



Medicine review

4

(55) 2019

Кардіологія

Заміна перорального інгібітора P2Y12-рецепторів протягом місяця після гострого коронарного синдрому: частота та клінічні результати (італійський реєстр SCOPE)

Активация тромбоцитів крові та запуск каскаду коагуляції відіграють ключову роль на початковому етапі та при подальшому розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС). Саме тому достатнє інгібування тромбоцитів та антикоагуляція є дуже важливими при ГКС, особливо у пацієнтів, які отримують лікування відповідно до стратегії перкутаного коронарного втручання (ПКВ) [1]. Сучасними посібниками з ведення пацієнтів із ГКС [1, 21-24] рекомендовано тривалий 12 місяців прийом подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ) у вигляді комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та сильних інгібіторів P2Y12-рецепторів тромбоцитів тикагрелору або прасугреля. За наявності у пацієнтів високого геморагічного ризику настанови допускають скорочення тривалості ПАТ до 6 місяців, але при цьому рекомендація щодо застосування сильного інгібітора інгібіторів P2Y12-рецепторів зберігається (рис. 1).

Доступність кількох пероральних інгібіторів P2Y12-рецепторів дає лікарям можливість вибору та заміни препаратів в умовах різних клінічних сценаріїв. Прийняттю рішення подібної заміни може сприяти безліч факторів, зокрема клінічна ситуація, супутня терапія, матеріальне становище та особливості пацієнта, соціальні проблеми, розвиток побічних ефектів, схильність до лікування та переваги пацієнта/лікаря [3]. Наразі наслідки такої заміни препаратів вивчені недостатньо: дослідження з цілеспрямованою оцінкою ефективності та безпеки антиагрегантної терапії після різних варіантів заміни інгібіторів P2Y12-рецепторів не проводилися, а наявні дані в основному екстрапольовані з завершених опорних досліджень антиагрегантів, а також з метааналізів або ретроспективних аналізів результатів зазначених досліджень [3].

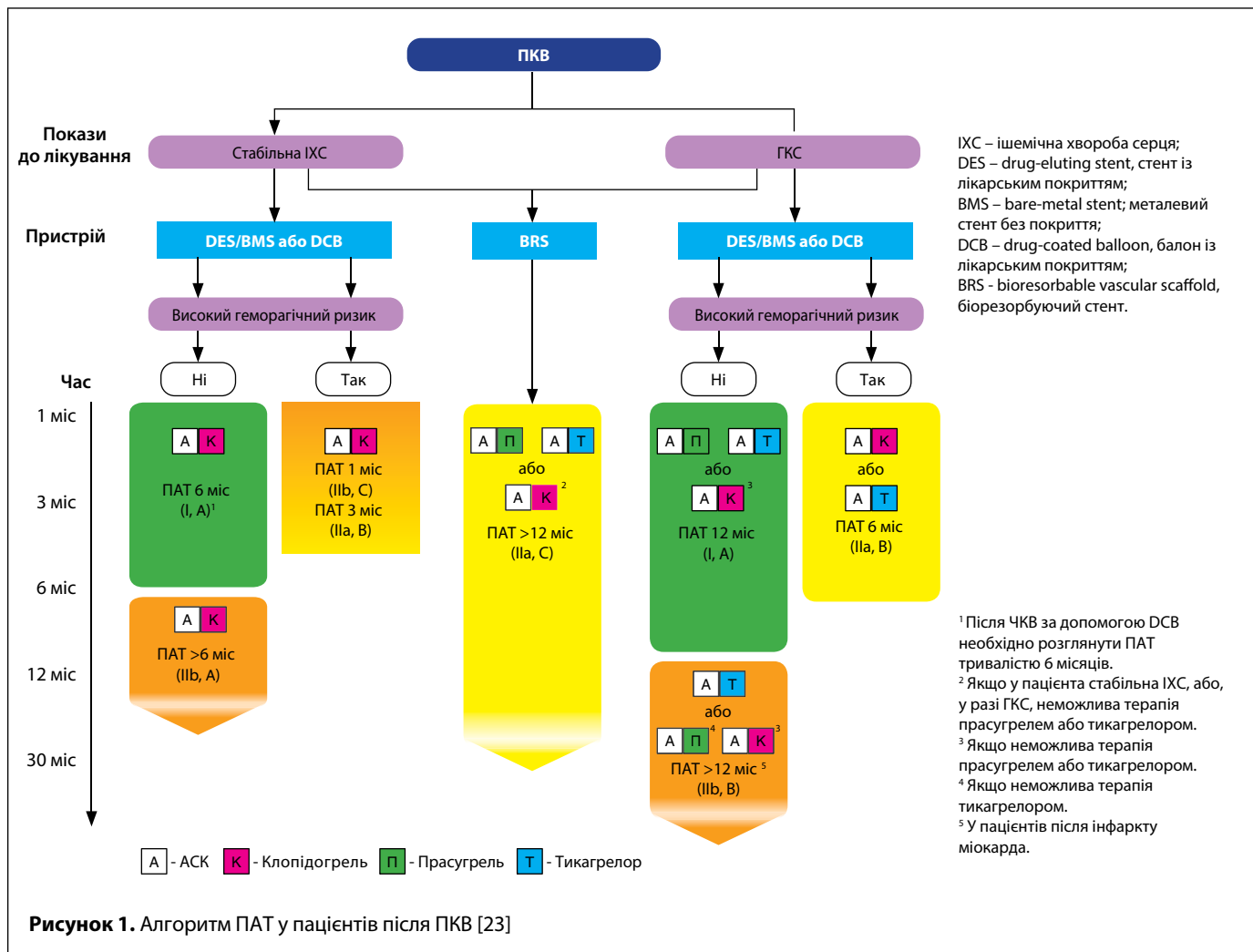
При цьому в рутинній клінічній практиці переведення пацієнта з одного антиагреганта на інший зустрічається, за даними різних авторів, у 5-60% випадків під час госпіталізації щодо індексної події для оптимізації інгібування тромбоцитів залежно від індивідуальних особливостей та клінічного профілю пацієнта, а також обраної фармакологічної та інтенсивної стратегії [4].

