

Результаты клинического исследования PLATO и место тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома

А.Д.Эрлих✉

ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана ДЗ г. Москвы. 111020, Москва, Россия, Госпитальная пл., д. 2;
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России. 119435, Россия, Москва,
ул. Малая Пироговская, д. 1а

В статье приводится анализ результатов крупного международного рандомизированного клинического исследования PLATO, в котором изучался новый антиагрегант тикагрелор в сравнении с клопидогрелом в дополнение к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Материал содержит описание дизайна исследования, основных результатов, касающихся эффективности и безопасности тикагрелора. Кроме того, в материале представлены те части современных клинических руководств, в которых описывается место тикагрелора в лечении ОКС и которые были изменены по результатам исследования PLATO.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тикагрелор, клопидогрел, PLATO.

✉ alexeyerlikh@gmail.com

Results of clinical studies PLATO and place of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome

A.D.Erlih✉

29 Bauman City Clinical Hospital. 111020, Russian Federation, Moscow, Gospital'naya pl., d. 2;
Institute of Physico-Chemical Medicine of Russia. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Pirogovskaya, d. 1a

This article provides an analysis of the results of a large international randomized clinical trial PLATO, in which to learn a new antiplatelet ticagrelor compared with clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome (ACS). Material contains a description of the study design, the main results concerning the efficacy and safety of ticagrelor. In addition, the material presented those parts of modern clinical practice guidelines, which describes the location of ticagrelor in the treatment of ACS and which are modified according to a PLATO study.

Key words: acute coronary syndrome, ticagrelor, clopidogrel, PLATO.

✉ alexeyerlikh@gmail.com

Учитывая механизм развития патологических изменений, ведущих к развитию обострения коронарной болезни сердца [1], ключевой компонент лечения заключается в воздействии на агрегацию и адгезию тромбоцитов. Современные требования к лечению острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без подъема (ОКСбпST) требуют в самые ранние сроки после начала заболевания начать комплексное воздействие на тромбоциты одновременно двумя препаратами с разным механизмом действия – так называемая двойная антитромбоцитарная терапия. Одним из них обязательно должна быть ацетилсалициловая кислота (АСК). До недавнего времени руководства по лечению ОКС было установлено, что в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии должен использоваться препарат из группы тиаенопиридинов клопидогрел.

Однако появление новых препаратов, а главное, четких доказательств к их применению заставило международные научные медицинские сообщества пересмотреть требования к лечению пациентов с ОКС.

Тикагрелор и его особенности

Ингибируя, как и тиаенопиридины, P2Y12-рецепторы тромбоцитов, тикагрелор является препаратом другой группы – производное циклопентилтриазолопиримидина. Наиболее принципиальное отличие тикагрелора от других подобных препаратов состоит в

том, что он обладает обратимым действием на рецепторы тромбоцитов. Во время взаимодействия с рецепторами тромбоцитов тикагрелор подавляет агрегацию, а после отсоединения препарата от рецепторов функция тромбоцитов полностью восстанавливается. При этом подавление агрегации прямо зависит от концентрации тикагрелора в плазме, и двукратный режим приема позволяет поддерживать в плазме стойкую стабильную концентрацию препарата.

Другое важное отличие тикагрелора от тиаенопиридинов – препарат является активным соединением, непосредственно представляя собой действующее вещество, а не пролекарство. В отличие от тиаенопиридинов, которые после всасывания должны активироваться в печени до активного метаболита, тикагрелор напрямую связывается с P2Y12-рецепторами тромбоцитов. Вследствие этого антиагрегантное действие тикагрелора начинается в течение 2 ч, а пик концентрации в крови достигается через 2–3 ч после приема [2].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ONSET/OFFSET, в котором 123 пациента со стабильной коронарной болезнью сердца в дополнение к АСК получали либо тикагрелор, либо клопидогрел, либо плацебо, было показано, что тикагрелор начинал ингибировать агрегацию тромбоцитов раньше клопидогрела и действие его было более выраженным, начиная с первых часов после приема. Более активное подавление агрегации тром-

боцитов тикагрелором по сравнению с клопидогрелом продолжалось и в последующие часы и дни после начала лечения [3].

