

УДК 616.127-005.8:616.151.5-08

**ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ:  
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ, ПРЕРЫВАНИЮ И ВОЗОБНОВЛЕНИЮ**© 2015 В.В. Кулаков<sup>1</sup>, С.М. Хохлунов<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет<sup>2</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер

Поступила в редакцию 20.03.2015

Статья посвящена современным представлениям о назначении, прерывании и возобновлении двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. Представлены классификация и механизмы действия антитромбоцитарных препаратов, результаты собственных исследований и выводы, а также сделан акцент на длительности двойной антитромбоцитарной терапии. Результаты собственного проведенного исследования подтвердили, что двойная антитромбоцитарная терапия одинаково эффективно блокирует активность тромбоцитарного гемостаза как у больных, подвергшихся ЧКВ, так и у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

*Ключевые слова:* двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, клопидогрел.

Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что использование антитромбоцитарных препаратов при различных проявлениях атеросклероза способствует существенному уменьшению риска развития сердечно – сосудистых катастроф. Основанием для подобного утверждения являются результаты многочисленных рандомизированных исследований с участием сотен тысяч больных, в которых была продемонстрирована эффективность антитромбоцитарных средств при лечении инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной и стабильной стенокардии, инсульта и других клинических проявлений атеросклероза.

Антитромбоцитарная терапия длительное время была представлена только одним антиагрегантом – ацетилсалициловой кислотой (АСК), которая и сегодня является наиболее популярным антитромбоцитарным препаратом во всем мире. АСК широко применяется для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, зарекомендовав себя как эффективный и доступный препарат, оказывающий существенное влияние на заболеваемость и смертность кардиологических больных. Другие антитромбоцитарные агенты до недавних пор рассматривались только как средства, показанные при непереносимости АСК. Однако исследования последнего десятилетия подтвердили необходимость в определенных клинических ситуациях комбинированного применения нескольких антиагрегантов для

получения необходимого антитромбоцитарного эффекта. Благодаря разным точкам приложения и механизмам действия антиагрегантов их сочетанное назначение способствует достижению более быстрого и выраженного торможения агрегации тромбоцитов, при этом дозы действующих веществ могут быть уменьшены, что улучшает профиль безопасности используемой комбинации. Особенно важным это представляется в связи с широко обсуждаемой проблемой резистентности к антитромбоцитарным препаратам: до 75% сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся терапии АСК. Это дополнительно указывает на то, что антитромбоцитарная терапия не может ограничиваться только применением АСК, и при ее проведении следует учитывать и другие механизмы активации тромбоцитов [1].

На сегодняшний день существуют определенные клинические ситуации, характеризующиеся высоким риском тромботических осложнений и требующие использования комбинации антитромбоцитарных препаратов, при этом наибольшую доказательную базу имеет комбинация АСК и препаратов группы антагонистов рецепторов тромбоцитов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел и др.). Такая комбинация оказалась особенно эффективной у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), а также у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Среди всех возможных вариантов в клинической практике широко используют комбинацию АСК и клопидогрела как наиболее изученную и доступную. Применение именно этой комбинации обозначается термином «двойная антитромбоцитарная терапия», которая сегодня составляет основу лечения больных с ОКС и лиц, подвергающихся ЧКВ.

Результаты анализа базы данных EMBASE, MEDLINE и Кокрановской библиотеки, проведен-

*Кулаков Вячеслав Владимирович, очный аспирант кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО.*

*E-mail: v\_kulakov89@mail.ru*

*Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО, главный врач ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер».*

*E-mail: hohlunov@rambler.ru*

ного учеными Калифорнийского университета, подтвердили место клопидогрела в лечении атеротромботических и сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1). Для более полного понимания принципов комбинирования антитромбоцитарных препаратов целесообразно рассмотреть их воздействие на пути образования основных агрегирующих факторов.

### КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ОСНОВНЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ

В настоящее время известно более 30 препаратов, тем или иным образом влияющих на активность тромбоцитарного гемостаза (табл. 2), из них с этой целью в клинической практике применяют не более пяти.

