

## **Эффективность, безопасность и приверженность антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском тромботических осложнений**

**<sup>1,2</sup>С.Ю.Марцевич, <sup>1</sup>Н.П.Кутишенко, <sup>3</sup>М.Л.Гинзбург, <sup>1</sup>А.М.Мальшева, <sup>1</sup>Ю.Н.Полянская**

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития, <sup>2</sup>Кафедра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, <sup>3</sup>Люберецкая районная больница №2, Люберцы, Московская область.

Терапия антиагрегантами - важная часть в лечении пациентов с высоким риском тромботических осложнений, в том числе перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и инвазивные вмешательства на коронарных артериях. Назначение антиагрегантов позволило существенно снизить вероятность осложнений и продлить жизнь больных, однако сопряжено с рядом проблем, в первую очередь связанных с их безопасностью. Необходимо соотносить пользу и риск от применения данной группы препаратов с позиций доказательной медицины и современных клинических рекомендаций (КР) для наиболее эффективного и безопасного применения этой группы лекарств.

Первым препаратом, который начали реально использовать в качестве антиагреганта, стала ацетилсалициловая кислота (АСК), или аспирин. В 2002 г. был опубликован крупный мета-анализ исследований, выполненных с антиагрегантами (в том числе с АСК), продемонстрировавший отчетливую способность этих препаратов снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений при их использовании в качестве вторичной профилактики у больных с установленными заболеваниями сердца. В 80-х гг. стали появляться более современные антиагреганты – тенопиридины, представленные в настоящее время несколькими препаратами – тиклопидином, клопидогрелем, прасугрелем. Эффективность этих препаратов изучена во многих крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК (двойная антиагрегантная терапия). В ряде исследований (STAI, STARS) была доказана эффективность тиклопидина снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, но относительно часто возникавшие побочные действия препарата (в основном со стороны крови) ограничивали его применение. Появление более безопасного клопидогреля сделало его на долгое время стандартом антиагрегантной терапии у больных с высоким риском тромбообразования.

Эффективность клопидогреля доказана в крупнейших РКИ. Так в исследовании

CURE больных с инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST или ОКС добавление клопидогреля к АСК давало достоверное снижение частоты первичной конечной точки - смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и инсульта. В исследовании COMMIT двойная антиагрегантная терапия АСК и клопидогреля снижала риск смерти, повторного ИМ и инсульта на 9% по сравнению с приемом только АСК ( $p=0,002$ ).

Эффективность прасугреля, одного из последних представителей тиенопиридинов, изучалась в исследовании TRITON-TIMI 38, в котором сравнивалась терапия прасугрелем (60 мг в день) и клопидогрелем (75 мг в день). Уже через 30 дней выявлены достоверные различия в частоте первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт). Различия между препаратами сохранялись и через 15 месяцев (10,0% в основной группе и 12,4% в контрольной группе,  $p=0,0221$ ). В целом не было выявлено отличий в частоте серьезных кровотечений. Однако анализ в подгруппах продемонстрировал, что прасугрель увеличивает риск кровотечений у больных, перенесших инсульт, у больных с массой тела менее 60 кг, а также у больных старше 60 лет.

Препарат тикагрелор изучался в сравнении с клопидогрелем в крупном исследовании PLATO больных с острым ИМ, которым впоследствии выполнялось АКШ (13408 больных) или другие инвазивные вмешательства. Тикагрелор назначали в дозе 90 мг 2 раза в день, клопидогрель - 75 мг 1 раз в день. Все больные получали АСК. Тикагрелор достоверно лучше снижал вероятность сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, чем клопидогрель. Тикагрелор не увеличивал частоту кровотечений. Кроме того, в этом исследовании удалось зафиксировать достоверные преимущества изучаемого препарата во влиянии на *общую смертность больных*. Этот факт, по мнению ряда исследователей, выделяет тикагрелор среди других препаратов из группы антиагрегантов и дает право рассматривать его как новый стандарт терапии больных с острой коронарной патологией.

Современные КР однозначно настаивают на том, что все больные, перенесшие ОКС или ИМ, должны обязательно получать двойную антиагрегантную терапию (АСК+ тиенопиридин). АСК назначается в дозе 75-100 мг в день, клопидогрель – в дозе 75 мг в день (после приеме нагрузочной дозы в 300 мг).

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии антиагрегантами (особенно двойной антиагрегантной терапии) сопутствует существенному повышению риска побочных явлений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

По данным РКИ, терапия АСК + клопидогрель увеличивает риск кровотечений из ЖКТ в 2-3 раза по сравнению с монотерапией АСК. Несколько РКИ показали, что риск смерти от кровотечения колеблется от 0 до 0,3%. Все это свидетельствует о том, что предупреждение кровотечения, как и предупреждение тромбоза, должно являться целью лечения таких больных, соответственно оценка риска кровотечений должна являться необходимым компонентом их обследования.

Кровотечения, как правило, возникают у больных, в анамнезе у которых регистрировались язвенные кровотечения или другие осложнения язвы желудка. Кроме того, факторами риска кровотечения являются пожилой возраст, применение антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП, а также инфицирование *H.pylori*.

Современные КР считают обязательной задачей практического врача оценку соотношения между пользой и риском от назначения терапии антиагрегантами. Всем больным с наличием язвенного анамнеза и особенно с наличием язвенных кровотечений в анамнезе необходимо проводить тест на наличие *H.pylori*. В тех случаях, когда он дает положительный результат, необходима терапия, направленная на эрадикацию. Считается, что после эрадикации *H.pylori* частота кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у больных без язвенного анамнеза.