Така ситуація призвела до того, що експерти в США та Європі узгодили між собою основні принципи заміни інгібіторів P2Y12-рецепторів (рис. 2, рис. 3). Прасугрель і тикагрелор характеризуються більш вираженим антиагрегантним ефектом порівняно з клопідогрелем, тому

перехід із сильних інгібіторів P2Y12-рецепторів тикагрелору або прасугрелю на менш сильний клопідогрель визначають як деескалацію, і, навпаки, перехід із клопідогрелю на сильний антиагрегант (прасугрель або тикагрелор) як ескалацію ПАТ. Водночас заміна тикагрелора на прасугрель і навпаки у складі ПАТ визначається як перехід. Варто відзначити, що така термінологія (ескалація, деескалація та перехід) враховує виключно фармакодинамічні ефекти, пов'язані із заміною препаратів, без оцінки клінічних результатів (ефективності та безпеки) [3].

Європейські рекомендації щодо ПАТ 2017 р. зазначають, що перехід із клопідогрелю на тикагрелор єдиний варіант заміни одного інгібітору P2Y12-рецепторів на інший, вивчений у дослідженні з клінічними кінцевими точками, хоча це дослідження не було призначено саме для оцінки безпеки та ефективності такої заміни. У дослідженні PLATO майже 50% пацієнтів із групи тикагрелору до прийому в стаціонар прийняли навантажувальну дозу клопідогрелю (300–600 мг). Згідно з отриманими результатами, ефективність та безпека тикагрелору не залежала від попереднього прийому клопідогрелю. З іншого боку, у дослідженні TRITON-TIMI 38 прийом інгібітору P2Y12-рецепторів до госпіталізації був критерієм виключення пацієнта з дослідження. Будь-які інші переходи між інгібіторами P2Y12-рецепторів у рандомізованих дослідженнях із клінічними кінцевими точками були відсутні, тому така практика не рекомендується через відсутність даних щодо її безпеки/ефективності. Оскільки необхідність переходу з одного інгібітору P2Y12-рецепторів на інший може виникнути з клінічних причин (наприклад, побічні ефекти або непереносимість препарату), а дані реальної клінічної практики свідчать про те, що подібні переходи не рідкість, рада експертів Європейського товариства кардіологів (ESC) представила алгоритм заміни антиагрегантів, заснований на даних фармакодинамічних досліджень інгібіторів P2Y12-рецепторів [23].

У 2018 році Європейське товариство кардіологів випустило Рекомендації щодо реваскуляризації міокарда [1], в яких вперше з'явилася рекомендація класу Ib про можливість деескалації ПАТ у вигляді переходу пацієнта з сильного інгібітора P2Y12-рецепторів тикагрелору або прасугрелю на клопідогрель під контролем оцінки функції тромбоцитів, якщо пацієнт із ГКС не потребує сильного інгібування тромбоцитів



протягом 12 місяців. Ця рекомендація має рівень доказовості B, тому що в її основі лежать результати рандомізованого клінічного дослідження TROPICAL-ACS, в якому вивчалася безпека переведення пацієнтів із ГКС після первинного ЧКВ з прасугреля на клопідогрель за умови адекватного інгібування функції тромбоцитів на ПАТ із клопідогрелем (тобто за умови, що пацієнти добре реагують на клопідогрель). Результати дослідження TROPICAL-ACS показали безпеку такого підходу, але також продемонстрували високий рівень пацієнтів, які слабо реагували на клопідогрель у Європейській популяції. 39% [26].

З огляду на високий рівень потреби в інформації про клінічні наслідки заміни антиагрегантів після перенесеного ГКС/ПКВ у реальній лікарській практиці, група експертів Італійського товариства інвазивної кардіології (SICI-GISE) провела аналіз даних реєстру SCOPE (Switch Antiplatelet Agents during Percutaneous Coronary Intervention) для розрахунку фактичної частоти переходу пацієнтів із прийому одного перорального інгібітора P2Y12-рецепторів на інший та оцінки клінічної безпеки такого переходу протягом місяця після ГКС та ЧКВ [5].

Методологія дослідження та досліджувана вибірка пацієнтів

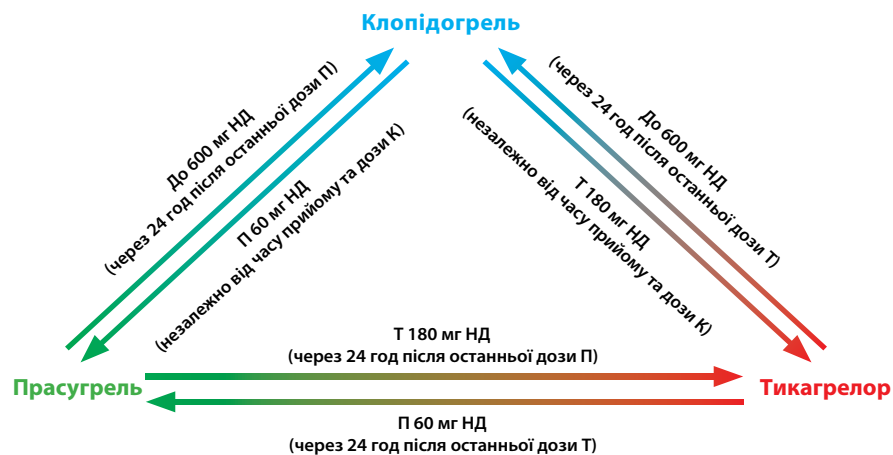
Реєстр SCOPE являє собою дані, зібрані в рамках багатоцентрового, спостережного, проспективного дослідження, спрямованого на оцінку частоти епізодів та короткострокових результатів заміни одного перорального інгібітора P2Y12-рецепторів на інший у пацієнтів із ГКС, які перенесли ПКВ. У дослідженні брали участь пацієнти віком ≥ 18 років, госпіталізовані з діагнозом ГКС (інфаркт міокарда [ІМ] із підйомом сегмента ST [ІМпST] або ГКС без підйому сегмента ST [ОКСбпST]) та ті, хто пройшов ефективне ПКВ.