АСК вызывает постоянный функциональный дефект тромбоцитов, который проявляется увеличением времени свертываемости. Это происходит в первую очередь путем необратимой инактивации ключевого фермента в метаболизме арахидоновой кислоты тромбоцитов посредством ацетилирования критического остатка серина вблизи его каталитических центров. Этот фермент (ЦОГ-1) отвечает за образование

простагландина H<sub>2</sub> (ПГ H<sub>2</sub>), предшественника тромбоксана A<sub>2</sub> (Тх A<sub>2</sub>). Нелинейная взаимосвязь между инактивацией тромбоцитарной ЦОГ-1 и ингибированием Тх A<sub>2</sub> зависимой функции тромбоцитов при низкой дозе АСК имеет важные последствия: существенное сокращение торможения тромбоцитов наблюдается уже при немаксимальной инактивации ЦОГ-1; восстановление функции тромбоцитов происходит непропорционально быстро, в течение 34 дней после отмены препарата; прием традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов не обеспечивает необходимое полное и стойкое торможение тромбоцитов ЦОГ-1 при сохранении ЦОГ-2 зависимой кардиотоксичности [2]. Более того, АСК ингибирует ТХ A<sub>2</sub> зависимую функцию тромбоцитов и почти не влияет на другие тромбоцитарные пути (АДФ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, PAR 1), что является основанием для назначения двойной или тройной антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого риска. Согласно результатам клинических исследований, АСК рекомендована в дозе 75 – 100 мг/сут для долгосрочной профилактики серьезных сосудистых событий у пациентов высокого риска, в том числе с ОКС и после ЧКВ.

В ситуациях, когда требуется немедленный

**Таблица 1.** Основные результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) (клопидогрел + АСК) с монотерапией АСК (по S. Eshaghian et al., 2013)

Исследования	Количество пациентов	Особенности популяции пациентов	Первичная конечная точка	Частота развития первичной конечной точки в группе, %		Отношение рисков (95% доверительный интервал)
				ДАТТ	Контроль (АСК)	
CURE	12 562	Нестабильная стенокардия или ИМ без подъема сегмента ST	Кардиоваскулярная смерть, ИМ или инсульт (12 мес)	9,3	11,4	0,8 (0,72–0,90)
CREDO	2 116	Запланированное ЧКВ	Смерть, ИМ или инсульт (12 мес)	8,4	11,5	0,77 (0,56–0,96)
CHARISMA	15 603	Наличие сердечно-сосудистой патологии или факторов риска	Кардиоваскулярная смерть, ИМ или инсульт (28 мес)	6,8	7,3	0,93 (0,83–1,05)
CLARITY – TIMI 28	3 491	Тромболизис по поводу ИМ с подъемом сегмента ST	Смерть, ИМ или окклюзия инфарктзависимой артерии (8 сут)	14,9	21,7	0,64 (0,53–0,76)
COMMIT/CCS 2	45 852	Тромболизис по поводу ИМ с подъемом сегмента ST	Смерть, ИМ или инсульт (28 сут)	9,2	10,1	0,91 (0,86–0,97)

**Таблица 2.** Антитромбоцитарные препараты, используемые в клинической практике, и перспективные исследуемые агенты

<b>Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) – 1</b>	
Необратимые	АСК
Обратимые	Индобуфен, трифлузал
<b>Ингибиторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub></b>	
Необратимые	Тиклопидин, клопидогрел, прасугрел
Обратимые	Тикагрелор, кангрелор*, элиногрел*
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Дипиридамол, цилостазол
Ингибиторы GP IIb/IIIa	Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан
Антагонисты рецепторов тромбосана	Терутробан*
Антагонисты рецепторов тромбина (PAR1)	SCH 530348*, SCH 205831*, SCH 602539*, E 5555*
*Исследуемые препараты (испытания продолжаются в настоящее время)	

антитромботический эффект (например, при ОКС или остром ишемическом инсульте), нагрузочная доза АСК составляет 160 – 300 мг и должна быть назначена в целях обеспечения полного подавления T<sub>x</sub> A<sub>2</sub> зависимой агрегации тромбоцитов.

#### АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>

Клопидогрел выборочно ингибирует вызванную АДФ агрегацию тромбоцитов без прямого воздействия на метаболизм арахидоновой кислоты. Препарат также может ингибировать агрегацию тромбоцитов, обусловленную коллагеном и тромбином, но этот эффект устраняется при увеличении концентрации агониста. Клопидогрел селективно и необратимо ингибирует связывание АДФ с его рецепторами на поверхности тромбоцитов, блокирует активацию тромбоцитов и подавляет их агрегацию. Через 2 часа после приема внутрь разовой дозы клопидогрела наблюдается статистически значимое и зависящее от дозы торможение агрегации тромбоцитов (угнетение агрегации на 40%). Максимальный эффект (60% подавление агрегации) отмечается на 47-е сутки постоянного приема поддерживающей дозы препарата и сохраняется на протяжении 710 дней. При повторном применении эффект усиливается, стабильное состояние достигается через 37 дней лечения (до 60% ингибирования) [4]. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню по мере обновления тромбоцитов, что в среднем составляет 7 дней после прекращения использования клопидогрела. После приема внутрь в дозе 75 мг препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Его концентрация в плазме крови через 2 часа после приема незначительная (0,025 мкг/л) в связи с быстрой биотрансформацией в печени [3].

Можно выделить следующие основные механизмы действия клопидогрела: активный метаболит клопидогрела необратимо связывается с АДФ рецептором на тромбоцитарной мембране,

за счет чего угнетается активность аденилатциклазы; клопидогрел ингибирует АДФ зависимую секрецию содержимого плотных гранул (АДФ, серотонин) и альфа-гранул (фибриноген, тромбоспондин) тромбоцитов; клопидогрел угнетает АДФ зависимый процесс связывания фибриногена со своим рецептором на тромбоцитарной мембране, не влияя непосредственно на экспрессию рецепторов; кроме того, помимо ингибирования адгезии и агрегации тромбоцитов, клопидогрел блокирует миоинтимальную пролиферацию при повреждении сосуда; в отличие от АСК клопидогрел не влияет на ЦОГ, синтез T<sub>x</sub> A<sub>2</sub>, простаглицлина. Столь выраженное и многогранное влияние клопидогрела на процесс тромбообразования послужило основанием для проведения большого количества клинических исследований [5].

В рандомизированном слепом международном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) клопидогрел более эффективно по сравнению с АСК предупреждал развитие ишемического инсульта, ИМ и снижал смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут является оптимальной альтернативой АСК у пациентов с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологией и заболеваниями периферических сосудов, которые по каким-либо причинам не могут длительно принимать низкие дозы АСК. Результаты исследований CURE, COMMIT и CLARITY – TIMI с использованием двойной антитромбоцитарной терапии после стентирования стали основанием для разработки базовых рекомендаций по назначению АСК и клопидогрела у пациентов с ОКС и после стентирования [7]. Существует проблема вариабельности ответа на нагрузочные и поддерживающие дозы клопидогрела, назначаемые для достижения большего уровня торможения агрегации тромбоцитов. Однако если оценивать большую популяцию пациентов с ОКС, нуждающихся в проведении ЧКВ, то результаты применения высоких доз клопидогрела на протяжении 30

дней не превосходили таковые при использовании его в стандартных дозах, за исключением подгруппы, в которой уже было выполнено ЧКВ, в то время как частота кровотечений значительно увеличилась при приеме высокой дозы препарата по сравнению с низкой дозой.

Современные международные руководства рекомендуют прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые снижают геморрагический риск у пациентов с анамнезом кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Препараты этой группы необходимы также лицам с множественными факторами риска развития кровотечений из ЖКТ, которые требуют назначения антитромбоцитарной терапии. Однако ИПП могут влиять на выраженность антитромбоцитарного эффекта клопидогрела, снижая формирование его активного метаболита. FDA и EMA сделали предупреждения, касающиеся потенциального клинического воздействия ИПП и их фармакокинетических взаимодействий. Результаты недавно опубликованного мета-анализа обсервационных исследований и данные специального анализа рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что прием ИПП снижает риск кровотечений на 41%, а риск смерти – на 18% по сравнению с отсутствием приема препаратов этой группы. Большинство больных, включенных в мета-анализ, принимали омепразол – самый мощный среди ИПП ингибитор CYP2C19.

