



# Длительная комбинированная многокомпонентная антитромботическая терапия больных ишемической болезнью сердца: польза и риск

**Мазур Н.А.\***

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.  
125 993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1.

**Автор:**

**Мазур Николай Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой кардиологии

## Резюме

*Мета-анализ результатов, полученных в длительных, контролируемых исследованиях, показал, что терапия аспирином или клопидогрелом при сравнении с плацебо достоверно снижает риск возникновения общей летальности, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, а также сосудистой смерти на 25%. Терапия комбинацией аспирина и клопидогрела больных острым инфарктом миокарда не повлияла на общую летальность, и только частота комбинированной конечной точки (нефатальные случаи инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации сердца и кардиоваскулярной смерти) снизилась на 20% ( $p < 0,001$ ). Попытки в многочисленных исследованиях оценить возможность повышения эффективности длительной антитромботической терапии больных после перенесенного острого коронарного синдрома с помощью увеличения дозы дезагреганта или простого, бесконтрольного увеличения количества антитромботических препаратов — два дезагреганта в сочетании с одним из новых оральных антикоагулянтов, не продемонстрировали значимого улучшения результатов терапии, т.к. частота основной конечной точки — общей летальности, не изменялась. Некоторое уменьшение комбинированной конечной точки — вторичной точки по своему значению, сопровождалось значительным увеличением риска кровотечений, что, как известно, ассоциируется с увеличением риска летального исхода. Такие же данные были получены в исследовании PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) у больных документированной хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) (перенесших инфаркт миокарда). Полученные данные свидетельствуют, что бесконтрольное увеличение дозы препаратов и их комбинаций не влияет на общую летальность. Одним из новых направлений поиска решения проблемы повышения эффективности терапии без увеличения риска кровотечений может быть индивидуальный выбор препарата, основанный на оценке степени его влияния на агрегацию тромбоцитов. К настоящему времени во многих исследованиях было показано наличие взаимосвязи*

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. 8 495 4146 326. E-mail: mazur@land.ru

между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и летальностью больных ИБС. На основании этих данных были предложены целевые уровни снижения реактивности тромбоцитов на терапии аспирином, клопидогрелом, которые позволяют осуществлять выбор эффективного препарата для каждого больного. Возможность его осуществления представлена в данной публикации.

### Ключевые слова

Атеротромбоз, антитромботическая терапия, агрегация тромбоцитов, дезагреганты.

## Continuous combined multicomponent antithrombotic therapy of patients with coronary heart disease: the benefits and risks

Mazur N.A.

### Autor:

**Nikolai A. Mazur**, MD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Cardiology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health, Moscow, Russia.

### Resume

*Meta-analysis of the results obtained in the long-term controlled studies showed that treatment with aspirin or clopidogrel compared with placebo significantly reduced the risk of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, stroke, and vascular death by 25%. Combinatory therapy of aspirin and clopidogrel in patients with acute myocardial infarction did not affect overall mortality, and only the frequency of the combined endpoint (non-fatal myocardial infarction, stroke, revascularization of the heart and cardiovascular death) decreased by 20% ( $p < 0.001$ ). Attempts in numerous studies to evaluate the possibility of increasing the effectiveness of long-term antithrombotic therapy in patients after acute coronary syndrome by increasing the dose of antiplatelet or simply uncontrolled increase in the number of antithrombotic drugs — two antiagregants in conjunction with one of the new oral anticoagulants, showed no significant improvement in the results of treatment, because the frequency of the primary endpoint — total mortality did not change. Some reduction in the combined end point — the point of the secondary in importance, accompanied by a significant increase in the risk of bleeding, which is known to be associated with an increased risk of death. The same results were obtained in the study PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) documented in patients with chronic coronary heart disease (CHD) (myocardial infarction). The findings suggest that the uncontrolled increase in the dose of drugs, and combinations thereof has no effect on total mortality. To date, many studies have shown an association between high residual platelet reactivity and mortality of patients with IHD. On the basis of these data have been proposed targets reducing platelet reactivity while on therapy with aspirin, clopidogrel, which allow the selection of an effective drug for each patient. This article devoted to the study of this issue.*

### Key words

atherotrombosis, antithrombotic therapy, platelet aggregation, antiagregants

### Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца,

ОКС — острый коронарный синдром,

ОРТ — остаточная реактивность тромбоцитов.

В исследованиях по профилактике заболеланий атеротромботической этиологии, несмотря на увеличение в 1–2 раза желудочно-кишечных кровотечений, доказано наличие пользы от терапии аспирином, которая демонстрируется достоверным снижением общей смертности [1]. Последний

показатель позволяет адекватно оценивать эффективность лекарственной терапии или иного вмешательства. Все другие конечные точки имеют второстепенное для больного значение, особенно, так называемые, комбинированные конечные точки.