Все перечисленные особенности тикагрелора стали основанием для оценки его возможностей влиять на исходы у пациентов с ОКС в крупном исследовании с жесткими конечными точками. Таким исследованием стало PLATO (Study of Platelet Inhibition And Patient Outcomes). Основные материалы, касающиеся результатов этого исследования, представлены в статье L. Wallentin и соавт. [4].

Исследование PLATO

Дизайн и критерии включения

По своему дизайну PLATO – рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, в которое включали пациентов с ОКСпST, если им было запланировано проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также пациентов с ОКСбпST, госпитализированные в течение 24 ч от начала симптомов.

Критериями включения в исследование для пациентов с ОКСбпST было наличие как минимум двух из следующих трех признаков: смещение сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), указывающее на ишемию миокарда, повышение уровня биомаркеров некроза миокарда; и один из следующих факторов риска: возраст 60 лет и старше, инфаркт миокарда (ИМ) или коронарное шунтирование в прошлом, известный коронарный стеноз 50% и более как минимум в двух артериях, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в прошлом, сахарный диабет, заболевания периферических артерий или снижение почечной функции ниже 60 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, в PLATO включались пациенты с ОКСбпST, имеющие признаки высокого риска развития ишемических осложнений.

Для включения в исследование пациентов с ОКСпST требовалось наличие двух следующих критериев: сохраняющиеся подъемы сегмента ST 0,1 мВ и более как минимум в двух смежных отведениях или новая блокада левой ножки пучка Гиса, а также намерение выполнить первичное ЧКВ. В исследование не включались пациенты, имеющие противопоказания к приему клопидогрела, выполнение фибринолитической терапии в ближайшие 24 ч до госпитализации, необходимость в приеме пероральных антикоагулянтов, высокий риск брадикардии, а также сопутствующую терапию препаратами, влияющими на цитохром P-450 3A.

Пациенты, включенные в исследование PLATO, были рандомизированы к приему тикагрелора или клопидогрела. Пациентам, рандомизированным к приему клопидогрела и не получавшим его в последние 5 дней, препарат был назначен в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг 1 раз в сутки (остальные продолжали его получать без нагрузочной дозы – 75 мг/сут). Пациенты, которым после рандомизации выполнялось ЧКВ, получили дополнительно еще 300 мг клопидогрела. Пациенты, рандомизированные к приему тикагрелора, получили его в нагрузочной дозе 180 мг и продолжили принимать в дозе 90 мг каждые 12 ч. В группу тикагрелора попадали также и те пациенты, кто ранее получал клопидогрел, а также те, кто получил его нагрузочную дозу до рандомизации.

Всем пациентам в исследовании была также назначена АСК в нагрузочной дозе (преимущественно 325 мг), и ее прием был продолжен в поддерживающей дозе 75–100 мг/сут.

Прием исследуемых препаратов был запланирован на последующие после рандомизации 12 мес, но не менее 6 мес.

В качестве первичных конечных точек в исследовании PLATO использовались такие события, как смерть от сосудистых причин, ИМ, а также инсульт.

В качестве основных «событий безопасности» оценивались крупные кровотечения (жизнеугрожающие, фатальные, внутричерепные, вызвавшие тампонаду сердца, гиповолемический шок или тяжелую гипотонию, требующие хирургического лечения, переливания 4 доз и более крови, со снижением гемоглобина на 50 г/л или более).