К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, что имеется значительная индивидуальная вариабельность эффективности лечения антиагрегантами. Так, факт, что у многих больных, получавших АСК, все равно развивались сердечно-сосудистые осложнения, связанные с тромбозом, дал повод выделять больных, резистентных к АСК. Универсального определения резистентности к АСК не существует, но в последнее время предложены лабораторные критерии, основанные на оценке агрегации тромбоцитов. Частота резистентности к АСК значительно варьирует по данным разных исследований (от 2 до 28%). Причины резистентности к АСК многообразны, среди них чаще всего отмечают генетические особенности (полиморфизм гена), прием препаратов, конкурирующих с АСК за связь с COX-1-рецепторами (в первую очередь НПВП), снижение абсорбции АСК в желудке вследствие приема ряда препаратов (в частности, ИПП) или возрастных особенностей, ускоренный цикл превращения тромбоцитов (например, в ответ на стрессовые ситуации) и др.

Предложены различные способы устранения резистентности к АСК. Отмечают, что коррекция основных факторов риска (курения, артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена), адекватное лечение сопутствующих заболеваний способно улучшить чувствительность к терапии АСК. Более оправданным является подход комбинированного

назначения АСК и антиагрегантов иного механизма действия, или/и антикоагулянтов. Однако у определенной части больных тромботические осложнения возникают несмотря и на двойную терапию, вследствие значительной индивидуальной вариабельности эффекта тиенопиридинов. Для клопидогреля это связывают с недостаточным ингибированием P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов из-за ряда факторов, одним из которых является полиморфизм гена CYP2C19\*2, кодирующего синтез фермента, превращающего клопидогрель (CYP2C19) в его активный метаболит.

Еще один путь преодоления резистентности к клопидогрелю заключается в использовании его увеличенных доз (как нагрузочных, так и ежедневных). В исследовании CURRENT-OASIS 7 у больных с ОКС повышенная доза клопидогреля снижала вероятность развития первичной конечной точки. Доза аспирина не влияла на вероятность развития первичной конечной точки.

Эффект предупреждения резистентности к антиагрегантной терапии можно получить путем замены клопидогреля на более современные антиагреганты. Дополнительный анализ исследования TRITON-TIMI 38 показал, что действие прасугреля на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений зависит от полиморфизма гена CYP2C19 меньше, чем действие клопидогреля. Дополнительный анализ исследования PLATO продемонстрировал, что действие тикагрелора не зависит от генетического полиморфизма.

На сегодняшний день достаточно очевидно, что лечение антиагрегантами и их сочетанием у больных с высоким риском образования тромбозов может с полным основанием быть названо терапией, спасающей жизнь. Безусловно, дискуссии о том, какой препарат из современных антиагрегантов более эффективен и безопасен, как преодолеть резистентность к этим препаратам и др. очень важны, но значительно более важным представляется другое: создать условия, чтобы все больные, нуждающиеся в двойной антиагрегантной терапии, реально получали ее.

На сегодняшний день главным является соблюдение современных КР, четко определяющих больных, нуждающихся в терапии антиагрегантами вообще и в двойной антиагрегантной терапии в частности. Какой из существующих ныне препаратов - клопидогрель или более новые прасугрель и тикагрелор, уже появившиеся или появляющиеся на рынке - займут место основного компонента двойной антиагрегантной терапии, покажут данные реальной клинической практики.

## Список литературы

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS02. *Lancet* 1988; 332: 349-360.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl. J. Med.* 2001; 345: 494-502.
4. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
5. Montalescot G., Wiviott S., Braunwald E. et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-731.
6. Cannon C., Harrington R., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-293.
7. Stone G.W. Ticagrelor in ASC: redefining a new standard of care? *Lancet* 2010; 375: 263-265.
8. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598-1660.
9. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur. heart J.* 2008; 29: 2909-2945.
10. Abraham N., Hlatky M., Antman E. et al. ACCF/ACG/AHA Expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridens: a focus update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation* 2010, published online Nov 8.

11. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. 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.
12. Moukarbel G., Signorovitch J., Pfeffer M. et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2226-2232.
13. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAIDS use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
14. Kitchingman G.K., Prichard P.J., Daneshmend T.K., Walt R.P., Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 28: 581-585.
15. Krasopoulos G., Brister S., Beattie W. et al. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; online first: 1-9.
16. Gasparyan A., Watson T., Lip G. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1829-1843.
17. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. et al. Cytochrome p450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1925-1934.
18. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRINON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010, published online August 29.
19. Holmes D., Dehmer G., Kaul S. et al. ACC/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. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 321-341.
20. Pare G., Mehta S., Yusuf S. et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *New Engl. J. Med.* 2010; 363: 1704-1714.
21. Mehta S., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010, published online September 1.

22. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. 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. *Lancet* 2010, published online August 29.
23. Wallentin L., James S., Storey R.F. et al. Effect of *CYP2C19* and *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010, published online August 2010.
24. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *New Engl. J. Med.* 2010; 363: 1909-1917.
25. Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. Clinical Events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: Results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. *Circulation* 2011; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965640. Available at: <http://circ.ahajournals.org/>. Abstract.
26. Ferriero J.L., Ueno N., Capodanno D. et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 436-441.
27. Sung J., Lau J., Ching J. et al. Can aspirin be reintroduced with PPI inhibitor infusion after endoscopic hemostasis: a double-blinded randomized controlled trial (abstract). *Gastroenterology* 2008; 130: A44.