



Vebsayt: <https://involta.uz/>

## ОСОБЕННОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИБС ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ DES СТЕНТОВ

Д.м.н. доцент Муминов Шавкат Кадырович

Магистр Усмонов Дилшод Алишер огли

Ассистент Абдуразакова Зарифа Каюмовна

*Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент,  
Узбекистан*

## PECULIARITIES OF ANTIAGGREGANT THERAPY IN PATIENTS WITH IHD AFTER DES STENT IMPLANTATION.

*Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan*

The article touched upon issues related to dual antiplatelet therapy after DES stent implantation in patients with coronary artery disease.

**Key words:** coronary heart disease, dual antiplatelet therapy, percutaneous coronary intervention.

**Резюме**

## ОСОБЕННОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИБС ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ DES СТЕНТОВ

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан  
В статье были затронуты вопросы касаемые двойной антиагрегантной терапии после имплантации DES стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца.  
Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, двойная антиагрегантная терапия, чрескожное коронарное вмешательство.

Актуальность исследования. Лидирующей причиной смертности населения во всем мире является сердечно-сосудистая патология, несмотря на высокий уровень развития кардиологии за последнее время (S.G. Johnson et al. 2007).

Применение внутрикоронарных стентов позволяет улучшить результаты эндоваскулярных процедур (ЭВП), но не решает в целом проблему рестеноза, основной причиной которого является пролиферация гладкомышечных клеток. Создание стентов с различным лекарственным покрытием (СЛП) было логичным продолжением поиска эффективных путей для предупреждения рестеноза. В основном для покрытия стентов используют лекарственные средства, обладающие ингибирующим действием на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток.( З.А. Алигишиева, Д. Г. Иоселиани 2008)

После выполнения чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧВКА) у больных требуется применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ), включающей аспирин и производное тиенопиридина. Были получены доказательства более высокой эффективности такой тактики по сравнению с применением пероральных антикоагулянтов (ПАК) для профилактики тромбоза стента (Маклаков А.Е., Вишневский В.И. 2015).

Крупнейший метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration, объединивший результаты 145 клинических исследований, показал, что применение антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого риска уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений на 25%. Особенно значительные преимущества антитромбоцитарной терапии отмечаются у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), а также у тех, кому было проведено вмешательство на коронарных артериях, прежде всего с установкой

стента.

### **Цель исследования**

Провести сравнительную оценку эффективности различных видов антиагрегантной терапии на агрегационную активность тромбоцитов у пациентов с ИБС после имплантации DES стентов.

Двойная антитромбоцитарная терапия с использованием аспирина и ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub> является основой терапии пациентов с острым коронарным синдромом, которым планируется проведение чрескожной коронарной ангиопластики. Клопидогрел – наиболее широко применяемый ингибитор рецепторов P2Y<sub>12</sub>[3]. АСК и клопидогрел – целый ряд крупных рандомизированных исследований продемонстрировал, что применение такой комбинации более эффективно, чем монотерапия АСК, клопидогрелом или каким-либо другим антиагрегантом, уменьшает риск ишемических событий при сравнимой безопасности (CURE, COMMIT/CCS-2, CREDO, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28). Несмотря на клинические успехи применения двойной антиагрегантной терапии с использованием аспирина и клопидогрела, у значимого количества больных развиваются рецидивирующие сердечно-сосудистые осложнения. Следует отметить, что ответная реакция организма на клопидогрел, у различных пациентов, зависит от определенных факторов, таких как: генетический полиморфизм; прием препаратов, нарушающих преобразование клопидогрела в его активный метаболит. Вариабельность индуцированных клопидогрелом антитромбоцитарных эффектов доказывает его значимое клиническое влияние, включая повышение риска атеротромботических рецидивов (в том числе тромбоз стента). Внедрение новых ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> (в частности, прасугрела и тикагрелора), характеризующихся более мощным и единообразным ингибирующим эффектом в отношении тромбоцитов, позволяет врачам рассматривать эти альтернативные препараты в качестве альтернативы клопидогрелу. Таким образом, понимание стратегий и последствий перехода с

одного режима антитромбоцитарной терапии на другой – ключевой аспект клинической практики.

