

Основан в 2007 г.

Том 13 ♦ №4 ♦ 2020

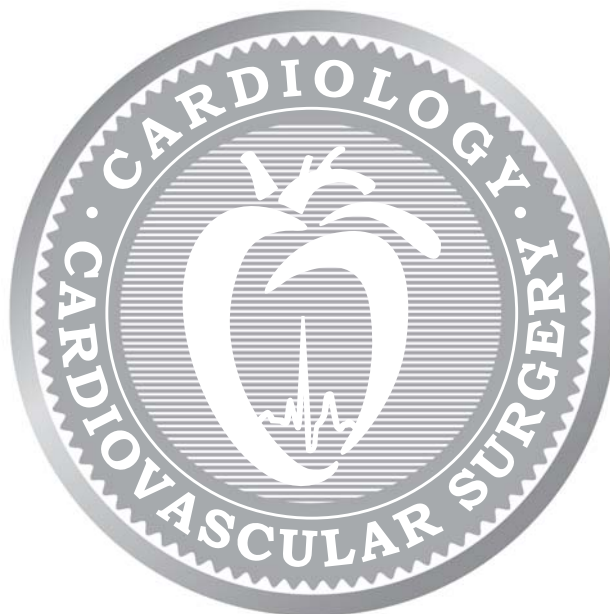
# КАРДИОЛОГИЯ

---

И

---

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



---

А.И. КОЧЕТКОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. КИРИЧЕНКО,  
Е.В. АЛЕШКОВИЧ

**Преимущества клопидогрела  
в клинической практике:  
современные данные**

---

## Преимущества клопидогрела в клинической практике: современные данные

© А.И. КОЧЕТКОВ<sup>1</sup>, О.Д. ОСТРОУМОВА<sup>1,2</sup>, А.А. КИРИЧЕНКО<sup>1</sup>, Е.В. АЛЕШКОВИЧ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Антиагрегантная терапия является одной из важнейших составляющих в ведении пациентов с заболеваниями атеротромботического генеза. В настоящее время в качестве препаратов антитромбоцитарного ряда применяются ацетилсалициловая кислота и блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов — клопидогрел, тикагрелор и прасугрел. В последние годы были опубликованы результаты ряда исследований реальной клинической практики и метаанализов, указывающие на сопоставимую эффективность клопидогрела при лучшем профиле безопасности в сравнении с прочими представителями класса P2Y<sub>12</sub>-блокаторов. Кроме того, активно изучаются алгоритмы деэскалации антиагрегантной терапии в виде перевода больных с приема тикагрелора/прасугрела на клопидогрел, и имеющиеся данные сходным образом свидетельствуют о том, что такой подход позволяет сохранить оптимальный уровень защиты от ишемических осложнений и в дополнение к этому обеспечить снижение риска кровотечений, что в целом оказывает более благоприятное влияние на прогноз. Важными преимуществами клопидогрела служат длительный опыт применения в клинической практике и обширная доказательная база, подтверждающая его эффективность и безопасность, благодаря чему данный препарат включен в ведущие международные рекомендации. В них, в частности, подчеркивается, что клопидогрел является антитромбоцитарным препаратом первого ряда для двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также после тромболитика. В дополнение к этому клопидогрел эффективен при симптомном атеросклерозе сонных артерий и артерий нижних конечностей, особенно у пациентов, перенесших стентирование данных сосудов.

**Ключевые слова:** антиагрегантная терапия, рекомендации, клопидогрел, ишемическая болезнь сердца, эффективность, безопасность.

### Информация об авторах:

Кочетков А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова О.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; e-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)\*

Кириченко А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Алешкович Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3426-5467>

\* — автор, ответственный за переписку

### Как цитировать:

Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кириченко А.А., Алешкович Е.В. Преимущества клопидогрела в клинической практике: современные данные. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(4).

## Benefits of clopidogrel in clinical practice: current data

© A.I. KOCHETKOV<sup>1</sup>, O.D. OSTROUMOVA<sup>1,2</sup>, A.A. KIRICHENKO<sup>1</sup>, E.V. ALESHKOVICH<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Antiplatelet therapy is one of the most important aspects in the management of patients with atherothrombotic diseases. Currently, acetylsalicylic acid and P2Y<sub>12</sub> receptor blockers (clopidogrel, ticagrelor and prasugrel) are used as antiplatelet drugs. Recently, the results of several studies and meta-analyses have been published. According to these data, clopidogrel is characterized by comparable efficacy and better safety profile compared to other P2Y<sub>12</sub> blockers. In addition, de-escalation algorithms for antiplatelet therapy with rejection of ticagrelor/prasugrel in favor of clopidogrel are actively studied. The available data similarly indicate that this approach ensures adequate prevention of ischemic complications and reduces the risk of bleeding. Thus, more favorable general prognostic effect is expected. An important advantage of clopidogrel is long-standing experience of clinical application and an extensive evidence base confirming effectiveness and safety of this drug. As a result, clopidogrel is included into the leading international guidelines. These documents emphasize that clopidogrel is a first-line antiplatelet drug for dual and triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and previous thrombolysis. In addition, clopidogrel is effective for symptomatic atherosclerosis of the carotid and lower limb arteries, especially in patients after previous stenting of these vessels.

**Keywords:** antiplatelet therapy, guidelines, clopidogrel, coronary artery disease, effectiveness, safety.

**Information about the authors:**Kochetkov A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>Ostroumova O.D. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; e-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)\*Kirichenko A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>Aleshkovich E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3426-5467>

\* — corresponding author

**To cite this article:**Kochetkov AI, Ostroumova OD, Kirichenko AA, Aleshkovich EV. Benefits of clopidogrel in clinical practice: current data. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2020;13(4). (In Russ.).

Антиагрегантная терапия представляет собой один из основополагающих компонентов в алгоритме ведения пациентов с атеротромботическими заболеваниями, в которые входят ишемическая болезнь сердца (ИБС) (хронические формы и острый коронарный синдром (ОКС)), заболевания периферических артерий, включая атеросклероз сосудов конечностей и сонных артерий [1–3]. К последней категории относятся прежде всего больные с симптомным стенозом каротидных артерий, т. е., иными словами, лица, перенесшие атеротромботический инсульт и/или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [3].

Среди заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, важнейшее значение имеет ИБС, которая остается одной из ведущих причин смертности в мире [4]. С ИБС связана примерно треть всех смертей в развитых и развивающихся странах у людей старше 35 лет, причем, по некоторым оценкам, данный параметр в отдельных странах достигает 50% [4]. Вместе с тем нельзя не отметить, что в последнее время в Российской Федерации наблюдается тенденция к снижению заболеваемости и смертности от кардиоваскулярной патологии. В 2017 г. сердечно-сосудистые заболевания стали причиной смерти 858 тыс. человек, что на 5% меньше, чем годом ранее, и показатель смертности по этим нозологиям впервые с начала десятилетия опустился ниже 600 на 100 тыс. населения. Тем не менее этот показатель остается еще достаточно высоким [5]. У пациентов с ИБС антиагреганты находят широкое применение, поскольку блокада активации тромбоцитов представляет собой один из основополагающих компонентов в улучшении прогноза в такой клинической ситуации и профилактике сердечно-сосудистых осложнений [6]. На протяжении десятилетий в качестве базисного антиагрегантного препарата использовалась ацетилсалициловая кислота (АСК). Однако, как в связи с возникновением повторных ишемических событий у больных, уже получающих данный препарат (особенно высокого риска), так и в связи с непрерывным изучением и открытием новых механизмов тромбоцитарной активации, были созданы предпосылки для разработки новых стратегий медикаментозного влияния на это звено гемостаза, результатом чего стало появление антиагрегантов, ингибирующих P2Y<sub>12</sub>-рецепторы тромбоцитов [6]. Кроме того, у пациентов с ОКС и/или перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) общепризнанным алгоритмом, необходимостью применения которого постулируется в ведущих клинических рекомендациях [1, 7, 8], стало сочетание использования АСК и блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, что именуется двойной антиагрегантной терапией (ДАТ).

