции в целом сохранялись при анализе в подгруппах, но отдельно отмечалось, что у пациентов, получавших морфин, достижение косвенных признаков реперфузии в виде нормализации положения сегмента к моменту начала ЧКВ чаще регистрировалось в случае, если тикагрелор назначался уже в стационаре (ОР 1,493 при 95% ДИ от 0,954 до 2,331; $p=0,005$ для взаимодействия). Существенные преимущества были получены от предварительной терапии тикагрелором у пациентов, которые не получали морфин. Исследователи предположили, что использование на догоспитальном этапе морфина может ослаблять потенциальные выгоды от применения тикагрелора. Возможно, что назначение морфина приводит к сосудистому спазму и нарушению всасывания тикагрелора. Выдвигалась также гипотеза, согласно которой состояние получающих морфин пациентов в целом было тяжелее, и это определяло большую адренергическую активацию, системную вазоконстрикцию и иные нарушения гемодинамики, что в итоге приводило к уменьшению висцерального кровотока и нарушению всасывания деза-

грегантов. Для подтверждения подобной гипотезы необходимы дальнейшие исследования. В настоящее время продолжается фаза IV исследования IMPRESSION [31], цель которого – оценка влияния морфина на фармакокинетику и фармакодинамику тикагрелора у пациентов с острым ИМ.

У пациентов с явлениями острой сердечной недостаточности тяжелее Killip I к моменту начала ЧКВ объективные признаки достижения реперфузии (кровоток TIMI 3 в инфаркт-связанной артерии) регистрировались чаще в случае более позднего приема тикагрелора (ОР 4,167 при 95% ДИ от 1,189 до 14,493; $p=0,0218$ для взаимодействия).

Отсутствие снижения сегмента ST $\geq 70\%$ через 1 ч после ЧКВ регистрировалось у 42,5% пациентов группы догоспитального приема тикагрелора и у 47,5% пациентов группы позднего приема препарата ($p=0,055$). Частота достижения кровотока степени TIMI 3 в инфаркт-связанной артерии через 1 ч после ЧКВ не различалась между группами ($p=0,34$).

Однако в исследовании отмечалось достоверное уменьшение количества тромбозов стентов у пациентов, получивших тикагрелор на догоспитальном этапе:

1. Через 24 ч после ЧКВ подтвержденный тромбоз стента в группе догоспитального лечения выявлен не был, в группе стационарного начала лечения тромбоз был зарегистрирован у 0,8% пациентов (точный критерий Фишера; $p=0,008$);
2. В течение 30 дней после ЧКВ тромбоз стента был выявлен у 0,2% пациентов группы догоспитального приема тикагрелора и у 1,2% пациентов, получивших тикагрелор в рентгенооперационной ($p=0,02$).

Следует отметить, что уменьшение тромбоза стента не сопровождалось снижением частоты развития ишемических осложнений – вторичной конечной точки, включавшую сердечно-сосудистую смерть, ИМ, тромбоз стента, инсульт, экстренную реваскуляризацию, число которых достоверно не различалось между группами с предварительным догоспитальным назначением тикагрелора и стационарным приемом тикагрелора (4,5 и 4,4% соответственно; ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,66 до 1,60; $p=0,91$). Смертность в течение 30 дней достоверно не различалась между группами – 3,3 и 2% соответственно; ОР 1,68 при 95% ДИ от 0,94 до 3,01; $p=0,08$). Парадоксальное несоответствие между частотой тромбоза стента и смертностью в исследовании ATLANTIC [30] было также выявлено в ходе исследования DAPT [32], в котором большая длительность ДАТТ сопровождалась снижением частоты тромбоза стента; при этом не отмечалось достоверного снижения смертности, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

Всего в группе раннего начала приема тикагрелора умерли 30 (3,3%) пациентов, в группе позднего начала лечения – 19 (2%; $p=0,08$). Практически все случаи фатальных исходов были связаны с кардиогенным шоком, разрывами разных структур сердца и его остановкой, а не с ишемическими или геморрагическими осложнениями. Что касается безопасности догоспитального назначения тикагрелора, то следует отметить, что частота больших кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, была низкой на протяжении всего периода наблюдения и не различалась достоверно между группами (независимо от используемой шкалы оценки тяжести геморрагических осложнений). Например, частота больших кровотечений по шкале TIMI в течение 30 дней после ЧКВ была одинаковой в обеих группах и составила 1,3% ($p=0,91$); частота малых кровотечений также достоверно не различалась (2,5% в группе догоспитального приема тикагрелора против 2,6% в группе начала лечения в стационаре; $p=0,89$).