Кроме аспирина в малых дозах, до 100 мг/сут., для профилактики этих заболеваний применяется также другая группа дезагрегантов — ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелол, прасугрел). Результаты мета-анализа данных, полученных в длительных, контролируемых исследованиях, показали при сравнении с плацебо, что терапия аспирином или клопидогрелом снижает риск общей летальности, сосудистой смерти, а также риск возникновения нефатального инфаркта миокарда, инсульта на 25%. При раздельном анализе наибольшее уменьшение риска наблюдалось в отношении инфаркта миокарда — на 1/3, инсульта — на 1/4, а смерти — только на 1/6 [2]. Умеренное снижение риска развития заболеваний, обусловленных атеротромбозом, связывают, в частности, с наличием у многих больных высокой остаточной реактивности тромбоцитов на проводимой терапии дезагрегантом. С целью повышения ее эффективности были предприняты попытки использовать более высокие дозы аспирина и клопидогрела (до 1500 мг и 150 мг, соответственно). Полученные результаты показали, что при длительной терапии повышенные дозы дезагрегантов только увеличивают риск кровотечения. С целью повышения эффективности дезагрегантной терапии используется комбинация двух дезагрегантов, а также предприняты попытки присоединения к ним одного из новых оральных антикоагулянтов. Положительный результат первого исследования с использованием комбинации аспирина и клопидогрела у больных острым инфарктом миокарда был определен только с помощью оценки комбинированной конечной точки, включавшей нефатальные случаи инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации сердца и кардиоваскулярной смерти, частота которой оказалась на 20% меньше ( $p < 0,001$ ) [3]. В дальнейшем было выполнено много исследований, включавших больных с острым коронарным синдромом (ОКС), больных с имплантированными в коронарные артерии стентами, у которых проводили двойную или многокомпонентную антитромботическую терапию, результаты которой были оценены с помощью мета-анализа данных. В качестве основного критерия пользы независимые авторы использовали показатель общей смертности. Другие показатели — вторичные для больного комбинированные точки, на которых были основаны выводы авторов, проводивших исследования, были сопоставлены с риском тяжелых осложнений, в частности, с риском больших кро-

вотечений, потребовавших восполнения потерь крови, или обусловивших летальный исход, либо инвалидизацию больного. В одном из первых таких мета-анализов данных, полученных у > 35 тыс. больных [4], не было выявлено различий в показателе общей смертности ( $p = 0,6$ ) с группой больных, получавших один дезагрегант (аспирин или клопидогрел). Вместе с тем было отмечено значительное (в 1,5–3 раза) увеличение числа больших кровотечений ( $p < 0,001$ ) и небольшое (только на 9%) уменьшение количества больших кардиоваскулярных событий — инфаркта миокарда, инсульта. В другом мета-анализе результатов [5], полученных при лечении больных ОКС ( $n = 31\,286$ ) с помощью двойной дезагрегантной терапии в сочетании с одним из новых оральных антикоагулянтов (антагонисты Ха фактора, ингибитор рецепторов тромбина), также отсутствовало снижение общей летальности. Польза от умеренного снижения риска тромбоза стента не превышала риска больших кровотечений. Количество последних высоко достоверно выросло ( $p < 0,001$ ) в группе тройной антитромботической терапии по сравнению с контрольной группой. Результаты приведенного мета-анализа были подтверждены еще в одном мета-анализе [6], который включил данные, полученные у 25 643 больных с ОКС на трехкомпонентной антитромботической терапии — комбинация двух дезагрегантов и одного из антагонистов Ха фактора или ингибитора рецепторов тромбина, в сравнении с результатами терапии двумя дезагрегантами. Тройная антитромботическая терапия по сравнению со стандартной двойной дезагрегантной терапией не повлияла на общую летальность ( $p = 0,86$ ), хотя частота реинфаркта несколько снизилась ( $p = 0,02$ ). Но резко, в 3 раза, увеличилось число больших кровотечений, особенно внутримозговых ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствует, что вред от тройной антитромботической терапии превышает пользу.

Был проведен анализ данных, полученных у 30 866 больных с ОКС, у которых к двойной дезагрегантной терапии, только уже спустя 7–14 сут. от начала заболевания, присоединили один из новых оральных антикоагулянтов (апиксабан, ривароксабан, дирексабан, дабигатран). Такая терапия во всех исследованиях сопровождалась некоторым снижением частоты только комбинированной конечной точки, но достоверно (в > 2 раза) увеличила риск больших кровотечений [7].