У дослідженні не брали участь пацієнти із діагнозом ГКС, які проходили хірургічне або консервативне лікування під час індексної госпіталізації; пацієнти з ІМпST, які за останні 48 год пройшли тромболізис; пацієнти, які отримували тривалу терапію пероральним антикоагулянтом або будь-яким інгібітором P2Y12-рецепторів; пацієнти із протипоказаннями до пероральної антиагрегантної терапії. До реєстру SCOPE увійшли дані з італійських лікарень із середньою та високою інтенсивністю проведення процедур ПКВ, які приймають пацієнтів із ГКС. Термін збору даних становив 3 міс. [5].

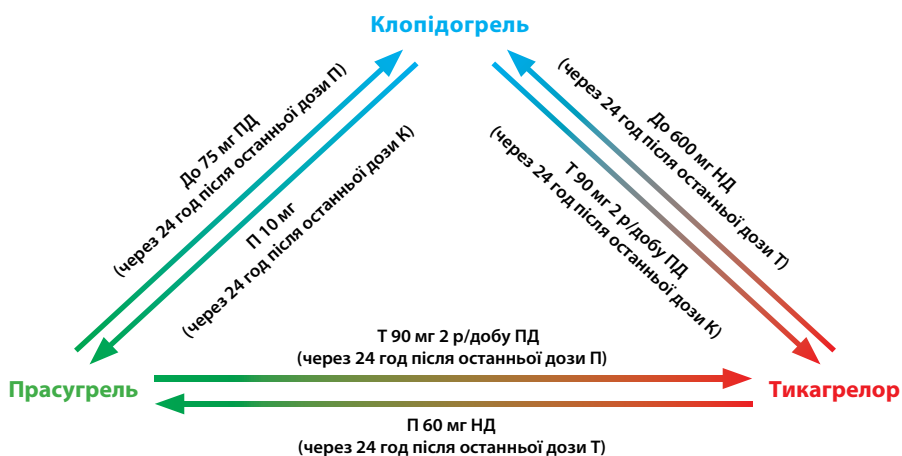
У ході дослідження збиралася інформація про вихідні характеристики пацієнтів (включаючи демографічні дані, фактори ризику, історію хвороби), про результати коронарної ангіографії та ПКВ (включаючи ангіографічні та процедурні особливості), про використання лікарських препаратів та зареєстровані серйозні клінічні явища. Особливу увагу приділяли даним про антиагреганти, які призначають при прийомі до відділення невідкладної допомоги, госпіталізації до кардіологічного відділення, під час виписки та під час періоду наступного спостереження, включаючи опис усіх випадків заміни препаратів. Варіанти заміни антиагрегантів включали ескалацію (перехід з прийому «старого» [клопідогрель або тиклопідин] на «новий» інгібітор P2Y12-рецепторів [прасугрель або тикагрелор]), деескалацію (перехід з «нових» на «старі» інгібітори P2Y12-рецепторів) та просту заміну (перехід із прасугрелю на тикагрелор чи навпаки).

Через місяць після виписки зі стаціонару проводився збір даних подальшого спостереження за допомогою телефонного дзвінка пацієнту або обстеження під час візиту до клініки з обов'язковою реєстрацією таких подій, як летальний кінець, ІМ, тромбоз стенту (ТС), інсульт/транзиторна ішемічна атака (ТІА), повторна ревааскуляризація та кровотечі

А. Заміна антиагрегантів у гострій/ранній фазі



Б. Заміна антиагрегантів у пізній/дуже пізній фазі



А. Заміна антиагрегантів у гострій/ранній фазі. У гострій/ранній фазі (≤ 30 днів від індексної події) заміна препарату в більшості випадків повинна проходити через навантажувальну дозу (НД), за винятком випадків, коли деескалація проводиться внаслідок геморагічних ускладнень або високого ризику їх розвитку, коли рекомендується призначити підтримуючу дозу (ПД) клопідогрелю (К). Доза наступного антиагреганта приймається через 24 години після прийому останньої дози попереднього антиагреганта, крім випадків ескалації з переходом на прасугрель (П) або тикагрелор (Т), коли НД можна приймати незалежно від часу прийому та дози попереднього клопідогрелю.

Б. Заміна антиагрегантів у пізній/дуже пізній фазі. У пізній/дуже пізній фазі (> 30 днів після індексної події) заміна повинна проходити через прийом ПД наступного антиагреганта через 24 години після прийому останньої дози попереднього антиагреганта, за винятком пацієнтів, які переходять з тикагрелору на прасугрель, для яких варто розглянути питання про призначення НД. Деескалація з тикагрелору на клопідогрель повинна проходити через прийом НД клопідогрелю через 24 години після прийому останньої дози тикагрелору (за винятком випадків, коли деескалація проводиться внаслідок геморагічних ускладнень або високого ризику їх розвитку, коли рекомендується призначити ПД клопідогрелю).

Рисунок 2. Рекомендації консенсусу щодо заміни пероральних інгібіторів P2Y12-рецепторів [3]