Таким образом, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ATLANTIC прием первой дозы тикагрелора на догоспитальном этапе по сравнению с началом его применения после быстрой доставки пациента в стационар способствовал снижению частоты острого тромбоза стента после первичного ЧКВ без увеличения риска кровотечений. Вместе с тем подобный подход не оказывал существенного влияния на частоту успешной реперфузии миокарда до процедуры и совокупность неблагоприятных исходов заболевания в ближайший месяц.

Кангрелор – быстро действующий обратимый ингибитор агрегации тромбоцитов, предназначенный для внутривенного введения, для оценки эффективности которого при ЧКВ было проведено 3 крупных двойных слепых рандомизированных исследования по программе CHAMPION [33–35].

В ходе этого объединенного анализа индивидуальных данных пациентов, полученных в ходе трех исследований (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM и CHAMPION-PHOENIX), который проводился в соответствии с заранее установленными критериями, сравнивалась эффективность кангрелора и контрольного препарата (клопидогрел или плацебо) для предотвращения тромботических осложнений во время и после ЧКВ. В данных исследованиях принимали участие пациенты, которым проводилось ЧКВ по следующим показаниям: ИМ с подъемом сегмента ST (11,6%), ОКС без подъема сегмента ST (57,4%) и стабильная форма ИБС (31%). Оценка эффективности препарата проводилась для 24 910 пациентов, которым было назначено лечение в рамках исследования. Заранее установленным основным комбинированным критерием эффективности

считались случаи летального исхода, ИМ и реваскуляризации по причине ишемии или тромбоза стента через 48 ч. Основным критерием безопасности препарата считалось развитие через 48 ч тяжелого или представляющего угрозу для жизни кровотечения, связанного с шунтированием любых сосудов, кроме коронарных артерий. Тяжесть кровотечений оценивалась в соответствии с критериями GUSTO, разработанными для международных исследований методов восстановления просвета коронарных артерий.

Хотя в этих исследованиях предварительная терапия дезагрегантами непосредственно не оценивалась, во всех 3 испытаниях кангрелор вводился сразу перед ЧКВ с последующим переходом на прием клопидогрела. По результатам объединенного анализа всех 3 исследований применение препарата кангрелор снижало вероятность ССО, являющихся основным критерием оценки, на 19% (3,8% в группе кангрелора по сравнению с 4,7% в контрольной группе; ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,91; $p=0,0007$), а вероятность развития тромбоза стента – на 41% (0,5 и 0,8%; ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,43 до 0,80; $p=0,0008$). Кангрелор также снижал вероятность возникновения любого из 3 исходов, являющихся вторичным критерием оценки (смерть без учета причин, ИМ или реваскуляризация по причине ишемии через 48 ч), на 19% (3,6 и 4,4%; ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,92; $p=0,0014$). Показатели эффективности были единообразными для всех исследований и основных подгрупп пациентов. Эти положительные результаты сохранялись в течение 30 дней. Между группами не выявлено достоверных различий по основному критерию оценки безопасности препарата (0,2% в обеих группах), по частоте умеренных кровотечений по классификации GUSTO (0,6 и 0,4%) или по частоте случаев переливания крови (0,7% против 0,6%); однако в группе кангрелора наблюдалось увеличение частоты слабых кровотечений по классификации GUSTO (16,8% против 13%; $p<0,0001$). Таким образом, был сделан вывод, что по сравнению с контрольной группой (в которой применялись клопидогрел или плацебо) кангрелор снижает частоту развития тромботических осложнений при ЧКВ, но увеличивает частоту кровотечений.