Таким образом, предпринимавшиеся попытки повысить эффективность длительной антитромбо-

тической терапии у больных после перенесенного ОКС с помощью увеличения дозы дезагреганта или простого, бесконтрольного увеличения количества антитромботических препаратов не обеспечили значимого улучшения результатов терапии, и, в частности, частоты основной конечной точки — общей летальности. Некоторое уменьшение комбинированной конечной точки (вторичная точка по своему значению) сопровождалось значительным увеличением риска кровотечений. Следовательно, результаты мета-анализа данных, которые были выполнены независимыми специалистами, указывают на целесообразность поиска других путей повышения эффективности длительного лечения больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) с помощью антитромботических препаратов. Одним из возможных направлений поиска решения проблемы повышения эффективности терапии без увеличения риска кровотечений может быть индивидуальный выбор препарата, основанный на оценке степени его влияния на агрегацию тромбоцитов, в первую очередь среди больных ИБС, находящихся в стабильном состоянии, в т.ч. перенесших ОКС. К настоящему времени во многих исследованиях было показано наличие взаимосвязи между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) на проводившейся терапии и летальностью больных ИБС [8–10]. На основании этих данных были предложены целевые уровни снижения реактивности тромбоцитов на терапии аспирином, клопидогрелом [11]. Сравнительная оценка информативности методов определения агрегационной реактивности тромбоцитов [12] показала, что из 5 изученных методов только 3 метода — оптическая агрегометрия, VerifyNow, Platelet works, обеспечили возможность выделения больных с высоким риском возникновения конечных точек. При использовании оптической агрегометрии эффективным уровнем снижения реактивности тромбоцитов предложено считать <46 %, а при использовании метода VerifyNow — менее 208 ед. Агрегационная активность тромбоцитов на терапии выше приведенных показателей определяется как высокая ОРТ, которая свидетельствует о недостаточной эффективности используемого дезагреганта. Частота выявления высокой ОРТ при анализе данных, полученных во многих исследованиях, включивших под наблюдение > 12 тыс. больных, резко отличалась — от 6 % до 79 %.

Поэтому для оценки возможности индивидуального выбора препарата в настоящем исследо-

вании была оценена у одних и тех же больных на разных препаратах агрегационная реактивность тромбоцитов с помощью лазерной оптической агрегометрии и определения содержания тромбоксана  $V_2$  в моче [13]. Уменьшение содержания в моче метаболита тромбоксана  $A_2$  при определении дезагрегационной активности аспирина свидетельствует о торможении синтеза эндогенного индуктора агрегации тромбоцитов в крови больного, что дополнительно подтверждало результаты, полученные с помощью оптической агрегометрии. Для оценки воспроизводимости результатов, полученных с помощью обоих методов, больным в контрольном периоде, не изменяя проводившуюся терапию, дважды с интервалом в 1 нед. определяли агрегационную активность тромбоцитов. Различия в этих показателях оказались недостоверными, что позволило считать использовавшиеся методы пригодными для оценки результатов терапии при динамическом наблюдении за больными. Сравнительная оценка двух лекарственных форм аспирина (рассасываемого во рту и всасываемого в кишечнике) продемонстрировала большую эффективность препарата, рассасываемого во рту. Различие полученных данных, вероятно, объясняется меньшим влиянием на агрегацию тромбоцитов метаболитов аспирина, образующихся при первом прохождении крови через печень после его всасывания в кишечнике, что особенно отчетливо проявилось при определении концентрации тромбоксана  $V_2$  в моче. Сравнительная оценка дезагрегационной активности тромбоАСС и клопидогрела показала, что кишечнорастворимая форма аспирина в меньшей степени оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов. Целевой уровень ее снижения был достигнут во время приема тромбоАСС только у 28 % больных, в то время как на терапии клопидогрелом — у 63 %. Среднее значение ОРТ в данной группе больных было также достоверно меньше на терапии клопидогрелом (43 %) по сравнению с аспирином (56 %). Наличие высокой ОРТ на терапии аспирином свидетельствует о том, что у большинства больных (72 %) кишечнорастворимая его форма оказывается недостаточно эффективной. У многих из этих больных терапия клопидогрелом обеспечила снижение агрегационной реактивности тромбоцитов до целевого уровня. Среди всех больных только у 12 % на терапии аспирином или клопидогрелом не отмечено достижение целевого уровня ОРТ, т.е. имелась резистентность к действию изучавшихся дезагрегантов.