Характеристики пациентов

С октября 2006 по июль 2008 г. в 862 центрах из 43 стран, где проводилось исследование PLATO, в него были включены 18 624 пациента. В группу клопидогрела был рандомизирован 9291 пациент, а в группу тикагрелора – 9333. Сравнение основных клинических и анамнестических характеристик этих групп не выявило между ними статистически значимых различий. Так, например, средний возраст в 2 группах составлял 62 года, доля пациентов с диабетом в анамнезе была 25,1% в группе клопидогрела и 24,9% – тикагрелора, доля пациентов с ранее перенесенным ИМ – 20,7 и 20,4% соответственно, а доля пациентов со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ – 37,8 и 37,5% соответственно.

Кроме того, группы не различались между собой по частоте использования разных медикаментов, а также по частоте выполнения инвазивных коронарных процедур.

Преждевременное прекращение приема одного из исследуемых препаратов несколько более часто отмечалось среди пациентов, принимавших тикагрелор, по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел – 23,4% против 21,5%. Медиана общей длительности приема изучаемых препаратов в исследовании PLATO составила 277 дней (1–3-й квартили – 179–365 дней).

Эффективность

В отношении сравнения эффективности двух препаратов надо отметить, что через 12 мес лечения частота наступления неблагоприятных событий, относящихся к первичной конечной точке, была статистически значимо меньше в группе пациентов, принимавших тикагрелор, по сравнению с теми, кто лечился клопидогрелом: 9,8% против 11,7% (отношение рисков – ОР 0,84, 95% доверительный интервал – ДИ 0,77–0,92; $p < 0,001$).

Таким образом, использование тикагрелора в сочетании с АСК в исследовании PLATO было связано с абсолютным снижением риска наступления первичной конечной точки на 1,9% и 16% относительным снижением риска по сравнению с использованием клопидогрела. Рассчитанное число пациентов, которых надо пролечить тикагрелором, а не клопидогрелом, чтобы в течение 1 года предотвратить одно неблагоприятное событие, составило 54 (рис. 1).

Важно, что преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в отношении предотвращения первичной конечной точки наблюдалось уже через 30 дней после начала ОКС. Частота наступления неблагоприятных событий была 4,8% в группе тикагрелора и 5,4% – клопидогрела (ОР 0,88, 95% ДИ 0,77–1,00; $p = 0,045$).

Частота наступления большинства вторичных конечных точек через 12 мес лечения также была

Вторичные конечные точки эффективности у пациентов, принимавших тикагрелор и клопидогрел.

	Группа тикагрелора (n=9333), %	Группа клопидогрела (n=9291), %	ОР (95% ДИ)	p
Смерть от всех причин + ИМ + инсульт	10,2	12,3	0,84 (0,77–0,92)	<0,001
Смерть от сосудистых причин + ИМ + инсульт + тяжелая рецидивирующая ишемия + рецидивирующая ишемия + ТИА + артериальный тромбоз	14,6	16,7	0,88 (0,81–0,95)	<0,001
ИМ	5,8	6,9	0,84 (0,75–0,95)	0,005
Смерть от сосудистых причин	4,0	5,1	0,79 (0,69–0,91)	0,001
Инсульт	1,5	1,3	1,17 (0,91–1,52)	0,22
Смерть от любых причин	4,5	5,9	0,78 (0,69–0,89)	<0,001

значимо меньше среди пациентов, получавших тикагрелор (см. таблицу).

В подгруппе пациентов, которым была запланирована инвазивная стратегия лечения, частота первичной конечной точки также была статистически значимо меньшей среди тех, кто принимал тикагрелор, по сравнению с клопидогрелом: 8,9% против 10,6% ($p=0,003$). Использование тикагрелора было также связано с достоверно меньшей частотой развития тромбоза стента у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию: 1,3% против 1,9% ($p=0,009$).

С приемом тикагрелора была связана и меньшая частота вторичных конечных точек у пациентов с запланированной инвазивной стратегией: частота развития ИМ (5,3% против 6,6%, ОР 0,80, 95% ДИ 0,69–0,92; $p=0,0023$), частота смерти от сосудистых причин (3,4% против 4,3%, ОР 0,82, 95% ДИ 0,68–0,98; $p=0,025$). Частота инсультов у пациентов этой подгруппы достоверно не различалась.