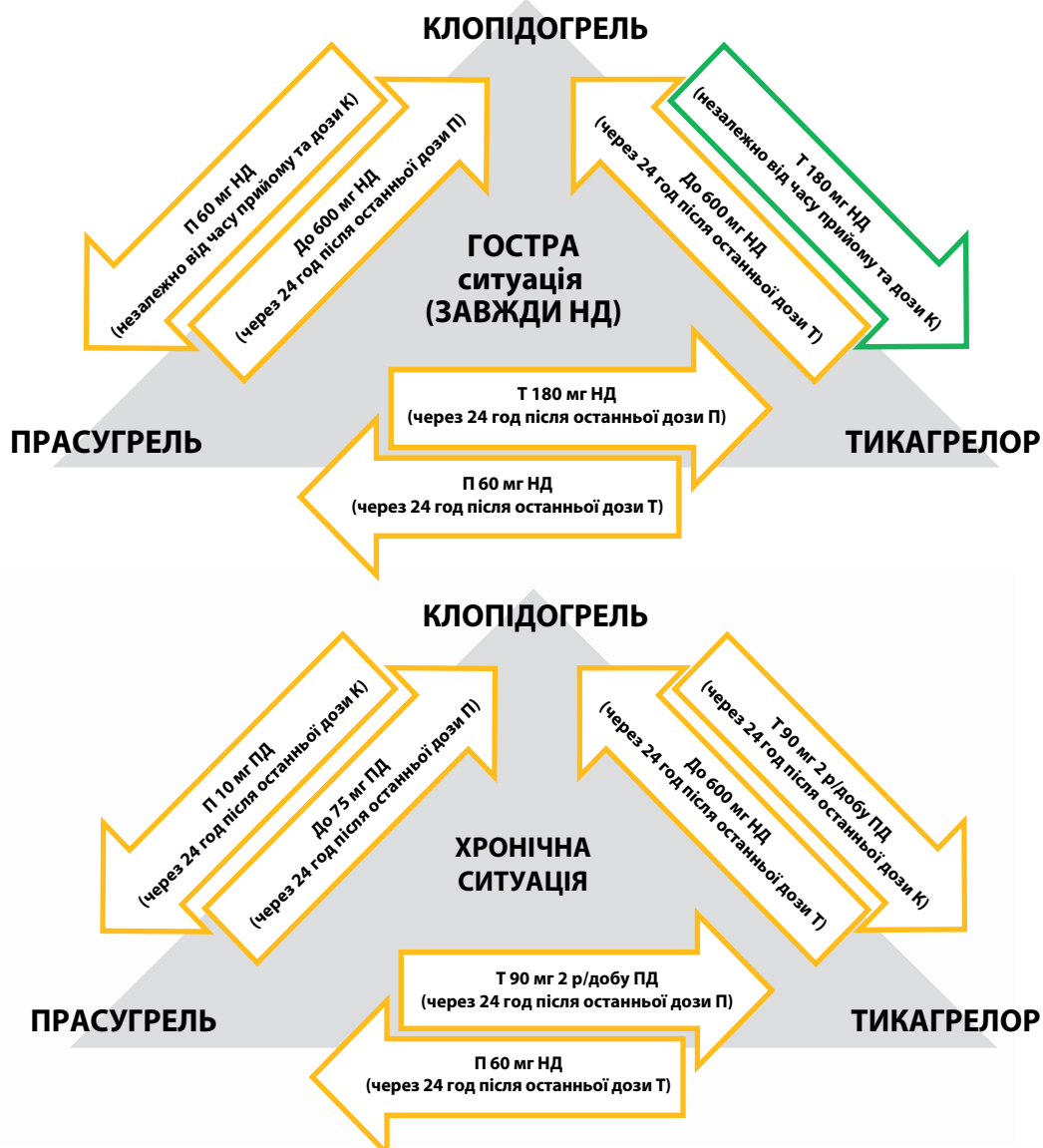
(з документальним підтвердженням цих явищ), а також випадків переведення пацієнта на прийом іншого перорального антиагреганта.

Незважаючи на відсутність формального розрахунку обсягу досліджуваної вибірки (у зв'язку з пошуковим та спостережливим характером дослідження), для отримання репрезентативної когорти пацієнтів до бази даних SCOPE передбачалося включити принаймні 1000 хворих із 40 великих центрів ПКВ (за три місяці).

Результати аналізу реєстру SCOPE

У дослідженні взяли участь 39 центрів ПКЗ із різних регіонів Італії; дані збиралися за період із лютого по квітень 2016 року. Протягом цього періоду було зареєстровано загалом 1363 пацієнти з ГКС, які раніше не приймали інгібітори P2Y12-рецептори та пройшли успішне ПКВ: 331 (24,3%) з початковим діагнозом ІМПІСТ і 1032 (75,7%) – з діагнозом ОКСбпСТ. Вихідні клінічні характеристики та інформація про проведені процедури/втручання представлені в **таблицях 1 та 2** [5]. Середній вік учасників склав 73 роки, 28% жінки, у 34% був цу-

кровий діабет, 34% мали ГКС в анамнезі та 3% отримували терапію із застосуванням діалізу. Коронарна ангіографія з використанням радіального доступу була виконана у 78% випадків, введення морфіну до або під час ПКВ було зафіксовано лише у 8% пацієнтів. Одно-, дво- та трисудинні варіанти ураження коронарного руслу були ідентифіковані у 38, 34 та 23% пацієнтів відповідно. Стенти з лікарським покриттям були імплантовані в 93,7% випадків, металеві стенти лише у 6,3% пацієнтів [5]. 67,4% пацієнтів (55,5 та 80,4% з ІМПІСТ та ОКСбпСТ відповідно) почали приймати інгібітор P2Y12-рецептора у комбінації з АСК кислотою до ПКВ; із них 39,6% отримували клопідогрель, 0,3% – тіклопідін, 11,7% прасугрель та 48,2% тикагрелор. Інтервал між госпіталізацією та проведенням ПКВ склав $1,1 \pm 0,3$ год для ІМПІСТ та $16,3 \pm 4,4$ год для ОКСбпСТ. У катетеризаційній лабораторії (КЛ) у 31 пацієнта (2,3%) «старий» пероральний інгібітор P2Y12-рецептора замінили на «новий» антиагрегант (ескалація терапії). Заміна препаратів за принципом деескалації чи простої заміни під час ПКВ не проводилася [5].



НД – навантажувальна доза; ПД – підтримуюча доза. Кодування кольорів відображає клас рекомендацій ESC (зелений – клас I; помаранчевий – клас IIb). Зелена стрілка, що відображає переведення пацієнта з клопідогрелю на тикагрелор, відповідає єдиному алгоритму переходу, який використовувався у рандомізованому клінічному дослідженні у пацієнтів із ГКС. Для інших варіантів заміни (помаранчеві стрілки) такі дані відсутні. Гостра ситуація – це заміна антиагреганта під час госпіталізації.

Рисунок 3. Алгоритм переходу між пероральними інгібіторами P2Y12-рецепторів у гострій та хронічній ситуації [23]

Станом на момент виписки зі стаціонару заміна антиагреганта була виконана у 46 (3,3%) пацієнтів: ескалація у 1% пацієнтів, деескалація у 1,8% пацієнтів та проста заміна у 0,5% пацієнтів. Інформація про частоту небажаних явищ під час стаціонарного лікування представлена у **таблиці 3** [5]. Сукупна частота подій MACE (великі небажані серцево-судинні та цереброваскулярні явища) та NACE (загальна сукупність небажаних серцево-судинних та цереброваскулярних явищ) склала 4,5% та 1,7% відповідно. На **малюнку 4** відображені показники частоти NACE, MACE та окремих небажаних явищ у пацієнтів, які отримували «старий» або «новий» інгібітор P2Y12-рецепторів протягом усього стаціонарного лікування, та пацієнтів, які перейшли на прийом іншого антиагрегантного препарату [5].