При анализе каждого исследования кангрелора отдельно следует отметить, что CHAMPION-PCI и CHAMPION-PLATFORM [33, 34] не смогли показать снижение перипроцедурных осложнений в течение 48 ч после ЧКВ. Однако исследование CHAMPION-PHOENIX [35] отличалось тем, что в ходе его проведения было использовано третье универсальное определение ИМ [36]. Возможно, в результате более адекватного определения перипроцедурного ИМ исследователям CHAMPION-PHOENIX [35] удалось показать значительное снижение частоты

первичной комбинированной конечной точки: смерть, ИМ, реваскуляризация или тромбоз стента в течение 48 ч (4,7% против 5,9% соответственно; ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,66 до 0,93; $p=0,005$) в группе с кангрелором, что, в первую очередь, вызвано снижением частоты развития перипроцедурного ИМ (3,8% против 4,7% соответственно; $p=0,02$) и тромбоза стента в течение 48 ч (0,8% против 1,4% соответственно; $p=0,01$).

Необходимо проведение дальнейших исследований, специально разработанных для оценки предварительной терапии кангрелором у пациентов с ОКС, особенно в сравнении с такими быстро действующими и мощными дезагрегантами, как тикагрелор или прасугрел. Кангрелор может быть идеальным препаратом для ингибирования рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов у больных с нестабильной гемодинамикой или интубированных пациентов, при кардиогенном шоке, а также в случаях, когда прием пероральных дезагрегантов затруднителен.

Различия между рекомендациями Европейского кардиологического общества и рекомендациями Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца по пероральной терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ при ведении пациентов с ОКС

Согласно европейским рекомендациям [1, 2], пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST следует назначать ингибитор P2Y₁₂ «во время первого контакта с медицинским работником» [1], или «как можно скорее до ангиографии» [2], при этом конкретно не указывается, относится ли это к машине скорой помощи на догоспитальном этапе или к отделению неотложной помощи, или к лаборатории катетеризации.

Несмотря на то что аргументы «за» и «против» раннего назначения ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST интенсивно обсуждались [4], в настоящее время остается ряд вопросов. Так как оптимальные сроки назначения тикагрелора или клопидогрела у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которым предстоит инвазивная стратегия, не были установлены в ходе исследований, рекомендации «за» или «против» назначения этих препаратов не могут быть сформулированы. На основании результатов исследования ACCOAST лечение прасугрелом перед проведением КГ/ЧКВ не рекомендуется. Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST, которым предстоит консервативное лечение, рекомендовано назначать ингибиторы P2Y₁₂ (желательно тикагрелор) в отсутствие противопоказаний сразу при подтверждении диагноза.

Руководство ACCF/АНА от 2013 г. по лечению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [3] рекомендует прием ингибиторов P2Y₁₂ «как можно раньше»

или «во время первичного ЧКВ» (класс I, B). В руководстве АНА/АСС от 2014 г. [5] по лечению пациентов с ИМ без подъема сегмента ST рекомендовано назначение ингибиторов P2Y₁₂ «перед процедурой ЧКВ» без явных уточнений, когда именно это необходимо.

Заключение

Проблема предварительного назначения ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом по-прежнему является актуальной, многие вопросы оптимального времени их приема (после получения результатов коронарографии при переходе к чрескожному коронарному вмешательству, либо до коронарографии в момент определения диагноза) остаются без ответа. Оба подхода имеют свои аргументы «за» и «против». С одной стороны, требуется некоторое время для всасывания и метаболизации лекарственного препарата, поэтому раннее назначение обеспечивает большую концентрацию препарата во время процедуры. С другой стороны, назначение ингибитора рецепторов P2Y₁₂ до уточнения коронарной анатомии затрудняет проведение экстренного коронарного шунтирования, а также повышает риск кровотечения в случае приема нагрузочной дозы пациентами, которым не показано чрескожное коронарное вмешательство.

Следует отметить, что все проведенные рандомизированные исследования на эту тему были отрицательными в отношении первичной конечной точки. В настоящее время недостаточно данных, поддерживающих рутинное предварительное лечение больных с острым коронарным синдромом ингибиторами P2Y₁₂ на догоспитальном этапе.

В частности, в отношении клопидогрела данные, касающиеся предварительной терапии, датируются исследованиями, проведенными десятилетия назад. Быстрое начало действия современных дезагрегантов – тикагрелора и прасугрела – поднимает вопросы о соотношении риска и пользы при проведении терапии до инвазивной процедуры у пациентов с острым коронарным синдромом.