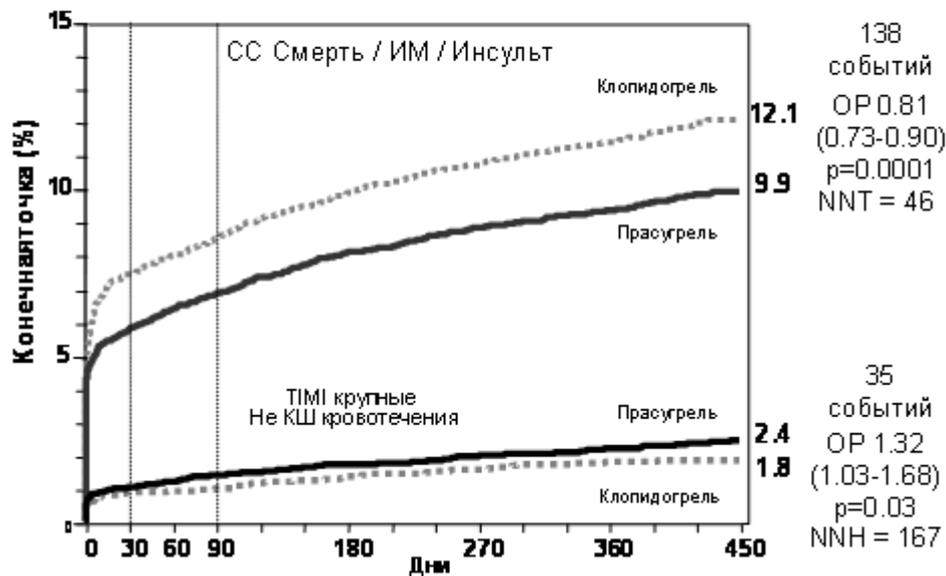
Прасугрел – это тиенопирин III поколения, который зарегистрирован как лекарственный препарат для профилактики тромботических сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС, которым планируется проведение ЧКВ [8]. Согласно результатам клинических исследований, у здоровых добровольцев и у пациентов со стабильной стенокардией прасугрел в сравнении с клопидогрелом обладает более быстрым действием, также при приеме прасугрела наблюдается более высокий и стойкий уровень ингибирования тромбоцитов, меньшая вариабельность между пациентами, у меньшего количества больных наблюдается неадекватный ответ [2]. В исследовании TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38, исследование по оценке улучшения клинических исходов путем оптимизации ингибирования тромбоцитов прасугрелом – тромболитический при инфаркте миокарда 38) были показаны улучшенные результаты эффективности прасугрела по сравнению с клопидогрелом в отношении снижения комплексной конечной точки, включавшей случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ без летального исхода или инсульт без летального исхода у пациентов с ОКС средней и высокой группы риска, которым планировалось проведение ЧКВ [1]. Похожие результаты были достигнуты и в других исследованиях (JUMBOTIMI 26, PRINCIPLE TIMI-44). Описанный положительный эффект в основном обусловлен снижением частоты развития ИМ. Прасугрел показал себя более эффективным в отношении снижения частоты тромбозов стентов, как в раннем периоде ( в первые 30 дней) так и в поздних этапах лечения ( до 15 мес) и положительный эффект регистрировался независимо от типа стентов. Кроме того, у пациентов на фоне терапии прасугрелом, которые выжили после первого события, отмечалось снижение риска рецидивирующей ишемии миокарда, в том числе