Період подальшого спостереження завершили 1284 (94,2%) пацієнта; середня тривалість періоду становила 42±11 днів після виписки з лікарні. У періоді наступного спостереження 66 (5,1%) пацієнтів змінили пероральний антиагрегант: частота ескалації терапії становила 0,6%, деескалації 1,5%, простої заміни 3%. Загальна частота заміни антиагрегантів за

період з моменту госпіталізації та до закінчення першого місяця спостереження становила 9,6% (у всіх випадках заміна проводилася без оцінки рівня інгібування функції тромбоцитів). Частота використання стандартної навантажувальної дози (НД) (180 мг тикагрелора, 60 мг прасугрелю і 300/600 мг клопідогрелю) під час заміни склала 92,4% при ескалації, 47,7% при деескалації та 41,3% при простій заміні антиагреганта [5].

Під час періоду подальшого спостереження основними причинами переходу пацієнтів із прийому тикагрелору на інший антиагрегант були задишка (75%) та незначна кровотеча (25%); єдиною причиною переходу з прийому прасугрелю на клопідогрель була велика кровотеча. Показники частоти заміни антиагрегантів (всі види заміни) в КЛІ, при виписці, під час наступного спостереження та за період дослідження представлені на **малюнку 5** [5]. За даними багатовимірному аналізу, предикторами ескалації антитромбоцитарної терапії були багатосудинне ураження коронарного русла (відношення ризиків 4,0; довірчий інтервал 1,1 12,1; $p=0,03$) і діагноз ІМпСТ (ВР 8,8; ДІ 1,2 30,2; $p = 0,04$). Незалежними предикторами деескалації були наявність онкологічного захворювання

Таблиця 1. Загальна вибірка (N=1363): вихідні показники пацієнтів [5]

Характеристика	n (%) або середнє ± СВ
Вік, років	73±5
Жіноча стать	382 (28,0)
Гіпертензія	993 (72,8)
Гіперліпидемія	713 (52,3)
Паління в анамнезі	356 (26,1)
Цукровий діабет	458 (33,6)
Інсульт/ТІА в анамнезі	114 (8,4)
Операція на каротидних судинах в анамнезі	114 (8,4)
БПА	203 (14,9)
Кровотеча в анамнезі	64 (4,7)
Порушення функції нирок	203 (14,9)
Діаліз	41 (3,0)
Онкологічний діагноз	38 (2,9)
Тяжка ХОЗЛ	64 (4,8)
ГКС в анамнезі	433 (31,8)
ПКВ в анамнезі	407 (29,9)
АКШ в анамнезі	68 (5,0)
ИМпСТ	331 (24,3)
III-IV клас СН по Killip	83 (6,1)
САД, мм рт. ст.	136±25
ЧСС, уд/хв	75±18
ФВ ЛШ, %	49±9
Фібриляція шлуночків	123 (12,3)
Гемоглобін, г/л	12±1
Рівень глюкози у крові, мг/дл	143±87
Кількість тромбоцитів, 109 /л	265±67

АКШ– аортокоронарне шунтування; ХПА– хвороба периферичних артерій; САД– систолічний артеріальний тиск; СВ– стандартне відхилення; СН– серцева недостатність; ФВ ЛШ– фракція викиду лівого шлуночка; ХОЗЛ– хронічна обструктивна хвороба легень; ЧСС– частота серцевих скорочень.

(BP 9,0; ДІ 5,6 17,2; $p=0,006$), анамнез інсульту/ТІА (BP 4,9; ДІ 1,3-12,7; $p=0,02$) та вік ≥ 75 років (OP 3,2; ДІ 1,1 10,8; $p = 0,03$) [5].

Показники частоти NACE та MACE у період від виписки з лікарні до кінця періоду наступного спостереження становили 3,6% та 0,9% відповідно, у той час як сукупні показники частоти NACE та MACE за весь період дослідження (від прийому в стаціонар до кінця періоду наступного спостереження) склали 5,6% та 1,6% відповідно. На **малюнку 6** представлені дані щодо відносної частоти MACE, NACE та окремих небажаних явищ у пацієнтів, які отримували «старий» або «новий» інгібітор P2Y12-рецепторів, та пацієнтів, які перейшли на прийом іншого антиагрегантного препарату протягом усього періоду дослідження [5].

Як видно на **малюнку 6**, події NACE відбулися у 10 (22,7%) пацієнтів із деескалацією терапії та у 2 (4,3%) пацієнтів із простою заміною антиагреганта (BP 5,44; 95% ДІ 1,1 18,2; $p=0,03$), тоді як серед пацієнтів з ескалацією терапії не було зареєстровано жодної події NACE (BP для порівняння ескалації з деескалацією 25,2; 95% ДІ 1,4 242,9; $p = 0,02$). За даними багатовимірної аналізу, основними предикторами розвитку подій NACE були деескалація пероральної антиагрегантної терапії (BP 5,3; ДІ 2,1 18,2; $p=0,04$) та використання стегового доступу під час ПКВ (BP 2,2; ДІ 1,1 4,6; $p = 0,04$) [5].

Обговорення результатів та висновки

Результати аналізу великого, сучасного, проспективного реєстру пацієнтів із ГКС, госпіталізованих протягом 3 місяців у 39 італійських центрах із можливістю проведення ПКВ, показали:

Таблиця 2. Загальна вибірка (N=1363): проведені втручання, призначені препарати [5]

Втручання	n (%) або середнє ± СВ
Зупинка серця	25 (1,8)
Введення морфіну	101 (7,4)
Інтубація	13 (0,9)
Судинний доступ	
Радіальний	993 (72,8)
Стегновий	370 (27,8)
Кількість стентів	
СЛП	1,6±1,0
МС	1,3±0,6
Поширеність коронарного захворювання	
Односудинне	522 (38,3)
Двосудинне	458 (33,6)
Трисудинне	314 (23,0)
Препарати	
Інгібітори ГП IIb/IIIa	250 (18,3)
Гепарини	
НФГ	1348 (98,9)
НМГ	623 (45,7)
Бівалірудин	124 (9,1)

ГП– глікопротеїнові рецептори; МС– металевий стент; НМГ– низькомолекулярні гепарини; НФГ– нефракціонований гепарин; СЛП– стент із лікарським покриттям; СВ– стандартне відхилення.