Среди пациентов, которым изначально была запланирована консервативная стратегия лечения, наблюдалась сходная тенденция: частота первичной конечной точки (сосудистая смерть + ИМ + инсульт) в группе тикагрелора была достоверно меньшей по сравнению с группой клопидогрела: 12,0% против 14,3% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,73–1,00; $p=0,045$).

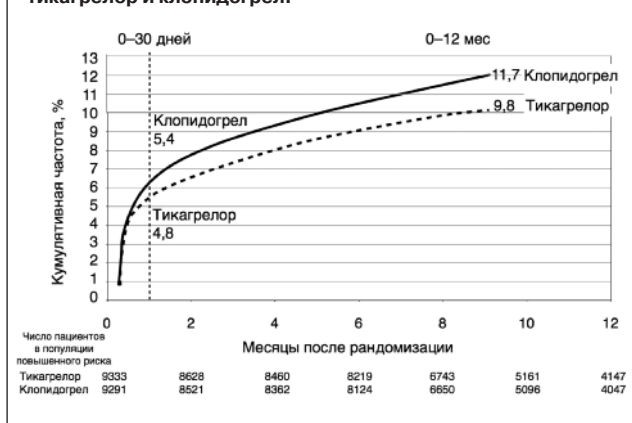
В этой подгруппе среди пациентов, получавших тикагрелор, также отмечались меньшая частота сосудистой смерти (5,5% против 7,2%, ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,96; $p=0,019$) и смерти от любой причины (6,1% против 8,2%, ОР 0,75, 95% ДИ 0,61–0,93; $p=0,01$).

В подгруппе 3143 пациентов, у которых была запланирована консервативная стратегия лечения, прием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом был связан с меньшей частотой развития первичной конечной точки: 12,0% против 14,3%, ОР 0,85, 95% ДИ 0,73–1,00; $p=0,01$. По частоте развития крупных кровотечений пациенты, принимавшие тикагрелор и клопидогрел, значимо не различались [5].

Среди подгруппы пациентов с ОКСбпST (59% всех включенных пациентов) частота первичной конечной точки была достоверно меньшей в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела: 10,0% против 12,3%, ОР 0,83, 95% ДИ 0,74–0,93; $p=0,0013$ [6].

В подгруппе пациентов с ОКСспST частота первичной конечной точки среди пациентов, получавших тикагрелор и клопидогрел, достоверно не различалась: 10,8% против 9,4%, ОР 0,87, 95% ДИ 0,75–1,01; $p=0,07$. При этом прием тикагрелора был связан с меньшей частотой таких вторичных конечных точек, как развитие ИМ (ОР 0,80; $p=0,03$), смерти от любой причины (ОР 0,82; $p=0,05$) и тромбоза стента (ОР 0,66; $p=0,03$), но с большей частотой развития инсульта (1,7% против 1,0%, ОР 1,63, 95% ДИ 1,07–2,48; $p=0,02$) [7].

Рис. 1. Частота первичной конечной точки (сосудистая смерть + ИМ + инсульт) у пациентов, принимавших тикагрелор и клопидогрел.



Безопасность

В ходе исследования между группами тикагрелора и клопидогрела не было выявлено статистически значимого различия по частоте развития крупных кровотечений: 11,6% в группе тикагрелора и 11,2% – клопидогрела ($p=0,43$).

Не было также выявлено значимых различий между группами по частоте крупных кровотечений по критериям TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction (7,9% в группе тикагрелора и 7,7% – клопидогрела; $p=0,57$) и по частоте фатальных или требующих жизнеопасающего лечения кровотечений (5,8% в 2 группах; $p=0,7$). Группы тикагрелора и клопидогрела также не различались по частоте крупных кровотечений, связанных с коронарным шунтированием, и по частоте кровотечений, требовавших переливания крови.