с летальным исходом, по сравнению с клопидогрелом [5]. Однако в данном исследовании при назначении прасугрела установлено увеличение риска «больших» кровотечений, включая кровотечения с летальным исходом, по сравнению с клопидогрелом. S. D. Wiviott и соавт. сравнивали фармакодинамические эффекты прасугрела (Нагрузочная доза 60 мг/Поддерживающая доза 10 мг с клопидогрелом в высокой нагрузочной дозой 600 мг/поддерживающей дозой 150 мг в отношении лабораторных показателей функций тромбоцитов у 201 пациента с ишемической болезнью сердца, которым планировалось проведение ЧКВ. Все участники были включены в рандомизированное двойное слепое перекрестное клиническое исследование II фазы [2]. Ингибирование тромбоцитов было более выражено при назначении прасугрела в сравнении с клопидогрелом на всех изучавшихся точках во время фаз нагрузочной и поддерживающей терапии. Первичная конечная точка эффективности (в фазу приема нагрузочной дозы), представлявшая собой ИАТ при стимуляции раствором АДФ в конечной концентрации 20 мкМ через 6 ч после приема НД, была значимо выше у пациентов, принимавших прасугрел в дозе 60 мг, по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел в дозе 600 мг (74,8 и 31,8% соответственно)

По результатам исследования TRITON-TIMI 38 первичная конечная точка эффективности имела место у 12.1% больных, получавших клопидогрел и у 9.9% больных, получавших прасугрел (отношение рисков прасугрела по отношению к клопидогрелю, 0.81; 95% доверительный интервал [ДИ], 0.73 до 0.90;  $P < 0.001$ ). В группе прасугреля было обнаружено достоверное уменьшение частот инфаркта миокарда (9.7% для клопидогреля против 7.4% для прасугреля;  $P < 0.001$ ), urgentных (неотложных) реваскуляризации целевого сосуда (3.7% против 2.5%;  $P < 0.001$ ), и тромбоза стентов (2.4% против 1.1%;  $P < 0.001$ ). Крупные (major) кровотечения наблюдались у 2.4% больных, получавших прасугрел, и у 1.8% больных, получавших клопидогрел (отношение рисков 1.32; 95% ДИ, 1.03 до 1.68;  $P = 0.03$ ). Кроме того, в группе

Прасугрель была более высокой частота угрожающих жизни кровотечений (1.4% против 0.9%;  $P=0.01$ ), включая не фатальные кровотечения (1.1% vs. 0.9%; отношение рисков, 1.25;  $P=0.23$ ) и кровотечения, закончившиеся смертью (фатальных) (0.4% vs. 0.1%;  $P=0.002$ ).

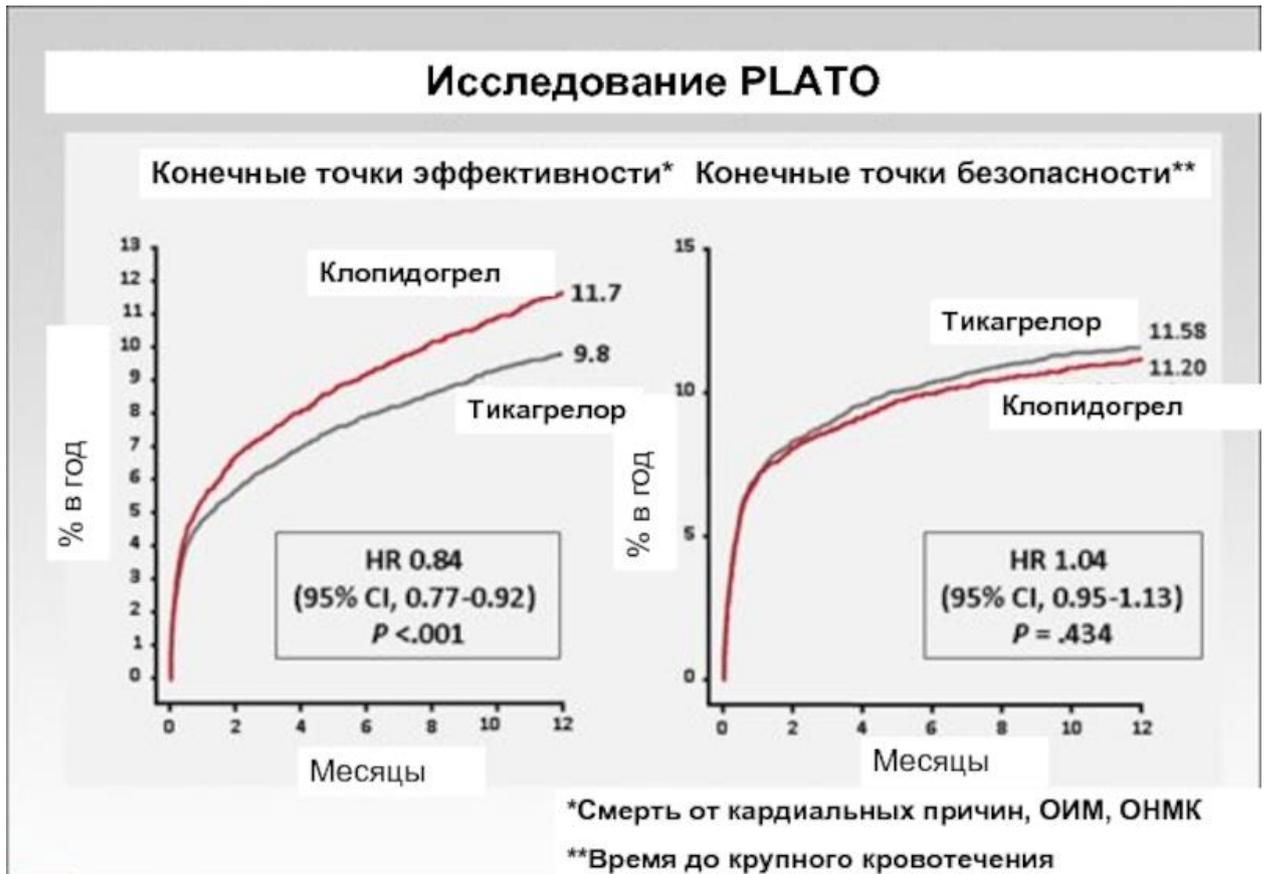
### TRITON. Основные конечные точки эффективности и безопасности