В настоящее время в России доступны 3 представителя класса блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов — клопидогрел, тикагрелор и прасугрел.

Рассматривая блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, можно выделить ряд преимуществ и недостатков, ассоциированных с каждым из них [9].

Говоря о клопидогреле, следует отметить, что на выраженность его антиагрегантного эффекта может оказывать влияние функциональное состояние цитохрома 2C19, активность которого, в свою очередь, может угнетаться рядом препаратов. Наибольшее значение здесь имеют ингибиторы протонной помпы (прежде всего омепразол). Их взаимодействие с цитохромами печени и взаимосвязь с эффектами P2Y<sub>12</sub>-блокаторов представляет собой предмет многих исследований и до сих пор является дискуссионным вопросом [10, 11]. Среди преимуществ клопидогрела можно выделить его наибольшую доступность среди P2Y<sub>12</sub>-блокаторов с точки зрения цены, наличие генерических форм, стоимость которых ниже, а также наилучшую изученность в своем классе и длительный опыт применения в клинической практике.

Эффективность и безопасность клопидогрела изучались в большом количестве работ [12–14]. В первую очередь следует представить результаты исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [12], в котором у пациентов с ОКС без подъема ST были продемонстрированы преимущества ДАТ в виде сочетания клопидогрела с АСК по сравнению со схемой плацебо+АСК. В работу включались пациенты, имевшие симптомы ОКС в течение предшествующих 24 ч с отсутствием элевации сегмента ST более 1 мм, а также признаки ишемии по данным электрокардиограммы или повышение кардиоспецифических ферментов/тропонина выше двух границ нормы. В работу не входили больные, получавшие оральные антикоагулянты, перенесшие геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, а также ЧКВ или аортокоронарное шунтирование в предшествующие 3 мес. Группу ДАТ составили 6259 человек, группу АСК+плацебо — 6303 человек. Нагрузочная доза клопидогрела равнялась 300 мг однократно, поддерживающая — 75 мг в сутки. АСК назначалась в дозе 75–325 мг в сутки. Период наблюдения варьировал от 3 до 12 мес (в среднем — 9 мес). Средний возраст составил около 64 лет, 38–39% — женщины, приблизительно 32% пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда. Первичная конечная точка представляла собой сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатально-го инфаркта миокарда или инсульта. В конце периода наблюдения ДАТ (клопидогрел+аспирин) в сравнении с терапией АСК+плацебо привела к статистически значимому снижению риска наступления первичной конечной точки (9,3% vs 11,4%, относительный риск (ОтнР) 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,90, p=0,0001), что было во многом обусловлено меньшим количеством инфар-

ктов миокарда (5,2% vs 6,7%, ОтнР 0,77; 95% ДИ 0,67—0,89). В исследовании CURE использование клопидогрела с АСК в сравнении с группой АСК+плацебо ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений (3,7% vs 2,7%, ОтнР 1,38,  $p=0,001$ ). Однако частота жизнеугрожающих кровотечений, в том числе с последствиями в виде геморагических инсультов, статистически значимо между группами не различалась (2,2% в группе ДАТ и 1,8% в группе АСК+плацебо,  $p=0,13$ ).

В международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) были продемонстрированы преимущества клопидогрела у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которые получали фибринолитическую терапию, а также АСК [13]. В исследовании включались пациенты в возрасте 18—75 лет, госпитализированные в течение 12 ч после появления симптомов ишемии миокарда со стойким подъемом сегмента ST ( $\geq 0,1$  мВ в 2 смежных стандартных или усиленных отведениях и/или  $\geq 0,2$  мВ в 2 смежных грудных отведениях) или появлением полной блокады левой ножки пучка Гиса *de novo*, которым планировалось проведение фибринолитической терапии с назначением АСК и, если необходимо, гепарина. До проведения коронароангиографии в группе клопидогрела ( $n=1752$ ) пациентам исходно назначалась нагрузочная доза данного препарата (300 мг) с последующим ежедневным приемом 75 мг, в другой группе больные получали плацебо ( $n=1739$ ). Все больные принимали АСК в нагрузочной дозе 150—325 мг, далее 75–162 мг в день, при необходимости также использовался нефракционированный гепарин 60 Ед/кг. Ангиография выполнялась с 48 по 192 час от начала исследуемого лечения. Если после ангиографии по решению врача выполнялось стентирование коронарной артерии, рекомендовалось использовать клопидогрел независимо от лечения, проводимого до этого (открытый прием клопидогрела). Первичная комбинированная конечная точка по критерию «эффективность» включала окклюзию инфаркт-связанной артерии (кровоток по шкале TIMI 0 или 1), смерть от всех причин или повторный инфаркт миокарда до выполнения запланированной ангиографии. Первичной конечной точкой по критерию «безопасность» служили случаи возникновения больших кровотечений. Период наблюдения равнялся 30 дням. Средний возраст больных составил около 57 лет, мужчины — приблизительно 80%. Частота возникновения первичной конечной точки составила 21,7% в группе плацебо и 15,0% в группе клопидогрела (снижение шансов на 36%; 95% ДИ 24—47%,  $p<0,001$ ). Среди отдельных компонентов первичной конечной точки наиболее выраженным было снижение частоты окклюзий инфаркт-связанной артерии (18,4% в группе плацебо, 11,7% в группе клопидогрела,  $p<0,001$ ). В конце периода наблюдения на фоне применения клопидогрела наблюдалось снижение на 20% ( $p=0,03$ ) шансов развития комбинированной точки, состоявшей из сердечно-сосудистой смертности, повторных инфарктов миокарда, повторных эпизодов ишемии миокарда, требовавших реваскуляризации. Частота больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний между группами статистически значимо не различалась.

Преимущества клопидогрела при плановом ЧКВ были показаны в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [14], целями которого стали изучение эффективности и безопасности длительного (на протяжении 12 мес) применения ДАТ пациентами после ЧКВ, а также анализ преимуществ использования нагрузочной дозы клопидогрела перед ЧКВ. В работу включались пациенты старше 21 года с симптоматической ИБС и объективными признаками ишемии миокарда (симптомы стенокардии, положительный стресс-тест или изменения ЭКГ в динамике), которых рассматривали в качестве кандидатов для планового или экстренного ЧКВ со стентированием или ангиопластикой коронарных артерий или применением других устройств для реваскуляризации. За 3—24 ч до ЧКВ пациентам назначали нагрузочную дозу клопидогрела ( $n=1053$ ) 300 мг в сочетании с АСК в дозе 325 мг или плацебо ( $n=1063$ ) + АСК 325 мг. В дальнейшем в течение 28 дней все пациенты в открытом режиме получали клопидогрел 75 мг/сут + АСК 325 мг/сут. Начиная с 29-го дня и в течение оставшегося периода наблюдения (до 1 года) пациенты, которые получили нагрузочную дозу клопидогрела, продолжали его прием 75 мг/сут, а пациенты, получившие плацебо при рандомизации, получали плацебо. Доза аспирина в эти сроки выбиралась лечащим врачом и варьировала от 81 до 325 мг/сут. Период наблюдения составил 12 мес. Первичной конечной точкой в первые 28 сут после ЧКВ являлось сочетание всех случаев смертей, инфарктов миокарда и необходимости в немедленном повторном инвазивном вмешательстве на той же коронарной артерии у пациентов, перенесших ЧКВ. Первичная конечная точка за 1 год была комбинированной и включала в себя смерть от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт. Основным результатом исследования CREDO стало относительное снижение на 26,9% риска наступления первичной конечной точки (комбинация смерти, инфаркта миокарда, инсульта) в группе клопидогрела по сравнению с группой плацебо (95% ДИ 3,9—44,4,  $p=0,02$ ) в течение 1 года после ЧКВ. Кроме того, были обнаружены преимущества использования нагрузочной дозы клопидогрела не менее чем за 6 ч до ЧКВ (относительное уменьшение риска смерти, инфаркта миокарда и необходимости в urgentной реваскуляризации в течение 28 сут составило 38,6%, что достигло пограничной статистической значимости (95% ДИ -1,6%—62,9%,  $p=0,051$ ). Однако у пациентов, которым нагрузочная доза клопидогрела назначалась менее чем за 6 ч перед вмешательством, ранние исходы не отличались от контрольной группы. Через год у больных, получавших клопидогрел и АСК, отмечена тенденция к увеличению риска больших кровотечений, которая, однако, не достигала статистической значимости (8,8% в группе клопидогрела vs 6,7% в группе плацебо,  $p=0,07$ ).