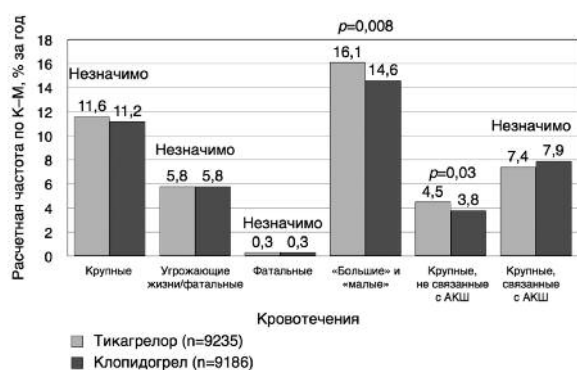
При этом в группе тикагрелора отмечалась достоверно большая частота крупных кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием (4,5% против 3,8%; $p=0,03$), а также большая частота фатальных внутричерепных кровотечений (0,1% против 0,01%; $p=0,02$). Однако в группе клопидогрела была меньшая частота других типов фатальных кровотечений (0,1% против 0,3%; $p=0,04$); рис. 2.

Другие неблагоприятные события

С приемом тикагрелора в большей степени, чем клопидогрела, было связано развитие одышки (13,8% против 7,8%, ОР 1,84, 95% ДИ 1,68–2,02; $p<0,001$), а также большей была частота отмены исследуемого препарата из-за одышки (0,9% против 0,1%, ОР 6,12, 95% ДИ 3,41–11,01; $p<0,001$).

По результатам холтеровского мониторирования выявлено статистически значимое различие между группами по частоте желудочковых пауз 3 с и более в

Рис. 2. Частота кровотечений (по критериям PLATO) среди пациентов, лечившихся тикагрелором и клопидогрелом.



1-ю неделю после начала лечения: в группе тикагрелора 5,8%, а клопидогрела – 3,6% ($p=0,01$). При повторном монитировании через 30 дней различий между группами по этому показателю не было (2,1% против 1,7%; $p=0,52$).

В группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом отмечались достоверно более высокие значения мочевой кислоты и креатинина. Однако через 1 мес после окончания лечения значения мочевой кислоты и креатинина между пациентами, принимавшими тикагрелор и клопидогрел, достоверно не различались.

Анализ подгрупп

Среди всех пациентов, включенных в исследование PLATO, 15% ($n=2787$) составили группу пациентов пожилого возраста – 75 лет и старше. Среди этих пожилых пациентов частота наступления первичной конечной точки в группах тикагрелора и клопидогрела достоверно не различалась. Вместе с тем среди пациентов 75 лет и старше не наблюдалось также и различий между группами разного лечения по частоте развития крупных кровотечений (ОР 1,04, 95% ДИ 0,94–1,15) [8].

Отдельный анализ исследования PLATO был посвящен пациентам с инсультом или ТИА в прошлом. Актуальность такого анализа подчеркивалась тем, что в исследовании TRITON-TIMI-38, схожем по дизайну с PLATO, другой ингибитор P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел оказался опаснее клопидогрела у пациентов, перенесших в прошлом инсульт или ТИА [9]. В исследование PLATO были включены 6,2% пациентов, перенесших в прошлом инсульт или ТИА ($n=1152$). В этой подгруппе пациентов частота первичной конечной точки статистически значимо не различалась среди тех, кто получал тикагрелор или клопидогрел (19,0% против 20,8%, ОР 0,87, 95% ДИ 0,66–1,13; $p=0,84$). Вместе с тем частота смертельных исходов от любой причины среди пациентов с инсультом или ТИА в прошлом была достоверно меньшей среди пациентов, лечившихся тикагрелором (7,9% против 13,0%, ОР 0,62, 95% ДИ 0,42–0,91; $p=0,001$) [10].