Тикагрелор (не относящийся к тиенопиридинам обратимый антагонист рецепторов P2Y<sub>12</sub> прямого действия для перорального приема) Исследование PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes, ингибирование тромбоцитов и исходы лечения пациентов) представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое, контролируемое с помощью двух плацебо исследование, в котором сравнивали тикагрелор (180 мг НД с последующим приемом ПД 90 мг 2 раза в сутки) с клопидогрелом (300–600 мг НД с последующим приемом ПД 75 мг/сут) в качестве средств профилактики сосудистых осложнений и летальных исходов у 18 624 пациентов со стабильной стенокардией, с подъемом или без подъема сегмента ST [6]. Первичная конечная точка представляла комплексную конечную точку, включавшую сосудистые осложнения, ИМ или инсульт. В целом, тикагрелор был более эффективен в отношении снижения событий первичной конечной точки по сравнению с клопидогрелом (9,8 и 11,7% соответственно; ;  $p < 0,001$ ).

Результаты исследования PLATO в целом были подтверждены у пациентов, которым планировалось проведение ЧКА [1]. Поскольку дизайн исследования PLATO обеспечивал возможность открытого применения клопидогрела до рандомизации, и 46% больных из группы тикагрелора получали клопидогрел в открытом режиме, исследование PLATO у этих больных практически представляло переход с клопидогрела на тикагрелор. Этим оно отличается от исследования TRITON, из которого исключали больных, получавших предварительную терапию клопидогрелом [2]. Переход с клопидогрела на тикагрелор в исследовании PLATO не привел к возникновению каких-либо проблем со стороны безопасности, при этом для результатов оценки безопасности исследования PLATO в целом не выявлено никаких значимых различий между тикагрелором и клопидогрелом по общей частоте «больших» кровотечений, согласно их определению в этом исследовании (11,6 и 11,2% соответственно;  $p=0,43$ ) и согласно критериям TIMI (7,9 и 7,7%;  $p=0,57$ ). Тем не менее терапия тикагрелором сопровождалась более высокой частотой не связанных с проведением АКШ «больших» кровотечений (4,5 и 3,8% соответственно;  $p=0,03$ ) и большим количеством случаев летальных внутричерепных кровотечений (0,1 и 0,01%;  $p=0,02$ ) по сравнению с клопидогрелом [7]. Антитромбоцитарную активность тикагрелора у ранее получавших клопидогрел пациентов, стратифицированных на 2 группы в зависимости от уровня ответа на клопидогрел, изучали в исследовании RESPOND (Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies, ответ на тикагрелор у пациентов с ответом на клопидогрел и без него и эффект перехода на другую терапию). В ходе 1-го периода данного перекрестного клинического исследования пациенты без ответа на клопидогрел (идентифицированные путем оценки LTA) и пациенты с ответом были рандомизированы для получения клопидогрела в дозе 600 мг (НД) с последующим приемом по 75 мг 1 раз в сутки и для терапии тикагрелором 180 мг (НД) с последующим приемом по 90 мг 2 раза в сутки в