Клопидогрел представлен в ведущих международных клинических руководствах. Так, в 2019 г. были опубликованы рекомендации по хроническим коронарным синдромам [2]. В них применение клопидогрела у пациентов с синусовым ритмом рекомендуется как альтернатива при непереносимости АСК (рекомендация IB класса). Поскольку атеросклероз представляет собой генерализованный процесс, препарат может быть рассмотрен к назначению вместо АСК у симптомных и бессимптомных пациентов с за-



болеванием периферических артерий, пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе (рекомендация IIb класса) [3]. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут после должной нагрузочной дозы (600 мг однократно или на фоне >5 дней поддерживающей терапии) рекомендуется к назначению в сочетании с АСК на протяжении 6 мес пациентам после стентирования вне зависимости от типа стента за исключением ситуаций, когда более короткий курс (1–3 мес) целесообразен в силу высокого риска жизнеугрожающих кровотечений (рекомендация I A класса). Назначение АСК в сочетании с клопидогрелом рекомендовано у пациентов, направленных на стентирование, в ходе подготовки к процедуре и во время нее (рекомендация I C класса) [3, 8].

Клопидогрел находит свое применение и при заболеваниях артерий нижних конечностей [3]. Препарат может назначаться при симптомных поражениях (перемежающаяся хромота, критическая ишемия конечности), после эндоваскулярных и шунтирующих операций на артериях нижней конечности (рекомендации IIa и IIb класса). Следует отметить, что клопидогрел по сравнению с АСК имеет преимущество у пациентов с симптомным атеросклерозом нижних конечностей в плане снижения сердечно-сосудистого риска [15]. Кроме того, ДАТ в виде сочетания клопидогрела с АСК показана после стентирования сонных артерий по крайней мере на протяжении 1 мес (класс IB рекомендаций) [3].

Клопидогрел доказал свои преимущества во вторичной профилактике ишемического (атеротромботического) инсульта. Это было продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) [16], где при сходной эффективности с комбинацией АСК+дипиридамол замедленного высвобождения клопидогрел обеспечивал лучшую переносимость и меньшую частоту внутричерепных кровоизлияний. Кроме того, согласно результатам исследования CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [17, 18], добавление клопидогрела к АСК у пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, статистически значимо снижало частоту повторного инсульта.

Что касается прасугрела, то данный препарат имеет минимальные колебания в выраженности антиагрегантного эффекта, поскольку он активируется преимущественно эстеразами кишечника и имеет небольшой процент метаболизма цитохромами печени, благодаря чему снижается зависимость перехода его в активную форму от функционального состояния последних, равно как и уменьшается число потенциальных межлекарственных взаимодействий [9]. К недостаткам прасугрела следует отнести наибольшую распространенность в своем классе фатальных кровотечений на фоне его приема, предостережения относительно которых указаны в большом количестве и в инструкции по применению препарата, противопоказание к применению у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой, а также высокую стоимость, превышающую таковую у клопидогрела и тикагрелора, даже среди генерических форм [9].

Тикагрелор также не имеет значимых колебаний своего антитромботического эффекта в общей популяции, поскольку он изначально является активным веществом

и не нуждается в дополнительной трансформации ферментными системами организма человека [9]. Данный препарат по механизму действия обратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, что одновременно служит преимуществом и недостатком [9]. С одной стороны, это обеспечивает быстрое начало и окончание действия, с другой — может являться проблемой у пациентов с низкой приверженностью к терапии, поскольку повышает риск недостаточного ингибирования тромбоцитов, который, в свою очередь, может ассоциироваться с ишемическими осложнениями. Другими недостатками тикагрелора являются необходимость двукратного приема в сутки, что потенциально способно снижать приверженность больных к лечению, его взаимосвязь с развитием такой нежелательной лекарственной реакции, как одышка, которая может существенно ограничивать активность пациента, высокий риск кровотечений, повышение риска гиперурикемии, необходимость контроля дозы ацетилсалициловой кислоты при ее сопутствующем применении, а также высокая стоимость препарата [9].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были продемонстрированы преимущества тикагрелора и прасугрела у пациентов с острым коронарным синдромом и/или тех больных, кому проводилось ЧКВ [19, 20]. В частности, в исследовании TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) у пациентов с ОКС и ЧКВ на фоне терапии прасугрелом в сравнении с клопидогрелом наблюдалось снижение частоты комбинированной первичной конечной точки в виде сочетания сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда или инсульта (отношение рисков (ОР) 0,82; 95% ДИ 0,73–0,93;  $p=0,002$ ), причем такие результаты были достигнуты главным образом благодаря уменьшению риска инфаркта миокарда (снижение ОтНР на 23,9%; 95% ДИ 12,7–33,7;  $p<0,001$ ) [19]. Тикагрелор сравнивался с клопидогрелом в исследовании PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes), куда были включены пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, которым планировалось проведение ЧКВ, и больные с ОКС без подъема ST вне зависимости от тактики ведения [20]. В результате было установлено, что первичная конечная точка по критерию «эффективность» (сочетание сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда или инсульта) в группе тикагрелора регистрировалась реже по сравнению с терапией клопидогрелом (9,8% и 11,7% соответственно, ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,92;  $p<0,001$ ).

Обнаруженные преимущества тикагрелора и прасугрела нашли отражение в действующих клинических рекомендациях — в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [21] и больных инфарктом миокарда с элевацией ST [1], а также Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда [8] и рекомендациях по проведению ДАТ при ИБС [7]. В данных документах тикагрелор и прасугрел являются предпочтительными к назначению препаратами первого ряда у больных с ОКС и/или ЧКВ.

Однако следует иметь в виду, что исследования тикагрелора и прасугрела в сравнении с клопидогрелом, как и любое РКИ, имеют ряд ограничений [22, 23]. К наиболее значимым из них относятся жесткий отбор пациентов

согласно критериям включения, в связи с чем в большинстве случаев такие результаты сложно экстраполировать на общую реальную популяцию больных; лимитированный возраст больных и ограничения по сопутствующим заболеваниям, которые в большинстве случаев исключают вхождение в работу «очень пожилых» и полиморбидных пациентов; относительно короткий период наблюдения, следствием чего служит недостаточная мощность таких исследований в отношении редких или возникающих в отсроченный период времени событий; наличие частых мониторинговых визитов, что само по себе может способствовать совершенствованию условий выполнения работы, контролю и поддержанию на высоком уровне приверженности пациентов к терапии и, таким образом, приближению этих условий к «идеальным», отличным от реальной жизни. Необходимо принимать во внимание и, как правило, широкую доступность высокотехнологичных методов диагностики и лечения в центрах, на базе которых проводятся РКИ, а также сам по себе эффект плацебо, который тоже имеет влияние на полученные результаты. Наконец, РКИ не учитывают факт того, что то или иное лечебное или диагностическое воздействие в реальных условиях будет являться частью сложно организованной системы здравоохранения, а это, в свою очередь, также может оказывать эффекты на доступность и результативность таких манипуляций [22, 23]. Описанных недостатков лишены исследования реальной клинической практики, которые оперируют данными, полученными в условиях рутинной работы. Эти исследования в наибольшей степени приближены к обыденным условиям ведения больных и могут отслеживать динамику изучаемых показателей на протяжении долгосрочных периодов наблюдения [22, 23].