Следует учитывать, что в ряде случаев риск развития геморрагических осложнений может быть минимизирован с помощью радиального доступа. В настоящее время при назначении дезагрегантов следует руководствоваться оценкой риска тромбоза и кровотечения, а также «определенностью» острого коронарного синдрома. Чем короче время между назначением терапии дезагрегантами и проведением коронарографии/чрескожного коронарного вмешательства, и чем менее мощный ингибитор P2Y₁₂ применяют, тем меньше пользы от раннего назначения терапии.

Сведения об авторах:

Шалаев С. В. – д. м. н., проф., руков. Центра сердца и сосудов ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1», Тюмень; зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень; гл. кардиолог Уральского федерального округа.

Сафиуллина З. М. – д. м. н., проф. кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень.

E-mail: safiullina@tokb.ru

Information about the authors:

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Department of Cardiology and Cardiac Surgery With the Course of Ambulance

Zemfira M. Safiullina – MD, professor.

E-mail: safiullina@tokb.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541–2619.
2. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569–2619.
3. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127: e362–e425.
4. Authors/Task Force Members, 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: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267–315.
5. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al.; American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64: e139 – e228.
6. Sibbing D., Steinhubl S.R., Schulz S. et al. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. J Am Coll Cardiol 2010;56:317–318.
7. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. III et al.; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2411–2420.
8. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al.; Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial I. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001;358:527–533.
9. Bellemain-Appaix A., Kerneis M., O’Connor S.A. et al., for the ACTION Study Group. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2014;349: g6269.
10. Bellemain-Appaix A., O’Connor S.A., Silvain J. et al., ACTION Group. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;308:2507–2516.
11. Hollopeter G., Jantzen H.M., Vincent D. et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. Nature 2001;409:202–207.
12. Savi P., Pereillo J.M., Uzabiaga M.F. et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. Thromb Haemost 2000;84:891–896.
13. Aradi D., Kirtane A., Bonello L. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2015;36:1762–1771.
14. Muller I., Seyfarth M., Rudiger S. et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. Heart 2001;85:92–93.
15. Kastrati A., von Beckerath N., Joost A. et al. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. Circulation 2004;110:1916–1919.
16. 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. Circulation 2005;112:2946–2950.
17. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al.; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY) – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA 2005;294:1224–1232.
18. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al., CLARITY-TIMI Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179–1189.
19. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial I. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494–502.

20. 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. *Circulation* 2005;112:2946–2950.
21. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.J. et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
22. Kastrati A., Neumann F.J., Schulz S. et al.; ISAR-REACT Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:1980–1989.
23. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
24. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D. et al.; for the ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999–1010.
25. Widimsky P., Motovska Z., Bolognese L. et al., the ACCOAST Investigators. Predictors of bleeding in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel. *Heart* 2015;101:1219–1224.
26. Bonello L., Laine M., Cluzel M. et al. Comparison of ticagrelor versus prasugrel to prevent periprocedural myonecrosis in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2015;116:339–343.
27. De Backer O., Ratcovich H., Biasco L. et al. Prehospital administration of P2Y12 inhibitors and early coronary reperfusion in primary PCI: a non-randomized comparative study. *Thromb Haemost* 2015;114:623–631.
28. Schulz S., Angiolillo D.J., Antoniucci D. et al. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy—design and rationale of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res* 2014;7:91–100.
29. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al., for the PLATO Investigators, Freij A., Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
30. Montalescot G., van't Hof A.W., Lapostolle F. et al., ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016–1027.
31. Kubica J., Adamski P., Ostrowska M. et al. Influence of Morphine on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction (IMPRESSION): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:198.
32. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W. et al., the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–2166.
33. Bhatt D.L., Lincoff A.M., Gibson C.M. et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330–2341.
34. Bhatt D.L., Stone G.W., Mahaffey K.W. et al., CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303–1313.
35. Harrington R.A., Stone G.W., McNulty S. et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318–2329.
36. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567. DOI:10.1093/eurheartj/ehs184

Поступила 15.01.17 (Received 15.01.17)