1) низьку частоту заміни антиагрегантів до та під час проведення ПКВ з невеликим збільшенням показника протягом першого місяця після ПКВ;

2) безпеку стратегії ескалації антиагрегантної терапії (заміни «старого» на «новий» інгібітор P2Y12-рецепторів) поряд із збільшенням частоти небажаних серцево-судинних подій при заміні антиагрегантів по типу деескалації [5].

Порівняно з попередніми реєстровими дослідженнями у реєстрі SCOPE зафіксовано меншу частоту ескалації антитромбоцитарної терапії на етапі стаціонарного лікування (5 35% vs 3,3%) [3, 4, 8 12], що пояснюється більш активним призначенням антиагрегантів нового покоління при госпіталізації відповідно до рекомендацій діючих практичних посібників та клінічних протоколів щодо ведення пацієнтів із ГКС [5].

Стратегія ескалації антитромбоцитарної терапії після ГКС та ПКВ підтримується результатами низки фармакодинамічних досліджень за участю здорових добровольців, пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хворих на ГКС, які показали, що переведення пацієнтів

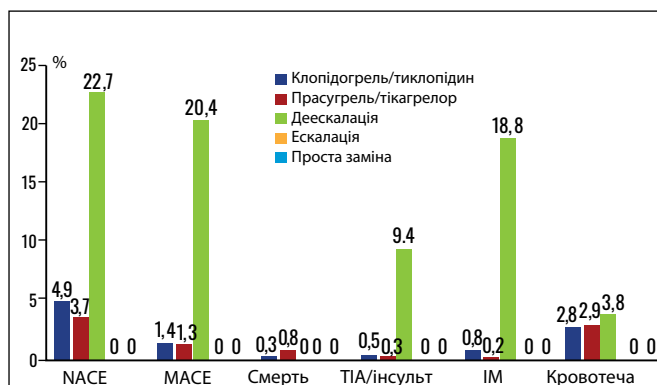


Рисунок 4. Відносна частота NACE, MACE та окремих небажаних явищ у пацієнтів, які отримували «старий» або «новий» інгібітор P2Y12-рецепторів без заміни препарату, та пацієнтів, які перейшли на прийом іншого антиагрегантного препарату під час стаціонарного лікування [5]

Таблиця 3. Клінічні явища, зареєстровані під час стаціонарного лікування та подальшого спостереження (n [%]) [5]

Стаціонарний етап лікування	N=1363
NACE	61 (4,5)
MACE	23 (1,7)
Смерть	8 (0,6)
Серцева смерть	7 (0,5)
ІМ	9 (0,7)
Інсульт/ТІА	7 (0,5)
Кровотеча	
BARC 1–2	26 (1,9)
BARC 3–5	12 (0,9)
Подальше спостереження	N=1284
NACE	46 (3,6)
MACE	11 (0,9)
Смерть	5 (0,4)
Серцева смерть	3 (0,2)
ТС	6 (0,5)
Визначена ТС	3 (0,2)
Кровотеча	
BARC 1–2	31 (2,4)
BARC 3–5	4 (0,3)

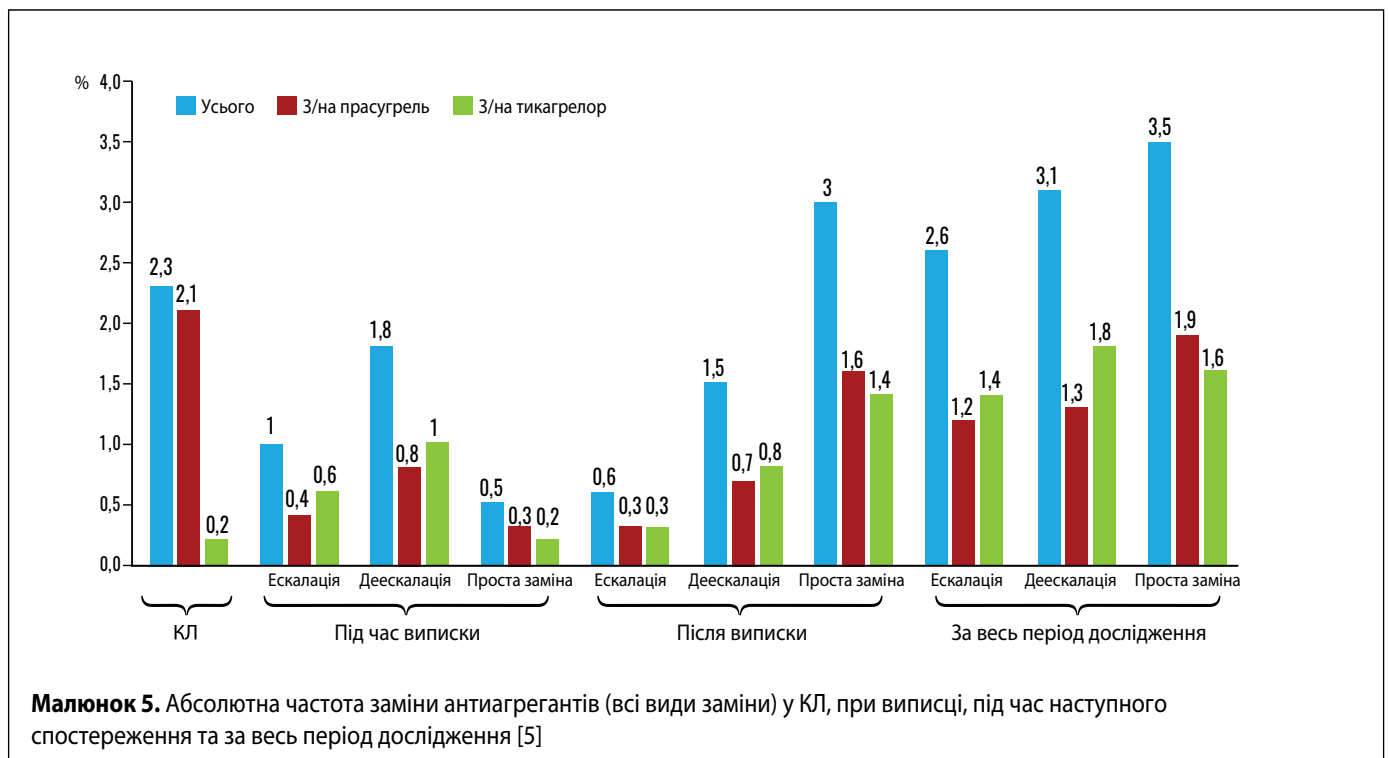
BARC – Академічний дослідний консорціум із кровотеч.