В отличие от РКИ в сравнительных исследованиях реальной клинической практики тикагрелора и прасургрела с клопидогрелом на протяжении последних лет появляется все больше данных, свидетельствующих о сопоставимой эффективности последнего при лучшем профиле безопасности у пациентов кардиологического профиля [24, 25]. Сходные выводы получены и в недавно проведенных метаанализах и систематических обзорах [26, 27]. Далее нам бы хотелось более подробно рассмотреть эти работы.

В 2018 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ 16 исследований (10 РКИ и 6 наблюдательных работ), выполненных в период с 2007 по 2017 г., посвященный сравнению эффективности и безопасности клопидогрела и тикагрелора у пациентов с ОКС и стабильной ИБС [26]. Первичными конечными точками являлись общая смертность, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз стента и большие неблагоприятные сердечные события (смерть, инфаркт миокарда и/или инсульт). Вторичными конечными точками служили большие и малые кровотечения, жизнеугрожающие кровотечения и нежелательные лекарственные реакции. В работу вошли в общей сложности 25 805 больных: 12 891 получали тикагрелор, 12 914 — клопидогрел. Подавляющее большинство больных (25 632 человека) имели ОКС (из них 12 992 с подъемом сегмента ST), остальные — стабильную ИБС. ЧКВ было проведено у 23 714 пациентов. Численность пациентов во включенных исследованиях варьировала от 37 до 18 624 человек, средний возраст в лечебных группах — от 53,7 до 71,7 года. В результате было установлено, что на фоне применения клопидогрела в сравне-

нии с тикагрелором риск наступления первичной конечной точки статистически значимо не различается, причем это справедливо для всех ее компонентов — общей смертности (отношение шансов (ОШ) 0,83, 95% ДИ 0,67—1,03;  $p=0,09$ ), больших неблагоприятных сердечных событий (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,41—1,01;  $p=0,06$ ), инфаркта миокарда (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,57—1,03;  $p=0,08$ ), инсульта (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,57—1,26;  $p=0,42$ ) и тромбоза стента (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,47—1,05;  $p=0,09$ ). Прием тикагрелора ассоциировался со значимо повышенным риском кровотечений (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,13—1,70;  $p=0,002$ ) и отдельно больших (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,01—2,29;  $p=0,04$ ) и малых кровотечений (ОШ 1,57, 95% ДИ 1,30—1,89;  $p=0,00001$ ). В дополнение к этому у пациентов, получавших тикагрелор, чаще наблюдались одышка (ОШ 2,64, 95% ДИ 1,87—3,72;  $p=0,00001$ ) и случаи прекращения лечения (ОШ 5,67, 95% ДИ 1,26—25,54;  $p=0,02$ ) по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел.

Другим исследованием, продемонстрировавшим сопоставимые терапевтические эффекты клопидогрела и тикагрелора у пациентов с ОКС, стал метаанализ, выполненный D. Wang и соавт. [27] в 2018 г. В него вошло 10 клинических исследований (8 РКИ и 2 контролируемых исследования с применением метода псевдорандомизации), в которых выполнялось сравнение эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС. Численность пациентов, включенных в исследование, варьировала от 60 до 21 501 человека, период наблюдения — от 3 до 18 мес. В качестве конечной точки рассматривалась комбинированная конечная точка «инфаркт миокарда/инсульт/кровотечение/одышка». В объединенный анализ по частоте инфаркта миокарда было включено 8 исследований. Согласно его результатам, между группами тикагрелора и клопидогрела различий по частоте данного события обнаружено не было (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,72—1,05,  $p=0,14$ ). Аналогичным образом не было обнаружено различий между группами по частоте инсультов (ОШ 0,93, 95% ДИ 0,64—1,34,  $p=0,70$ ) и кровотечений (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,91—1,26,  $p=0,43$ ). Но при этом, как и в описанных выше работах, в группе тикагрелора отмечался значимо более высокий риск возникновения одышки (ОШ 1,87, 95% ДИ 1,70—2,05,  $p<0,00001$ ).

R.D. Turgeon и соавт. [24] в 2020 г. провели сравнительное исследование с использованием данных реальной клинической практики (регистр The Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease), в котором анализировались эффективность и безопасность тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС старше 18 лет, перенесших ЧКВ в период с 1 апреля 2012 г. по 31 марта 2016 г. и выписанных живыми из стационара. Согласно критериям включения тикагрелор или клопидогрел должны были быть назначены в течение 31 дня после ЧКВ. Пациенты, ранее получавшие данные препараты (согласно дизайну исследования под этим понимался прием этих блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в период 120 дней, предшествующих процедуре реваскуляризации), из работы исключались. Также допускалось назначение АСК в дозе 81 мг, поскольку это входит в локальный стандарт оказания медицинской помощи при ИБС. Первичной конечной точкой являлось развитие больших неблагоприятных сердечных событий (сочетание общей смертности, госпитализации по поводу нефатального ОКС, процедур экстренной

реваскуляризации, а также тромбоз стента) на протяжении 365 дней после исходного ЧКВ. В качестве вторичных конечных точек рассматривалось сочетание общей смертности, госпитализации в связи с ОКС или ишемическим инсультом, госпитализации в связи с большим кровотечением и поступление в отделение неотложной медицинской помощи ввиду возникновения одышки. Кроме того, оценивались приверженность к терапии, ее устойчивость и частота прекращения лечения. В исследование вошло 11 185 больных, из которых 7109 человек (63,6%) составили группу клопидогрела, остальные получали тикагрелор. Медиана возраста равнялась 61 году, в возрасте  $\geq 75$  лет в группах клопидогрела и тикагрелора было 20,2% и 13,6% больных соответственно. ОКС с подъемом сегмента ST имели 44,6% и 43,7% больных, ОКС без подъема сегмента ST — 39,8% и 41,3%, нестабильную стенокардию — 15,2% и 14,1%, инфаркт миокарда в анамнезе — 12,1% и 7,1%, ЧКВ в анамнезе — 13,4% и 11,7%, сахарный диабет — 25,4% и 23,7%, артериальную гипертензию — 68,3% и 62,1%, хронические заболевания легких — 10,0% и 3,6, удовлетворяли критериям включения упомянутого выше исследования PLATO [20] 79,3% и 79,1% пациентов соответственно (все цифры приведены для группы клопидогрела и тикагрелора соответственно). В группе тикагрелора пациенты в целом были несколько моложе и имели меньшее количество сопутствующих заболеваний по сравнению с группой клопидогрела. Терапия тикагрелором в сравнении с клопидогрелом не способствовала статистически значимому снижению риска наступления всех компонентов первичной конечной точки — больших неблагоприятных сердечных событий (скорректированное ОР 0,97; 95% ДИ 0,85—1,10), общей смертности (ОР 1,19; 95% ДИ 0,87—1,62), ОКС (ОР 0,93; 95% ДИ 0,79—1,09), процедур реваскуляризации (ОР 0,90; 95% ДИ 0,73—1,10) и тромбоз стентов (ОР 1,66; 95% ДИ 0,88—3,12). Между группами также отсутствовали различия в частоте ишемического инсульта (ОР 1,35; 95% ДИ 0,75—2,40). Что касается профиля безопасности, то он был хуже у тикагрелора: на фоне его применения в сравнении с клопидогрелом чаще возникали большие кровотечения (ОР 1,51; 95% ДИ 1,29—1,78), желудочно-кишечные (ОР 2,02; 95% ДИ 1,52—2,68) и легочные (ОР 1,49; 95% ДИ 1,15—1,93) кровотечения. Кроме того, у пациентов, получавших тикагрелор, чаще регистрировались эпизоды одышки (ОР 1,98; 95% ДИ 1,47—2,65).