Среди подгруппы пациентов исследования PLATO со сниженной функцией почек (клиренс креатинина – КК, измеренный по формуле Кокрофта–Голта ниже 60 мл/мин) прием тикагрелора ассоциировался со статистически значимым относительным снижением частоты наступления первичной конечной точки на 23% по сравнению с клопидогрелом. При этом у пациентов с сохраненной функцией почек

тикагрелор демонстрировал лишь 10% статистически незначимое снижение ОР. Преимущество тикагрелора над клопидогрелом особенно ярко проявилось у пациентов со сниженной функцией почек в отношении сокращения случаев смерти от любой причины: 4% снижение абсолютного риска и 28% – ОР. Таким образом, у пациентов с КК < 60 мл/мин для предотвращения одного случая смерти надо в течение 1 года пролечить тикагрелором вместо клопидогрела 25 пациентов (для пациентов с КК ≥ 60 мл/мин это значение составляет 200) [11].

Важно отметить, что для другого ингибитора P2Y₁₂-рецепторов – прасугрела преимущество над клопидогрелом в исследовании TRITON-TIMI-38 было статистически значимым только для пациентов с сохраненной функцией почек (с КК ≥ 60 мл/мин) [9]. В исследовании CURE, где клопидогрел в дополнение к АСК у пациентов с ОКС бпсТ сравнивался с плацебо, его преимущество перед плацебо также было более выражено при сохраненной функции почек, а среди пациентов с КК < 64 мл/мин преимущество клопидогрела перед плацебо оказывалось статистически незначимым [12].

Обсуждение

Изучая клиническое исследование PLATO, можно сказать, что, хотя оно было и единственным исследованием, в котором ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тикагрелор изучался у пациентов с ОКС, его дизайн, а также полученные результаты позволяют довольно оптимистично смотреть на перспективы использования тикагрелора в широкой клинической практике.

Во-первых, PLATO было достаточно крупным исследованием, и включение в него более 18 тыс. пациентов позволило не только выявить статистически значимые различия по первичной конечной точке, но и провести важный анализ безопасности, и достаточно показательный анализ подгрупп.

Во-вторых, важным преимуществом исследования PLATO стало то, что в него включали пациентов с любым типом ОКС, что в последующем позволило значительно расширить показания для применения тикагрелора. Пожалуй, только для пациентов с ОКС бпсТ, которые не подвергались ЧКВ (получили лечение фибринолитиком или вовсе остались без реперфузионной терапии), а также для пациентов, нуждающихся в пероральных антикоагулянтах, использование тикагрелора может быть не разрешено.

Анализируя полученные результаты, важно отметить, что исследование PLATO косвенно подтвердило предположение о том, что более мощное воздействие на агрегацию тромбоцитов, возможно, связано с лучшими исходами. Тикагрелор по своим фармакологическим особенностям является препаратом, который подавляет агрегацию тромбоцитов раньше и сильнее клопидогрела и, как следствие, демонстрирует возможность снижать частоту наступления комбинированной конечной точки (сосудистая смерть + ИМ + инсульт), и его использование ассоциировалось со снижением частоты сосудистой смерти, а также смерти от любых причин.

Несомненно, важными находками исследования PLATO являются вопросы безопасности использования тикагрелора. Как казалось, более мощное подавление агрегации тромбоцитов может стать причиной увеличения частоты геморрагических осложнений. Но эти предположения на практике

оказались не столь очевидными. Хотя прием тикагрелора был связан с достоверным увеличением числа крупных кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием, а также суммы всех малых и крупных кровотечений, частота всех крупных кровотечений, а главное, угрожающих жизни и фатальных кровотечений не различалась между пациентами, принимавшими тикагрелор и клопидогрел. Таким образом, с учетом выражено лучших показателей эффективности относительно нехудшие показатели безопасности делают тикагрелор, по результатам исследования PLATO, препаратом с предпочтительным профилем эффективности/безопасности.

По результатам исследования PLATO довольно важным аспектом, на который надо обратить внимание, является результат анализа подгрупп у пациентов с исходно запланированной консервативной стратегией. Согласно протоколу это были пациенты с ОКСбпST. Преимущество тикагрелора над клопидогрелом у этой группы пациентов особенно актуально для его практического использования в нашей стране, так как в России по-прежнему частота выполнения инвазивных коронарных вмешательств при ОКСбпST относительно невелика.