В марте 2015 г. были опубликованы результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin), в которое под наблюдение были взяты 21 162 больных спустя 1–3 года после перенесенного инфаркта миокарда, принимавших аспирин [14]. Все больные были разделены на 3 группы: в первой группе к терапии аспирином присоединили тикагрелол в дозе 90 мг 2 раза в сут., во второй — тикагрелол 60 мг также 2 раза, в третьей группе больные получали плацебо с аспирином. Медиана длительности наблюдения составила 33 мес. Результаты терапии: смертность от всех причин на терапии тикагрелолом не отличалась от смертности в группе на терапии плацебо (в сочетании с аспирином). В первой группе умерли 326 (5,15%) человек, во второй — 289 (4,69%) пациентов, в третьей — также 326 (15,16%), различия недостоверны ( $p=0,14$ ). Подобно исследованиям, включавшим больных с ОКС, в данном исследовании также отмечено уменьшение риска комбинированной конечной точки: кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда, инсульта. Отсутствие снижения общей летальности на терапии тикагрелолом, при уменьшении кардиоваскулярной, вероятно, обусловлено имевшимся достоверным (в >2 раз) увеличением на двойной дезагрегантной терапии количества больших кровотечений. Известно, что среди перенесших такое осложнение, летальность значительно увеличивается.

Таким образом, высокая ОРТ регистрируется у 72% и 37% больных хронической ИБС на монотерапии кишечнорастворимой формой аспирина или клопидогрелом, соответственно. Оральная форма обычного аспирина, учитывая не только его фармакоэкономическую оценку, выгодно отличается от кишечнорастворимой. Дезагрегационная активность клопидогрела значительно выше, чем у кишечнорастворимой формы аспирина. У больных, у которых монотерапия аспирином либо клопидогрелом не обеспечивает снижения ОРТ до целевого уровня, имелась резистентность к действию дезагрегантов. Поэтому у этих больных длительная антитромботическая терапия, вероятно, должна осуществляться с помощью новых оральных антикоагулянтов, в частности, с помощью ривароксабана. Эта рекомендация основана на данных, полученных в исследовании ATLAS-2 TIMI 51 (Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction) [15], в котором также срав-

нили эффективность и безопасность двойной и тройной антитромботической терапии больных с ОКС ( $n=15\,526$ ). К стандартной терапии аспирином и клопидогрелом добавляли 2,5 мг или 5 мг 2 раза в сут. ривароксабана или плацебо. Частота комбинированной конечной точки уменьшилась на тройной антитромботической терапии. Однако общая летальность снизилась за счет кардиоваскулярной только на терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг — 2,9% и 4,5%, соответственно ( $p=0,002$ ). Вместе с тем частота возникновения больших кровотечений возросла в > 3 раза, включая внутримозговые, особенно на дозе ривароксабана 5 мг ( $p < 0,001$ ). Уменьшение общей летальности в группе больных, находившихся на терапии ривароксабаном в малой дозе, может быть обоснованием для использования этой дозы препарата у больных с резистентностью к действию дезагрегантов, что, безусловно, требует подтверждения в дополнительных исследованиях.

Эффективность и безопасность длительной комбинированной, многокомпонентной антитромботической терапии для всех больных без осуществления текущего контроля не столь очевидна, т.к. у части больных она оказывается полезной, и примерно у такого же количества приносит вред.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;12;324 (7329): 71–86.
3. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST elevation. *NEJM* 2005; 352:1179–89.
4. Zhou Y-H, Wei X, Lu J, et al. Effects of combined aspirin and clopidogrel therapy on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *www.plosone.org*. 2012, 7,2, e31642.
5. Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Sep 24;1-911.
6. Obonska K, Navarese E P, Lansky A et al Low-dose of oral factor Xa inhibitors in patients with a recent acute coronary syndrome:

- A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* 2013; 229, 2, 482–90.
7. Oldgren J, Wallentin L, John H, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1670–80.
  8. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events – a meta-analysis. *Int J Cardiology* 2008; 128 (2): 166–71.
  9. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading and Long term Cardiovascular Events Among Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI. *JAMA* 2011; 306: 1215–23.
  10. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A Time-dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation* 2011;124:1132–7.
  11. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *JACC* 2010; 56: 919–33.
  12. Breet N J, van Werkum J W, Bouman H J, et al. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA* 2010;303 (8): 754–62.
  13. Mazur NA, Lomonosova AA, Zolozova EA, et al. Possibility correction of high residual platelets reactivity on the antiplatelet treatment. *Russian Cardiological Journal* 2012; 4 (96): 74–8. Russian (Мазур Н.А., Ломоносова А.А., Золозова Е.А. и др. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. *Российский кардиологический журнал* 2012; 4 (96): 74–8).
  14. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *PEGASUS-TIMI 54. N Engl J Med* 2015; 372:1791–800.
  15. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, et al Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial. *JACC* 2013 7;61 (18):1853–9.