Имеются данные и о сопоставимой эффективности клопидогрела с прасугрелом. Здесь следует привести результаты двойного слепого РКИ третьей фазы TRILOGY-ACS (The Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) [25]. В исследовании сравнивали прасугрел и клопидогрел у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которые получали медикаментозное лечение по поводу данного состояния (без процедур коронарной реваскуляризации, однако допускалось проведение диагностической коронароангиографии) и имели по крайней мере один из следующих факторов риска: возраст  $\geq 60$  лет, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе, проведенную ранее процедуру реваскуляризации (более чем за 30 дней до включения в исследование). Основными критериями исключения являлись инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, поражение почек, требующее проведения гемодиализа, прием антикоагулянтов. Нагрузочная доза кло-

пидогрела составляла 300 мг, прасугрела — 30 мг; поддерживающая — 75 мг и 10 мг, соответственно, с уменьшением в группе прасугрела до 5 мг у пациентов старше 75 лет или при массе тела менее 60 кг. Первичной конечной точкой по критерию «эффективность» являлось сочетание сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, а также тромбоз стентов. Конечной точкой по критерию «безопасность» служили тяжелые и жизнеугрожающие кровотечения по критериям GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) и большие кровотечения по критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), неассоциированные с аортокоронарным шунтированием. В исследование вошло 9326 пациентов, из них 7243 (77,7%) были в возрасте до 75 лет. В общей популяции больных 4663 человека (50%) получали клопидогрел, средний возраст составил 66 лет. Приблизительно 70% пациентов имели инфаркт миокарда без подъема ST, 30% — нестабильную стенокардию. В анамнезе инфаркт миокарда имели приблизительно 43% больных, ЧКВ — 26—27%, артериальную гипертензию — 82%, сахарный диабет — 38% пациентов. Средний период наблюдения составил 17,1 мес. По данным общего анализа включенных в исследование больных не было выявлено различий между группой клопидогрела и прасугрела по частоте первичной конечной точки как в отношении эффективности (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86—1,07,  $p=0,45$ ), так и безопасности (для жизнеугрожающих и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO — ОР 0,83; 95% ДИ 0,48—1,46, для больших кровотечений по критериям TIMI — ОР 1,23; 95% ДИ 0,84—1,81).

Еще одним важным вопросом является потенциальное влияние генетических полиморфизмов цитохрома 2C19 на антитромбоцитарный эффект клопидогрела (и отчасти прасугрела) и, как следствие, на риск тромботических событий, поскольку данные препараты должны активироваться в печени для проявления терапевтического эффекта. Предположение о взаимосвязи влияния полиморфизма цитохрома 2C19 на риск ишемических событий при применении клопидогрела и прасугрела опровергаются результатами работы J.A. Doll и соавт. [28], которые проанализировали данные генотипирования цитохрома 2C19 у пациентов, включенных в описанное выше исследование TRILOGY-ACS [25]. Результаты генотипирования были доступны у 5736 больных, из них у 2236 лиц имелись сведения о реактивности тромбоцитов. В зависимости от аллельной структуры 2C19 пациентов в группах клопидогрела и прасугрела разделили на лиц с нормальной и сниженной функцией данного цитохрома. В результате было обнаружено, что в группе клопидогрела пациенты с пониженной функцией 2C19 имели значимо большую реактивность P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (ОР 39,93; 95% ДИ 30,00—49,87) в сравнении с теми, у кого имелся его нормальный генотип. В группе прасугрела подобных различий выявлено не было (ОР 3,87; 95% ДИ -6,57—14,31). Однако частота наступления первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность/инфаркт миокарда/инсульт) среди лиц со сниженной и нормальной активностью цитохрома 2C19 не различалась как на фоне лечения клопидогрелом (ОР 0,91; 95% ДИ 0,73—1,14), так и при использовании прасугрела (ОР 0,82; 95% ДИ 0,65—1,03). Различия в ее частоте между лечебными группами в зависимости от актив-



ности данного цитохрома также отсутствовали ( $p=0,495$ ). В связи с этим исследователи пришли к выводу, что активность цитохрома 2C19 не влияет на частоту ишемических событий у пациентов, получающих как клопидогрел, так и прасугрел, и перед назначением данных препаратов в генотипировании цитохромов печени нет необходимости.

Актуальным вопросом также является переход от терапии одним блокатором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов на другой препарат того же класса. Такая необходимость может возникать по различным причинам: неэффективность лечения, нежелательные лекарственные реакции, высокая стоимость конкретного препарата из группы антиагрегантов, отсутствие приверженности к терапии и появление противопоказаний [9]. В регистровых исследованиях реальной клинической практики и в работах, посвященных анализу фармакодинамических показателей, изучалась возможность перевода пациентов с одного блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов на другой представитель этого же класса, причем как в условиях остро возникшего коронарного события, так и при хронической ИБС [9]. Исходя из этих данных, в острой ситуации (по прошествии  $\leq 30$  дней от возникновения острого коронарного события) во избежание снижения антиагрегантного эффекта при смене препарата рекомендуется использование однократной нагрузочной дозы блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (600 мг клопидогрела, 60 мг прасугрела, 180 мг тикагрелора), на который переводится пациент. Нагрузочная доза должна назначаться через 24 ч после последнего приема исходного P2Y<sub>12</sub>-блокатора за исключением ситуации перехода с терапии клопидогрелом на лечение тикагрелором или прасугрелом. В последнем случае введение нагрузочной дозы последних происходит вне зависимости от времени последнего приема клопидогрела [9]. В ситуации смены антиагреганта в поздней фазе ишемического события (более 30 дней от его возникновения) или в условиях хронического состояния назначение нагрузочной дозы блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов не требуется, за исключением ситуации перехода с тикагрелора на клопидогрел или прасугрел. В этом варианте рекомендуется применение нагрузочных доз данных препаратов (600 мг и 60 мг соответственно) через 24 ч после последнего приема тикагрелора [9].

С клинической точки зрения наиболее важное значение имеет вариант перевода пациента с лечения тикагрелором или прасугрелом на применение клопидогрела. Это носит название деэскалации (деинтенсификации) антиагрегантной терапии [29, 30]. В первую очередь такая тактика связана с повышенным риском развития кровотечений на фоне использования тикагрелора и прасугрела в отличие от клопидогрела [7, 29, 30]. В настоящее время появляются данные, доказывающие не только факт снижения риска кровотечений на фоне перевода на клопидогрел, но и высокую эффективность этой тактики в отношении профилактики развития ишемических событий, не отличающуюся от таковой при использовании тикагрелора и прасугрела, что в конечном счете улучшает прогноз для пациента. Здесь следует привести результаты двух исследований: The testing responsiveness to platelet inhibition on chronic antiplatelet treatment for acute coronary syndromes (TROPICAL-ACS) [30] и Timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome (TOPIC) [31].