течение 14 дней [7]. В ходе 2-го периода всех пациентов, которые не отвечали на проводимую терапию, переводили на другой препарат. Первичная конечная точка данного анализа представляла оценку доли пациентов без ответа на клопидогрел, у которых зафиксирован ответ на тикагрелор по результатам оценки агрегации тромбоцитов через 4 ч после приема препарата в равновесном состоянии. У всех пациентов, перешедших с клопидогрела на тикагрелор, агрегация тромбоцитов снизилась с 59 до 35% ( $p < 0,0001$ ). Согласно результатам проведенного исследования, терапия тикагрелором по сравнению с клопидогрелом связана с более выраженным ингибированием тромбоцитов у пациентов с ответом и без ответа на прием клопидогрела, при этом на антитромбоцитарные эффекты тикагрелора не влияет статус ответа больного на клопидогрел. Терапия тикагрелором, по-видимому, позволяет преодолеть отсутствие ответа на клопидогрел, обладает схожей эффективностью при назначении больным с ответом на лечение и без него [5]. В ходе терапии клопидогрелом не выявлено никаких событий, связанных с развитием кровотечения, в то время как на фоне терапии тикагрелором зафиксировано 1 «большое» и 3 «малых» кровотечения.



## Выводы

Двойная антиагрегантная терапия с назначением тиаенопиридина и аспирина является основой терапии пациентов с ИБС после имплантации DES стентов. Но так как терапия с включением клопидогрела характеризуется значительной вариабельностью ( на него влияют генетический полиморфизм CYP450 и препараты, ингибирующие преобразование клопидогрела в его активный метаболит), переход с клопидогрела на прасутрел или тикагрелор может быть эффективной и безопасной альтернативой для пациентов, у которых дальнейшая терапия с применением клопидогрела нецелесообразна.

## Список использованной литературы.

1. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S.A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C.M., Antman E.M.; TRITON-TIMI 38 Investigators. N Engl J Med 2007; 357: 2001-2015.

2. Hughes S. TRITON-TIMI 38: What role for prasugrel in ACSwww.theheart.org. November 5, 2007.
3. Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно-функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме А.Л. Аляви, Р.А. Рахимова, Б.А. Аляви. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;№5.
4. Некоторые аспекты эффективности и безопасности статинов и антиагрегантов при ишемической болезни сердца после интервенционного вмешательства. БА Аляви, АХ Абдуллаев, НР Раимкулова, ММ Каримов, ЖК Узоков, ША Исхаков.
5. Переход между режимами антитромбоцитарной терапии. Альтернативы клопидогрелу у пациентов с острым коронарным синдромом, которым планируется проведение чрескожной коронарной ангиопластики: Ш.Азмун, Д. Анджиолилло 2014.
6. Келли Р.П., Клоуз С.Л., Фарид Н.А., Винтерс К.Дж., Шен Л., Натанегара Ф. и др. 2012. Фармакокинетика и фармакодинамика поддерживающих доз прасугрела и клопидогреля у китайских носителей вариантов CYP2C19. Br J Clin Pharmacol. 73
7. Маури Л., Керейакес Д. Д., Йе Р. В. и др. 2014. Двенадцать или 30 месяцев двойной антитромбоцитарной терапии после стентов с лекарственным покрытием. N Engl J Med. 371
8. <http://www.escardio.org/guidelines>