

Клопидогрель в клинической практике при реваскуляризации миокарда: от истоков к последним рекомендациям

Для корреспонденции: Игорь Олегович Гражданкин,
iggrazhdankin@gmail.com

Поступила в редакцию 21 сентября 2021 г.

Исправлена 16 октября 2021 г.

Принята к печати 18 октября 2021 г.

Цитировать:

Гражданкин И.О., Байструков В.И., Кретов Е.И., Чернявский А.М. Клопидогрель в клинической практике при реваскуляризации миокарда: от истоков к последним рекомендациям. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(1):32-43. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-1-32-43>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID ID

И.О. Гражданкин, <https://orcid.org/0000-0003-3857-7705>

В.И. Байструков, <https://orcid.org/0000-0003-2883-6574>

Е.И. Кретов, <https://orcid.org/0000-0002-7109-9074>

А.М. Чернявский, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© И.О. Гражданкин, В.И. Байструков, Е.И. Кретов,
А.М. Чернявский, 2022

Статья открытого доступа, распространяется
по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

**И.О. Гражданкин¹, В.И. Байструков¹,
Е.И. Кретов², А.М. Чернявский¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Центральная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

Ишемическая болезнь сердца — одна из главных причин смертности и инвалидизации населения. Важнейший компонент комплексной терапии атеросклероза — реваскуляризация миокарда. Клопидогрель благодаря приемлемым для клинической практики свойствам долгое время используют в антитромбоцитарной терапии. Наибольшая доказательная база среди всех ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов позволяет применять его как в рядовых, так и в сложных клинических ситуациях. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата влияют на его использование. Современные рекомендации определяют место и роль клопидогреля в лечении больных до и после реваскуляризации. В статье рассмотрены различные аспекты антиагрегантной терапии с учетом рисков пациента на основании европейских рекомендаций по лечению больных острым и хроническим коронарным синдромом.

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия; деэскалационный подход; клопидогрель; острый коронарный синдром; реваскуляризация миокарда; риск кровотечения

Актуальность

Острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST и без него — частая и потенциально смертельная форма проявления коронарной болезни как в ее дебюте, так и при обострении. Разрыв атеросклеротической бляшки приводит к активации, агрегации тромбоцитов с формированием тромба, который ограничивает или прекращает кровоток в коронарной артерии. Предотвращение ак-

тивации и агрегации тромбоцитов — цель первичной и вторичной профилактики ОКС у пациентов с коронарной болезнью сердца.

Двойная антитромботическая терапия, включающая комбинацию аспирина и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (и-P2Y₁₂), является стандартом терапии вне зависимости от выбранной стратегии: медикаментозной или инвазивной. Последняя подразумевает коронарографию

с последующей реваскуляризацией (чаще всего в виде стентирования пораженной артерии) и предъявляет дополнительные требования к интенсивности и объему снижения агрегации тромбоцитов в периоперационный период. Тем не менее баланс между профилактикой и лечением тромботических состояний и риском геморрагических осложнений требует взвешенного выбора антитромботических препаратов. Технологическое развитие новых поколений стентов: полимерные покрытия, особенности конструкции, улучшающие физиологические свойства, — способствует уменьшению интенсификации терапии за счет сокращения срока приема антитромботических препаратов и степени выраженности подавления агрегационной активности тромбоцитов.

Цель обзора — оценить роль клопидогреля в клинической практике с учетом последних рекомендаций и исследований у пациентов с обострением ишемической болезни сердца.

Анализировали публикации за пятилетний период, посвященные применению, эффективности и безопасности двойной антитромботической терапии у больных острым коронарным синдромом.

Метаболизм клопидогреля

Клопидогрель — оральная необратимый тиенопиридиновый блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Является пролекарством, метаболизируется через систему цитохромов P450 печени. Значимо большая часть (около 85 %) абсорбируемого клопидогреля в плазме крови под воздействием карбоксилэстеразы подвергается гидролизу до образования неактивного метаболита (SR 26334). Оставшийся клопидогрель первично метаболизируется в 2-оксо-клопидогрель, являющийся промежуточным метаболитом. Далее 2-оксо-клопидогрель метаболизируется путем раскрытия тиофенового кольца с образованием тиолового метаболита. Цис-тиольный метаболит, активный метаболит (R 130964), необратимо ингибирует рецепторы P2Y₁₂: образует ковалентную связь сульфгидрильной группы на протяжении всей жизни тромбоцита (около 7 дней) [1; 2]. Таким образом, происходит ингибирование взаимодействия гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов и фибриногена на поверхности тромбоцита, а также значимое снижение аденозиндифосфат-зависимой агрегации тромбоцитов.