TROPICAL-ACS представляет собой международное Европейское многоцентровое рандомизированное открытое слепое исследование [30]. Целью работы являлось сравнение 2 стратегий терапии блокаторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов у больных с ОКС, перенесших успешное ЧКВ, которым планировалась терапия прасугрелом на протяжении 12 мес после вмешательства. Первая стратегия лечения заключается в рутинном применении прасугрела на протяжении 12 мес в дозе 10 мг или 5 мг, что определяется инструкцией по применению препарата и действующими локальными стандартами оказания медицинской помощи. Данные пациенты сформировали контрольную группу. Вторая стратегия подразумевает возможную деэскалацию терапии блокаторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, решение о реализации которой принималось на основании факта отсутствия повышенной реактивности тромбоцитов. Данные пациенты сформировали вторую группу (с возможной деэскалацией терапии). Под успешным ЧКВ понимается остаточный стеноз коронарной артерии  $< 20\%$  и кровоток в ней, соответствующий критериям TIMI 2 и выше. В исследование не включались больные младше 18 лет и старше 80 лет, имеющие в анамнезе инсульт, активное кровотечение из желудочно-кишечного тракта, получающие антикоагулянты, беременные женщины или планирующие беременность, перенесшие роды в предшествующие 90 дней, а также использующие медикаментозные контрацептивы. Всем участникам исследования после выписки из стационара назначался прасугрел: в первой группе — на 14 дней, во второй — на 7 дней. По прошествии 7 дней пациенты второй группы прекращали прием прасугрела и в течение следующей недели получали клопидогрел 75 мг/сут. По прошествии первых 2 нед лечения всем участникам проводили оценку функционального состояния тромбоцитов — агрегатометрию с использованием аденозиндифосфата. Результаты этого теста не оказывали никакого влияния на стратегию лечения в первой группе, и пациенты продолжали получать прасугрел на протяжении оставшихся 11,5 мес. Во второй же группе при отсутствии повышенной реактивности тромбоцитов (последняя определялась как уровень условных агрегационных единиц  $\geq 46$ ) больные продолжали принимать клопидогрел (алгоритм деэскалации) в течение следующих 11,5 мес, в случае ее наличия — переводились вновь на прасугрел до окончания исследования. Первичной конечной точкой являлась общая клиническая польза для больного, под которой подразумевалась частота ассоциированных ишемических событий (сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, инсульт) и кровотечений (степень 2 и выше по градации BARC — Bleeding Academic Research Consortium, академического исследовательского консорциума по кровотечениям). В качестве вторичных конечных точек рассматривались компоненты первичной точки, а также тромбоз стента, необходимость в экстренной реваскуляризации и смертность от любых причин. Влияние деэскалационной терапии на конечные точки оценивалось в сравнении с терапией прасугрелом по критерию «не хуже». Период наблюдения равнялся 12 мес. Очный контрольный визит совершался на 14 день от начала исследования, и были запланированы три заочных визита в виде телефонных звонков через 30 дней, 6 мес и 12 мес. В работу вошло 2610 пациентов, из которых 1306 были рандомизированы в контрольную группу, остальные —



в группу деэскалационной терапии. В данных группах инфаркт миокарда в анамнезе имели 12% и 11% больных, ИБС — 16% и 13%, сахарный диабет — 22% и 18%, ранее перенесли ЧКВ — 14% и 13%, исходно получали ацетилсалициловую кислоту — 26% и 23%, ингибиторы протонной помпы — по 13% больных соответственно. Средний возраст больных составлял 59 лет, 56% участников исследования имели инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. По данным агрегатометрии, в конце второй недели исследования повышенную реактивность тромбоцитов в группе деэскалации терапии имели 511 пациентов (39%). В результате исследования не было обнаружено различий ни по одной из конечных точек. Первичная конечная точка зафиксирована у 7% пациентов в группе деэскалационной терапии и у 9% лиц в контрольной группе ( $p$  для гипотезы «не хуже» = 0,0004; ОР 0,81; 95% ДИ 0,62—1,06;  $p$  для гипотезы «лучше» = 0,12). Несмотря на ранние сроки начала деэскалации, не было обнаружено и повышения риска наступления комбинированной конечной точки в виде сочетания сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда или инсульта — по 3% событий в каждой группе,  $p$  для гипотезы «не хуже» = 0,0115 (ОР 0,77; 95% ДИ 0,48—1,21). Не отмечено различий между группами и в риске развития тромбоза стента (ОР 0,67; 95% ДИ 0,11—4,03). В группе деэскалации кровотечения градации BARC 2 и выше возникли в 5% случаев, в контрольной группе — у 6% больных (ОР 0,82; 95% ДИ 0,59—1,13;  $p=0,23$ ). Авторы пришли к выводу, что стратегия раннего перевода пациентов с ОКС после ЧКВ под контролем функционального состояния тромбоцитов не хуже использования прасугрела с точки зрения пользы для пациентов и может являться рациональной альтернативой последнему подходу.

В исследовании TOPIC, в отличие от представленного выше TROPICAL-ACS, было продемонстрировано, что стратегия перехода с терапии тикагрелором или прасугрелом на прием клопидогрела не только «не хуже», но и имеет ряд преимуществ [31]. TOPIC являлось одноцентровым рандомизированным открытым контролируемым исследованием, проведенным во Франции в 2014—2016 гг. Его цель заключалась в сравнительном анализе эффектов от перевода больных с ОКС, перенесших ЧКВ, с ДАТ в виде сочетания ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором или прасугрелом на ДАТ в форме фиксированной комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Критериями включения служили наличие ОКС, требующего ЧКВ в течение 72 ч, назначение при выписке из стационара ацетилсалициловой кислоты в сочетании с тикагрелором или прасугрелом, отсутствие больших неблагоприятных событий на протяжении месяца после ЧКВ, возраст больных старше 18 лет. Из исследования исключались лица с внутрисердечными кровоизлияниями в анамнезе, большими ишемическими событиями (авторы не описывают, что понимается под ними) в течение 1 мес после ЧКВ, большими кровотечениями, согласно градациям BARC, на протяжении последних 12 мес, находящиеся на неопределенно долгой терапии антикоагулянтами, а также беременные. На протяжении первого месяца после ОКС и ЧКВ все больные получали ДАТ тикагрелором 90 мг дважды в сутки или прасугрелом 10 мг один раз в сутки. В дальнейшем они рандомизировались либо в группу со сменой (деэскалацией) ДАТ на ацетилсалициловую кислоту 75 мг + клопидогрел 75 мг, либо в группу ДАТ без изменений (т. е.

с продолжением назначенной исходно ДАТ с тикагрелором или прасугрелом). Всем больным также рекомендовался, но не был строго обязателен, прием ингибиторов протонной помпы для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений. Первичной составной конечной точкой служило сочетание сердечно-сосудистой смертности, процедур экстренной реваскуляризации, инсультов, кровотечений BARC  $\geq 2$  на протяжении одного года после исходного ОКС. Частота каждого события анализировалась по отдельности. В качестве дополнительной конечной точки служил также тромбоз стента. Кроме того, с помощью опросников оценивалась приверженность больных к назначенной терапии. Период наблюдения равнялся одному году. В исследование было включено 646 пациентов (по 323 человека в группе со сменой ДАТ и в группе без изменений), средний возраст составил  $60,0 \pm 10,2$  лет, 82% приходилось на лиц мужского пола, 40% имели инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, 60% — нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. ИБС в анамнезе обнаруживалась у 30% больных, сахарный диабет — у 27%, артериальная гипертензия — у 48% пациентов. Ингибиторы протонной помпы получали 99% пациентов. Исходно в составе ДАТ тикагрелор был назначен у 43% больных, прасугрел — в 57% случаев. Авторы обнаружили, что первичная конечная точка наступила у 13,4% пациентов в группе ДАТ с клопидогрелом и у 26,3% пациентов в группе неизменной ДАТ с применением тикагрелора или прасугрела (ОР 0,48; 95% ДИ 0,34—0,68;  $p < 0,01$ ). Между группами отсутствовали различия в частоте ишемических событий ( $p=0,36$ ). В группе деэскалации ДАТ с использованием клопидогрела наблюдался статистически значимо меньший риск развития кровотечений в целом (ОР 0,39; 95% ДИ 0,27—0,57,  $p < 0,01$ ), а также кровотечений BARC  $\geq 2$  (ОР 0,30; 95% ДИ 0,18—0,50,  $p < 0,01$ ). Таким образом, в исследовании TOPIC было доказано, что стратегия деэскалации ДАТ с заменой тикагрелора/прасугрела на клопидогрел имеет преимущества в снижении риска кровотечений при как минимум сопоставимом профиле эффективности.