Исследование COGENT проводили с целью сравнительной оценки фиксированной комбинации клопидогрела (75 мг) с омепразолом (20 мг) и монотерапии клопидогрелом у 3873 пациентов с ОКС; средний период наблюдения составил 133 дня. По результатам исследования, у 109 больных с сердечно-сосудистыми событиями не были представлены какие-либо доказательства неблагоприятного взаимодействия между омепразолом и клопидогрелом, однако из-за преждевременного прекращения исследования COGENT были получены ограниченные статистические данные для выявления клинически значимого взаимодействия. Эти результаты указывают на необходимость пересмотра целесообразности одновременного приема ИПП с клопидогрелом у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тщательной оценки потенциальной пользы и риска этой терапии у конкретного пациента.

Подход к выбору антиагреганта в зависимости от функции тромбоцитов и генотипа обсуждается. На сегодняшний день «ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании не было оценено превосходство лечения,

основанного на генотипе, над рутинной практикой» (A.L. Beitelshes, 2013).

Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия доказала свою эффективность и безопасность в профилактике тромбозов стентов коронарных сосудов, а также способность обеспечивать существенные клинические преимущества перед монотерапией АСК в случае развития ОКС вне зависимости от наличия подъема сегмента ST и проведения тромболитической терапии. Главный принцип двойной антитромбоцитарной терапии в таких клинических ситуациях заключается в как можно более раннем назначении обоих антитромбоцитарных агентов (или их фиксированной комбинации) с использованием нагрузочных доз, если это показано [7]. Поддерживающая двойная антитромбоцитарная терапия (чаще всего АСК + клопидогрел) должна быть постоянной.

Оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии определяется особенностями конкретной клинической ситуации. Эти принципы двойной антитромбоцитарной терапии сформулированы на основании убедительных доказательных данных, полученных в ходе масштабных клинических исследований, и включены во все авторитетные международные руководства последних лет.

#### **ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ**

В настоящее время нет достоверных данных для определения оптимальной длительности двойной антитромбоцитарной терапии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), лечение АСК и клопидогрелом показано после острого ИМ с подъемом сегмента ST в течение года независимо от того, была ли проведена реперфузия (хотя данное положение не подтверждено результатами клинических исследований) [6]. В соответствии с действующими рекомендациями, длительность двойной антитромбоцитарной терапии после планового стентирования с лекарственным покрытием варьирует от 3 до 12 мес в зависимости от типа лекарственного покрытия стента. Достоверно доказана необходимость проведения двойной терапии до 6 мес. В комбинированном анализе двух исследований, выполненном Park и соавт., использование двойной антитромбоцитарной терапии в течение более 12 мес. у пациентов, которым был установлен стент с лекарственным покрытием, не имело преимуществ по сравнению с монотерапией АСК в снижении частоты

острого ИМ или сердечно-сосудистой смерти. Предварительные данные, полученные в исследовании PRODIGY (АСК + клопидогрел в течение 6 мес по сравнению с 24-месячной терапией после коронарного стентирования), показали, что у пациентов, длительно принимавших клопидогрел, отмечалось статистически значимое двукратное увеличение количества случаев кровотечений без признаков повышения эффективности [5]. Поэтому М. Valgimigli и соавт., представившие доклад на ежегодном научном конгрессе ESC в 2013 году, не поддерживают целесообразность назначения долгосрочной двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ. Этот дискуссионный вопрос в настоящее время изучается в нескольких рандомизированных исследованиях – EXCELLENT, OPTIDUAL, ISARSAFE и DAPT. До получения результатов этих исследований потенциальная польза от длительной двойной антитромбоцитарной терапии должна быть сопоставлена с риском больших кровотечений.

#### СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Вопрос эффективности и безопасности долгосрочной двойной антитромбоцитарной терапии является крайне актуальным. В связи с этим было проведено исследование с целью изучения эффективности длительной двойной антитромбоцитарной терапии при ИБС и определения риска развития аспиринорезистентности у пациентов после острого ИМ без выполнения реперфузии и после планового ЧКВ. В исследование было включено 34 пациента с ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию по поводу сердечно-сосудистых событий, произошедших за 13 мес до момента включения. Из них у 20 больных эта терапия была назначена по поводу острого ИМ, у 14 – по поводу ЧКВ (установка стента с лекарственным покрытием). Все пациенты получали АСК в дозе 75 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут, а также стандартную медикаментозную терапию. Длительность наблюдения составила 6 мес. Оценивалась арахидонат-АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (суммарный индекс агрегации тромбоцитов – СИАТ, %). Анализ полученных результатов показал, что исходная арахидонат-АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов эффективно блокировалась как в группе ЧКВ, так и в группе с острым ИМ без реперфузии. В динамике 6-месячного лечения показатели АДФ индуцированной агрегации не претерпели существенных изменений. В то же время динамика показателей арахидонат-индуцированной агрегации в течение периода наблю-

дения не была столь благополучной: отмечалось достоверное снижение чувствительности к АСК в группе ЧКВ – достоверно увеличился СИАТ арахидонат-индуцированной агрегации ( $p < 0,005$ ). В группе пациентов после острого ИМ достоверные изменения этих показателей не выявлены. Случаи кровотечений в нашем исследовании не зарегистрированы.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили, что двойная антитромбоцитарная терапия одинаково эффективно блокирует активность тромбоцитарного гемостаза как у больных, подвергшихся ЧКВ, так и у пациентов, перенесших острый ИМ. При длительном приеме эффективность воздействия АСК у лиц после ЧКВ на метаболизм тромбаксана снижается, что может служить причиной тромбоза стента при преждевременной отмене клопидогрела и подтверждает необходимость длительного проведения двойной антитромбоцитарной терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карнов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ИБС: стратегия и тактика лечения. 3-е изд. М.: МИА, 2012. 270 с.
2. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Brit. Med. J.* 2002. Vol. 324. P. 71–76.
3. Boggon R., van Staa T.P., Timmis A. *Et al.* Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction – a hospital registry primary care linked cohort (MINAP-GPRD) // *Eur. Heart J.* 2011. № 32 (19): 2376–2386.
4. Eshaghian S., Kaul S., Amin S. *et al.* Role of clopidogrel in managing atherothrombotic cardiovascular disease // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146 (6). P. 434–441.
5. Levine G.N. *et al.* 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P. 44–122.
6. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R.Sr., Ohman E.M., Rother J., Liao C.S., Hirsch A.T., Mas J.L., Ikeda Y., Pencina M.J., Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.

7. *Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 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. № 20. Vol. 288 (19). P. 2411–2420.

**DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY:  
CURRENT VIEWS ON THE APPOINTMENT, TERMINATION AND RENEWAL**

©2015 V.V. Kulakov<sup>1</sup>, S.M. Khokhlunov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University

<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

The article is devoted to the modern views on the appointment, termination and renewal of double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. Classification and mechanisms of action of antiplatelet drugs, the results of their research and conclusions with an emphasis on the duration of double antiplatelet therapy are presented in the article. The results of own studies have confirmed that double antiplatelet therapy effectively blocks the activity of platelet aggregation both in patients subjected to PCI and in patients after acute myocardial infarction.

*Keywords:* double antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, clopidogrel.

---

*Vyacheslav Kulakov, Postgraduate Student of the Cardiology and Cardiosurgery Department IPO.*

*E-mail: v\_kulakov89@mail.ru*

*Sergei Khokhlunov, Doctor of Medicine, Professor, Head at the Cardiology and Cardiosurgery Department IPO, Chief Physician of Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary.*

*E-mail: hohlunov@rambler.ru*