Место тикагрелора в современных клинических руководствах

Результаты исследования PLATO после их опубликования стали основанием для пересмотра существующих на то время клинических руководств по лечению ОКС.

Так, в выпущенном Европейским кардиологическим обществом в 2011 г. клиническом руководстве по лечению пациентов с ОКСбпST тикагрелор впервые включен в число препаратов, которые нужно добавить к АСК в качестве компонента двойной антитромбоцитарной терапии [13]. В тексте этого документа говорится, что к АСК так быстро, как только возможно, должен быть добавлен ингибитор P2Y₁₂-рецепторов на срок не менее 12 мес (класс IA). Этим препаратом должен быть тикагрелор (180 мг нагрузочно, а затем 90 мг 2 раза в сутки), который рекомендован всем пациентам с умеренным и высоким риском ишемических событий (например, повышенный уровень тропонина), несмотря на выбранную стратегию лечения, включая пациентов, ранее получавших клопидогрел, – который должен быть отменен при приеме тикагрелора (класс IB). В качестве антитромбоцитарного препарата к АСК может быть добавлен тикагрелор, но только тем пациентам, кому планируется ЧКВ и без высокого риска кровотечений и противопоказаний (класс IB). Клопидогрел также может быть использован в дополнение к АСК у всех пациентов, которые не могут получать тикагрелор или прасутрел (класс IA).

В 2012 г. Европейское кардиологическое общество выпустило руководство по лечению пациентов с ИМпST [14]. В нем указывается, что пациенты, которые лечатся с использованием ЧКВ в дополнение к АСК, должны получить прасутрел, если ранее не получали клопидогрел, не имели инсульта/ТИА в прошлом и моложе 75 лет (класс IB), или тикагрелор 180 мг нагрузочно и далее 90 мг 2 раза в сутки (класс IB). Если же прасутрел или тикагрелор недоступны, в дополнение к АСК пациент должен получить 600 мг клопидогрела и далее 75 мг/сут (класс IC). Для тех пациентов с ИМпST, которые получили

фибринолизис или остались без реперфузии, клопидогрел является единственным препаратом, который надо добавить к АСК.

В 2014 г. Американская ассоциация сердца и Американская коллегия кардиологов выпустили текст руководств по лечению ОКСбпST [15], в которых рекомендуется в дополнение к АСК назначить ингибитор P2Y₁₂-рецепторов независимо от выбранной стратегии лечения: клопидогрел 300 или 600 мг нагрузочно, а затем 75 мг/сут или тикагрелор 180 мг нагрузочно, а затем 90 мг/сут 2 раза в день (класс IB). При этом указывается, что при любой стратегии лечения тикагрелор является более предпочтительным препаратом, чем клопидогрел (класс IIaB).

Таким образом, результаты клинического исследования PLATO стали веским основанием для того, чтобы ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов на сегодняшний день стал одним из предпочтительных препаратов в качестве компонента двойной антитромбоцитарной терапии для самого широкого круга пациентов с ОКС.

Литература/References

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.
2. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038–47.
3. Gubler PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577–85.
4. Wallentin L, Backer RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
5. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342: d3527.
6. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehu16.
7. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131–41.
8. Husted S, James S, Becker RC 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.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
10. James SK, Storey RF, Khurmi NS et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125 (23): 2914–21.
11. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trials. *Circulation* 2010; 122: 1056–67.

12. Keltai M, Tonelli M, Mann JF et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 312–8.
13. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehs236.
14. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehs215;
15. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes <http://content.onlinejacc.org/on 10/12/2014>.

Сведения об авторе

Эрлих Алексей Дмитриевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием кардиореанимации ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана, ст. науч. сотр. лаб. клинической кардиологии ФГБУН НИИ ФХМ. E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

*