Иным, не менее важным вопросом является рациональный подход к дифференцированному выбору антитромбоцитарных препаратов у пациентов старших возрастных групп. Это связано с рядом причин. Во-первых, в настоящее время наблюдается тенденция к общемировому старению населения, связанная с увеличением продолжительности жизни [32]. Во-вторых, по мере увеличения возраста растет и распространенность сопутствующих заболеваний, в том числе и ИБС [33]. В-третьих, у пожилых больных наблюдаются изменения активности ферментных систем (прежде всего цитохромов печени) и чаще встречается нарушение функции почек [33]. Эти особенности отражаются на профиле безопасности лекарственных препаратов в принципе и антиагрегантов, в частности, а также повышают риск нежелательных межлекарственных взаимодействий в связи с полипрагмазией.

Аспекты применения блокаторов  $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов у пожилых пациентов изучались в рандомизированном открытом исследовании Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: optimization of antiplatelet treatment in patients aged older than 70 years (POPular AGE) [34]. Целью исследования являлся анализ эффектов клопидогрела по сравнению с ти-

кагрелором и прасугрелом у пациентов в возрасте 70 лет и старше с ОКС без подъема сегмента ST. Основными критериями исключения являлись прием ДАТ, предшествующий исходной госпитализации, ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года, планируемое большое хирургическое вмешательство. В него вошло 1003 пациента, из них 501 человеку был назначен клопидогрел, остальным — тикагрелор или прасугрел. Средний возраст больных составил 77 лет, 37% — женщины, сахарный диабет имели 29% больных. Период наблюдения равнялся 12 мес. Согласно полученным результатам, в группе клопидогрела значимо реже встречались большие и малые кровотечения по критериям PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) в сравнении с группой тикагрелора/прасугрела (17,6% vs 23,1%,  $p=0,03$ ). Фатальные кровотечения на фоне терапии клопидогрелом не возникали в принципе (0%), при лечении тикагрелором/прасугрелом отмечались у 1% пациентов ( $p=0,03$ ). Конечная точка, представляющая собой общую клиническую пользу (сочетание смертности, инфарктов миокарда, инсультов, больших и малых кровотечений по критериям PLATO), зарегистрирована у 27,3% больных в группе клопидогрела и у 30,7% пациентов в группе тикагрелора/прасугрела ( $p$  для гипотезы «не хуже» = 0,06). Приверженность на фоне лечения клопидогрелом была выше по сравнению с использованием прасугрела/тикагрелора (76% и 51% соответственно). Авторы пришли к выводу, что применение клопидогрела у пациентов 70 лет и старше, перенесших ОКС без подъема ST, представляет собой оправданную и целесообразную тактику ведения больных.

Одной из важных стратегий реперфузионной терапии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST является фибринолиз. Он используется в отсутствие противопоказаний в первые 12 ч после дебюта ишемической симптоматики в ситуации, когда по тем или иным причинам выполнение ЧКВ не представляется возможным. Здесь следует отметить, что, согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST, при выполнении фибринолиза препаратом выбора среди P2Y<sub>12</sub>-блокаторов является клопидогрел. Это подтверждается высоким классом и уровнем рекомендаций (IA). Также эксперты рекомендуют именно его применение в составе ДАТ у данной категории пациентов (рекомендация IC класса).

Приблизительно 6—8% пациентов, перенесших ЧКВ, в силу различных причин (фибрилляция предсердий, механические протезы, венозные тромбозы, венозные тромбозы, венозные тромбозы) требуют назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) помимо ДАТ. Согласно Европейским рекомендациям по ДАТ, в такой ситуации препаратом выбора из группы P2Y<sub>12</sub>-блокаторов является клопидогрел [7]. В частности, его применение в сочетании с АСК рекомендуется перед процедурой стентирования у пациентов, принимающих ОАК (рекомендация IC класса), а также после нее до 12 мес в зависимости от соотношения рисков

ишемических событий и кровотечений (рекомендации IIa и IIb класса). Кроме того, эксперты делают особое указание на то, что у данной категории больных иные P2Y<sub>12</sub>-блокаторы (тикагрелор, прасугрел) как часть тройной антитромботической терапии применять не следует (рекомендация IIIc класса).

В настоящее время на российском рынке доступен клопидогрел под торговым названием «Плагрил» (Dr. Reddy's Laboratories Ltd) и его фиксированная комбинация с АСК — «Плагрил А» (Dr. Reddy's Laboratories Ltd). Уникальность препарата «Плагрил» заключается в том, что он получил одобрение FDA (Food and Drug Administration, Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и внесен в ее Orange Book, в группу терапевтической эквивалентности А, что указывает на высокое качество данного воспроизведенного лекарственного средства и его соответствие оригинальному препарату [35]. Высокое качество препарата «Плагрил» прежде всего обусловлено высокими требованиями, предъявляемыми к субстанции, из которой изготавливается препарат, и высоким качеством ее производства, соответствующим стандартам GMP (Good Manufacturing Practice). Что касается препарата «Плагрил А», то преимущества данной фиксированной комбинации заключаются в особой форме выпуска в виде капсул с модифицированным высвобождением, благодаря чему повышается удобство применения препарата, снижается риск потенциальных нежелательных лекарственных реакций и, что самое важное, повышается приверженность пациента к терапии, что в конечном итоге способствует снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [36].

Таким образом, исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что клопидогрел представляет собой P2Y<sub>12</sub>-блокатор, сочетающий в себе оптимальный профиль высокой эффективности и безопасности при необходимости проведения дезагрегантной терапии. Это подтверждается включением препарата в ведущие международные клинические рекомендации [1—3, 7, 8, 21]. Клопидогрел является антитромбоцитарным препаратом первого выбора при проведении двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также после выполнения тромболитика. Кроме того, клопидогрел имеет преимущества у пациентов с симптомной атеросклерозом сонных артерий и артерий нижних конечностей, перенесших стентирование. Наконец, в настоящее время появляется все больше доказательств благоприятных эффектов деэскалации антиагрегантной терапии у больных с ИБС и ЧКВ в анамнезе с заменой предшествующих схем на данный антитромбоцитарный препарат без потери эффективности, но с улучшением аспектов безопасности фармакотерапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M,

Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment eleva-

- tion: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
  3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
  4. Kandaswamy E., Zuo L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2). pii: E424. <https://doi.org/10.3390/ijms19020424>
  5. *Смертность от болезней сердца и сосудов достигла минимума с 2010 года*. Ссылка активна на 18.05.2020. *Smernost' ot boleznej serdtsa i sosudov dostigla minimuma s 2010 goda.* (In Russ.) Accessed May 18, 2020. <https://iz.ru/722507/elina-khetagurova/smernost-ot-boleznej-serdtsa-i-sosudov-dostigla-minimuma-c-2010-goda>
  6. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(1):30-47. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.156>
  7. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
  8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
  9. Koski R, Kennedy B. Comparative Review of Oral P2Y12 Inhibitors. *P T*. 2018;43(6):352-357.
  10. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Кравченко Е.В., Казюлин А.Н., Андреев Д.Н., Павлеева Е.Е. Взаимосвязь между сочетанным применением различных представителей класса ингибиторов протонной помпы с антиромбоцитарными препаратами и риском сердечно-сосудистых осложнений. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):118-126.
  11. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Кравченко Е.В., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):56-66.
  12. Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel — focus on cardiovascular risk. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):56-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.1.190194>
  13. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-1189. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050522>
  14. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; 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(19):2411-2420. <https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2411>
  15. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W; Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*. 2004;35(2):528-532. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000110221.54366.49>
  16. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermanson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>
  17. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989>
  18. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-1988. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.025>