із клопідогрелю на тикагрелор/прасугрель забезпечує більш виражене придушення функції тромбоцитів навіть у порівнянні з прийомом більшої підтримуючої дози або високої НД клопідогрелю. Водночас заміна тикагрелора на прасугрель не супроводжувалася значною зміною (функції тромбоцитів [3, 13 16].

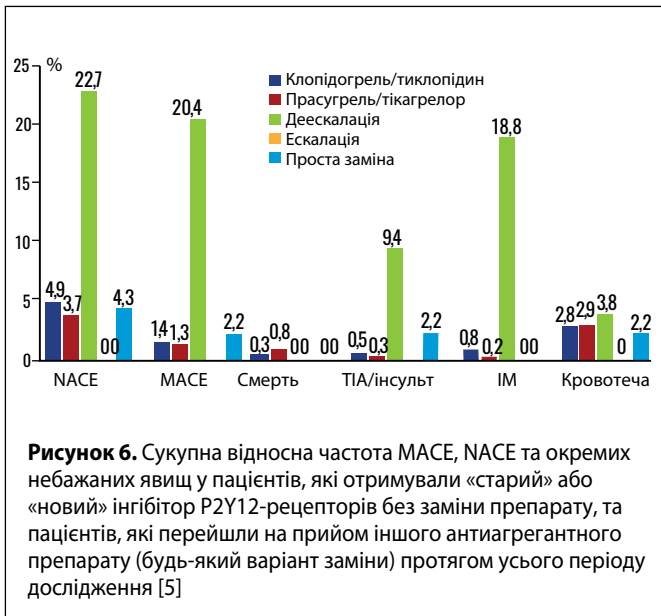
Загальне уявлення про клінічні наслідки: ескалації антиагрегантної терапії без спеціально розроблених досліджень дають результати деяких метааналізів [3, 4, 15, 16]. Зокрема, метааналіз даних 15 досліджень, які включали пацієнтів після ПКТВ, не виявив збільшення ризику кровотеч при переведенні пацієнтів із клопідогрелю на прасугрель порівняно

з пацієнтами, які отримували лише прасугрель (усі кровотечі ВР 1,07, 95% ДІ 0,69 1,66; $p = 0,77$; велика кровотеча ВР 0,69, 95% ДІ 0,32 1,49; $p = 0,34$) [17]. Частота кінцевих точок безпеки була також порівнянною між групою ескалації терапії та групою, яка отримувала тільки клопідогрель (усі кровотечі ВР 1,27, 95% ДІ 0,75 2,15; $p = 0,37$; велика кровотеча ВР 0,70, 95% ДІ 0,29 1,68; $p = 0,42$) [17]. Водночас інший великий метааналіз, що включив дані більше 16 тис. пацієнтів із ГКС, показав, що перехід із клопідогрелю на новий інгібітор P2Y12-рецепторів значно знижує частоту MACE (ВР 0,77, 95% ДІ 0,63- 0,96; $p = 0,02$), але за рахунок збільшення частоти кровотеч (ВР 1,55, ДІ 1,29-1,85; $p < 0,01$) [18]. Ці суперечливі результати можуть пояснюватися відмінностями у вибірках пацієнтів, дизайнах та визначеннях кровотеч, які використовують у включених дослідженнях. Регістрове дослідження SCOPE було першим дослідженням, призначеним для оцінки результатів заміни антиагрегантів у пацієнтів із ГКС та ПКТВ, що чітко показали безпеку заміни клопідогрелю на тикагрелор або прасугрель та переходу між новими інгібіторами P2Y12-рецепторів під час стаціонарного лікування та протягом місяця після виписки з лікарні з використанням стандартизованого визначення кровотечі за критеріями Академічного дослідного консорціуму з кровотеч (BARC) та незалежного експертного комітету з оцінки клінічних подій [6, 7].

До основних причин переходу пацієнтів із ГКС/ПКВ з прийому «нових» пероральних антиагрегантів на клопідогрель відносять розвиток побічних ефектів (переважно кровотеч), виникнення показань до призначення пероральних антикоагулянтів та необхідність знизити витрати на лікування. Оцінка фармакодинамічних наслідків переведення таких пацієнтів із прасугрелю на клопідогрель показала, що подібна зміна схеми лікування пов'язана зі значним збільшенням реактивності тромбоцитів; наразі така зміна терапевтичної схеми не підтримується доказовими даними, оскільки дизайн цього дослідження не дозволив оцінити клінічну ефективність та безпеку переходу з прасугрелю на клопідогрель [19, 20]. За даними дослідження RESPOND, перехід із тикагрелору на клопідогрель також призводить до збільшення реактивності тромбоцитів, навіть при використанні НД клопідогрелю 600 мг [13], особливо у пацієнтів із низькою чутливістю до клопідогрелю. Відповідно до цих спостережень у дослідженні SCOPE деескалація антиагрегантної терапії після застосування прасугрелю та тикагрелору була пов'язана з підвищенням ризику MACE (особливо рецидив ІМ) і була незалежним предиктором подій NACE [5].



Малюнок 5. Абсолютна частота заміни антиагрегантів (всі види заміни) у КЛ, при виписці, під час наступного спостереження та за весь період дослідження [5]



При інтерпретації результатів аналізу реєстру SCOPE необхідно враховувати низку обмежень, включаючи неможливість встановити причинно-наслідковий зв'язок для таких рідкісних явищ, як ТС у зв'язку із недостатньою потужністю дослідження; потенційний вплив невимірюваних спотворюючих факторів; короткий період наступного спостереження (1 міс. у зв'язку з найбільшою частотою заміни антиагрегантів [через розвиток кровотеч або задишку, зумовлену

тикагрелором] у перші тижні після ПКВ). Ці обмеження, зокрема, не дозволяють остаточно стверджувати, що стратегія деескалації (перехід із потужнішого інгібітора P2Y12-тромбоцитів на клопидогрель) дійсно є незалежним предиктором небажаних подій або маркером високого ризику – ці висновки мають бути підтвержені у подальших дослідженнях. І, нарешті, дослідження SCOPE проводилося в італійських центрах ПКВ із високим рівнем інтервенційної активності, що потребує обережності при екстраполяції одержаних результатів на інші країни та інші медичні центри [5].

Висновок

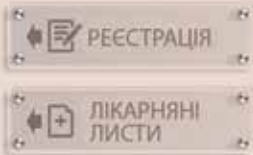
На питання, пов'язані з ефективністю та безпекою ПАТ при заміні інгібітору P2Y12-рецептора у пацієнтів з ГКС, досі не отримано остаточної відповіді. Актуальні на сьогодні рекомендації щодо такої заміни антиагрегантів засновані, в основному, на даних фармакодинамічних досліджень через відсутність достатньої клінічної доказової бази. Італійське реєстрове дослідження SCOPE надало нові клінічні дані про частоту та наслідки заміни пероральних інгібіторів P2Y12-рецепторів тромбоцитів у реальній клінічній практиці. У цьому реєстрі загальна частота всіх видів заміни препаратів протягом першого місяця після ГКС та ПКВ становила приблизно 10%. При цьому перехід із клопидогрелю на сильні інгібітори P2Y12-рецепторів тикагрелор і прасугрелю був безпечним у порівнянні зі зворотним переходом (із тикагрелору/ прасугрелю на клопидогрель – деескалація антиагрегантної терапії) на ранніх стадіях ГКС, оскільки останній (деескалація) був пов'язаний з підвищеним ризиком небажаних клінічних подій у короткостроковій перспективі.

Література

- 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2018) 00, 19–6.
- De Luca L., Bolognese L., Valgimigli M. et al. ANMCO/SICI-GISE paper on antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Suppl.* 2014; 16 (suppl_C): C2-C28.
- Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F. et al. International Expert: Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017; 136: 1955–1975.
- De Luca L., Capranzano P., Patti G., Parodi G. Switching of platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Review of the literature and practical considerations. *Am Heart J.* 2016; 176: 44–52.
- De Luca L., D'Ascenzo F., Musumeci G. et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention* 2017; 13: 459–466.
- Cutlip D., Windecker S., Mehran R. et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007; 115: 2344–51.
- Mehran R., Rao S., Bhatt D. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011; 123: 2736–47.
- De Luca L., Leonardi S., Cavallini C. et al. EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015; 4: 441–52.
- Alexopoulos D., Xanthopoulos I., Deftereos S. et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J.* 2014; 167: 68–76.
- Clemmensen P., Grieco N., Ince H. et al. MULTIPRAC study investigators. MULTI-national non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with Primary Angioplasty and Concomitant use of upstream anti-platelet therapy with prasugrel or clopidogrel—the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015; 4: 220–9.
- Bagai A., Peterson E., Honeycutt E. et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015; 4: 499–508.
- Bagai A., Wang Y., Wang T. et al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 585–93.

- Gurbel P., Bliden K., Butler K. et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation.* 2010; 121: 1188–99.
- Rollini F., Franchi F., Cho J. et al. A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2722–30.
- Loh J., Pendyala L., Kitabata H. et al. Safety of reloading prasugrel in addition to clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013; 111: 841–5.
- Almendo-Delia M., Blanco Ponce E., Gomez-Dominguez R. et al. Safety and efficacy of in-hospital clopidogrel-to-prasugrel switching in patients with acute coronary syndrome. An analysis from the 'real world'. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39: 499–507.
- Petti G., Ricottini E., De Luca L., Cavallari I. Safety and Efficacy of Switching From Clopidogrel to Prasugrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Study-level Meta-analysis From 15 Studies. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 67: 336–43.
- Chandrasekhar J., Hibbert N., Froeschl M. et al. CAPITAL investigators. The impact of switching P2Y12 receptor inhibitor therapy during index hospitalization: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72: 83–191.
- Kemeis M., Silvain J., Abtain J. et al. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 158–65.
- Angiolillo D., Rollini F. Switching from prasugrel to clopidogrel: navigating in unknown waters. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 166–8.
- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315.
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2017) 00, 1–66.
- 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2017) 0, 1–48.
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* (2019) 00, 1–71.
- Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drz.com.ua/>, останній візит 07.10.2019.
- Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C. et al. 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: 1747–57.

Автор огляду Микола Горін



для
ПАЦІЄНТІВ
з ГКС
ПЕРЕВАГА*
БРИЛІНТИ
НАД КЛОПІДОГРЕЛЕМ
МОЖЕ МАТИ
ЗНАЧЕННЯ



Розширює межі можливостей антитромбоцитарної терапії при ГКС

ГКС – гострий коронарний синдром.

* У дослідженні PLATO аналіз вторинної кінцевої точки продемонстрував, що Брилінта знижує відносний ризик серцево-судинної смерті на 21% (абсолютне зниження ризику на 1,1%) у порівнянні з клопідогрелом через 12 місяців терапії (p=0,001) (Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.)

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 60 мг. Фармакотерапевтична група: Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодомом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг двічі на добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 місяців за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг двічі на добу. Для пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій лікування можна починати без перерви – як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату (АДФ), яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки препарату Брилінта при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 години після застосування останньої дози іншого антитромбоцитарного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще пів склянки води та випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СН8 або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Реєстраційне посвідчення** № UA/12164/01/02. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України № 2174 від 07.10.2021, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 90 мг. Фармакотерапевтична група: Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодомом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг 2 р/добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 міс. за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг 2 р/добу. Лікування пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій можна починати без перерви як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату, яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки застосування тикагрелору при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 год після застосування останньої дози іншого антитромботичного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще пів склянки води та випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомляли у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 1 блистеру або 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Реєстраційне посвідчення** № UA/12164/01/01. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України № 2174 від 07.10.2021, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Ця інформація для лікарів. Призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, рекомендованих для медичних установ та спеціалістів охорони здоров'я. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

© AstraZeneca 2017-2021

За повною інформацією звертайтесь до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: +38 (044) 391 52 82.