19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
20. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
21. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. 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(3):267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
22. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(Suppl 7):vii54-vii58. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key109>
23. Saturni S, Bellini F, Braido F, Paggiaro P, Sanduzzi A, Scichilone N, Santus PA, Morandi L, Papi A. Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27(2):129-138. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.01.005>
24. Turgeon RD, Koshman SL, Youngson E, Har B, Wilton SB, James MT, Graham MM. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Intern Med.* 2020;180(3):420-428. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.6447>
25. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cintează M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Likhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1297-1309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205512>
26. Guan W, Lu H, Yang K. Choosing between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention: A systematic review and Meta-Analysis (2007-2017). *Medicine (Baltimore).* 2018;97(43):e12978. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012978>
27. Wang D, Yang XH, Zhang JD, Li RB, Jia M, Cui XR. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Nov 29;18(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0948-4>
28. Doll JA, Neely ML, Roe MT, Armstrong PW, White HD, Prabhakaran D, Winters KJ, Duvvuru S, Sundseth SS, Jakubowski JA, Gurbel PA, Bhatt DL, Ohman EM, Fox KA; TRILOGY ACS Investigators. Impact of CYP2C19 Metabolizer Status on Patients With ACS Treated With Prasugrel Versus Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):936-947. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.036>
29. Angiolillo DJ, Patti G, Chan KT, Han Y, Huang WC, Yakovlev A, Paek D, Del Aguila M, Girotra S, Sibbing D. De-escalation from ticagrelor to clopidogrel in acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01860-7>
30. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10104):1747-1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
31. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3070-3078. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>
32. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Черняева М.С. Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(5):774-784. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Chernyaeva MS. Arterial Hypertension in Older Adults in the Light of New European Guidelines 2018. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):774-784. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-774-784>
33. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5-66. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, Boldueva SA, Garganeeva NP, Doshchitsin VL, Karateev AE, Kotovskaya YV, Lila AM, Lukyanov MM, Morozova TE, Pereverzev AP, Petrova MM, Pozdnyakov YM, Syrov AV, Tarasov AV, Tkacheva ON, Shalnova SA. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
34. Bavry AA. *Randomized Comparison of Clopidogrel Versus Ticagrelor or Prasugrel in Patients of 70 years or Older With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome — POPular AGE.* Ссылка активна на 18.05.2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/08/30/09/59/popular-age>
35. *Orange Book Preface.* Ссылка активна на 18.05.20. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>
36. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf).* 2019;41(1):e84-e94. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy088>

Поступила 19.05.2020

Received 19.05.2020

Принята к печати 12.06.2020

Accepted 12.06.2020

Репринт подготовлен по заказу компании «Эбботт». Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, СМИ.

**ПЛАГРИЛ®**  
**ПЛАГРИЛ® А**

**ЭФФЕКТИВНО  
ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИШЕМИЧЕСКИЕ  
ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ НАИМЕНЬШЕМ РИСКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ<sup>1,2</sup>**



- ▶ Защита от атеротромбоза различной локализации<sup>2</sup>
- ▶ Рекомендован Orange Book FDA в группе А<sup>3</sup>
- ▶ Двойная антиагрегантная терапия в 1 капсуле с модифицированным высвобождением<sup>4</sup>
- ▶ Высокая приверженность к терапии<sup>5</sup>
- ▶ Высокое качество по доступной цене<sup>6,7</sup>



1. T. Cuisset et al. TOPIC. Eur Heart J. 2017 Nov 1; 38 (41): 3070–3078. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Плагрил® от 05.02.2018. 3. Комитет по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search\_products.cfm/ Дата обращения: 10.06.2020. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Плагрил® А от 05.02.2018 г. 5. Balgobin S., Kamalakkannan G., Patkar S., Messalli F. H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. American Journal of Medicine. 2007; 120 (9): 713-719. 6. Средние розничные цены согласно данным IMS Q1 2020 RJLR. 7. Заключение о соответствии производителя (иностранный производитель) лекарственных средств для медицинского применения Правил надлежащей производственной практики №GMP-0063718/IN, №GMP-0003316/IN.

**Плагрил®** Регистрационный номер: ЛСР-005821/09 Международное непатентованное наименование: клопидогрел. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. Показания для применения: Вторичная профилактика атеротромботических осложнений. У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней) ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзией болезнью периферических артерий. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом – без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). Предотвращение атеротромботических и тромботических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии). У пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). Клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Противопоказания: – повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; – тяжелая печеночная недостаточность; – острое кровотечение, например, кровотечение из желудочно-кишечного тракта или внутричерепное кровоизлияние; – редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; – беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»); – детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). С осторожностью: состояния, при которых возможна предрасположенность к кровоточивости. Способ применения и дозы: клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзией болезнью периферических артерий. Препарат следует принимать по 75 мг один раз в сутки. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). Лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом поддерживающей дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с АСК в дозах 75-325 мг в сутки). Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев, а максимальный благоприятный эффект наблюдается к третьему месяцу лечения. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). Клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с АСК в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, четырех недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и АСК при этом показании свыше 4-х недель не изучалась. Предотвращение атеротромботических и тромботических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). Клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать прием АСК (75-100 мг/сутки). Способ применения и дозы в особых группах пациентов см. в инструкции по медицинскому применению. Побочное действие: диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечения. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Одновременное с клопидогрелом применение лекарственных препаратов, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечения, следует проводить с осторожностью (с варфарином, с блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов, с ацетилсалициловой кислотой, с гепарином, с тромболитиками, в НПВП, с СИОЗС). Особые указания: При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в том числе и скрытого. Влияние на способность к управлению автомобилем или другими механизмами: Препарат Плагрил® не оказывает существенное влияние на способность, необходимые для управления автомобилем или занятия другими потенциально опасными видами деятельности. Условия отпуска: Отпускают по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 11.11.2019 г. на основании ИМП от 05.02.2018 г.

**Плагрил® А** Регистрационный номер: ЛП-003351. Международное непатентованное или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 75 мг+75 мг. Показания к применению: Комбинированный препарат Плагрил® А показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (см. раздел «Способ применения и дозы»). Предотвращение атеротромботических осложнений. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом – без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; – с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. Предотвращение атеротромботических и тромботических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии). У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения. Противопоказания: – повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата; – тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); – тяжелая почечная недостаточность (КМ менее 30 мл/мин) из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты; – острое кровотечение, например, кровотечение из желудочно-кишечного тракта или внутричерепное кровоизлияние; – бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); сочетание бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты; – мастоцитоз, при котором применение АСК может вызвать тяжелые реакции повышенной чувствительности, включая развитие шока, с гиперемией кожных покровов, снижением артериального давления, тахикардией и рвотой (из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты); – редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозо-галактозы из-за содержания в составе препарата лактозы; – беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); – детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены). С осторожностью: при однократном применении НПВП, в том числе и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе. Способ применения и дозы: Способ применения. Препарат Плагрил® А следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Дозы. Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Острый коронарный синдром (ОКС). Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов. Прием препарата Плагрил® А начинают после приема однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в дозах 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов, а именно клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки, и при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3 месяцу лечения. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев. У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST лечение следует продолжать не менее 4-х недель. Фибрилляция предсердий. Препарат Плагрил® А следует принимать один раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. Пациенты с тяжелой обструктивной болезнью легких составляющая 9.6% (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) и 6.3% (одна ацетилсалициловая кислота); желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечения. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Риск развития кровотечения при применении препарата Плагрил® А с тромболитическими средствами, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, гепарином, непрямыми антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными препаратами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Особые указания: В связи с риском развития кровотечения и нарушенной со стороны крови (см. раздел «Побочное действие») в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать общий клинический анализ крови, определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования. У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических или гематологических реакций на другие тиапидириды (такие как тиклопидин, празугрел), так как сообщалось о наличии перекрестных аллергических реакций между тиапидиридами. Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций: Передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечения. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Условия отпуска: По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 11.11.2019 г. на основании ИМП от 05.02.2018 г.