В метаболическом каскаде клопидогреля участвуют различные ферменты системы цитохрома печени: CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5, CYP1A2 и CYP2C19. Из них CYP2C19 и CYP2B6 участвуют в двух этапах

формирования активного метаболита клопидогреля. Фермент CYP2C19 также активен в метаболизме других препаратов: антидепрессантов, бензодиазепинов, некоторых ингибиторов протонной помпы и других. Семейство изоферментов CYP450 характеризуется генетическим полиморфизмом. В частности, ген CYP2C19 имеет более 25 аллельных вариантов [3].

В исследованиях *ex vivo* по изучению агрегации тромбоцитов антиагрегантный эффект клопидогреля различался между генотипическими вариантами CYP2C19. Так называемый дикий тип гена, аллель CYP2C19*1, имел нормальную ферментативную активность CYP2C19, тогда как аллельные варианты *2 и *3–*8 — сниженную. Частота встречаемости аллелей варьировала у представителей европеоидной, монголоидной и негроидной рас: от 15–30 % для CYP2C19*2 до 1–9 % для CYP2C19*3.

Аллели CYP2C19 наследуются как аутосомно-доминантный признак и фенотипически проявляются различной скоростью метаболизма. Выделяют несколько типов метаболитов: ультрабыстрые (*1/*17, *17/*17), экстенсивные (*1/*1), промежуточные (*1/*2, *1/*3) и медленные (*2/*2, *2/*3, *3/*3) [4; 5]. Частота промежуточных и медленных метаболитов составляет 18–45 и 2–15 % соответственно с минимальными и средними значениями диапазона среди европеоидной и негроидной рас и максимальными у представителей монголоидной расы.

Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 часто называются аллелями сниженной функции или активности фермента цитохрома P450 и в литературе обозначают аббревиатурой LOF (англ. loss of function, потеря функции). Гомозиготный вариант, аллель CYP2C19*17, связан с повышенной активностью фермента CYP450 и ростом риска кровотечений [6–8], имеет аббревиатуру GOF (англ. gain of function, усиление функции). Указанный аллельный вариант ассоциирован с этнической принадлежностью. В 2017 г. метаанализ не показал влияния аллельного варианта *17 на риск кровотечений среди пациентов европеоидной расы [9].

Клиническую значимость наличия полиморфизма генов подтвердили в нескольких крупных работах [10–13]. Так, в исследовании L.H. Cavallari и соавт. в группе пациентов — носителей LOF-аллелей риск повторного ишемического события в виде комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) или тромбоза стента увеличился в 2,87 раза по сравнению с группой носителей нормальных аллелей [14]. M.V. Holmes

и соавт. в метаанализе 32 исследований, включавшем 42 016 пациентов с 3 545 зарегистрированными сердечно-сосудистыми событиями, 579 диагностированными тромбозами стентов и 1 413 случившимися кровотечениями, не выявили взаимосвязи между генетическим полиморфизмом *CYP2C19* и сердечно-сосудистыми событиями и кровотечениями на фоне терапии клопидогрелем [15].

На основании приведенных выше анализов сформировались два подхода к терапии клопидогрелем: избирательный (в зависимости от генетической предрасположенности) и либеральный (без учета особенностей генетики). В обоих случаях возможно определить остаточную активность тромбоцитов на фоне начатой терапии клопидогрелем. Но такой подход дорог и пока не вошел (и вряд ли войдет) в широкую клиническую практику в России и мире. Более того, при высокой остаточной активности тромбоцитов на терапии клопидогрелем необходимо переходить на более сильный антиагрегантный препарат (тикагрелор, прасугрель).

Однако в недавно проведенном исследовании POPular Genetics тактика терапии антиагрегантом изначально была основана на генетическом тестировании больных ОКС с подъемом сегмента ST [16; 17], и терапия клопидогрелем была не хуже терапии тикагрелором или прасугрелем в профилактике ишемических событий (5,1 против 5,9 % соответственно) и статистически меньшем количестве геморрагических событий (9,8 против 12,5 % соответственно, $p = 0,04$).

Определение генетических особенностей каждого пациента позволяет персонализированно подбирать терапию больным ОКС в ежедневной клинической практике и предлагать им наиболее безопасный и эффективный вариант.

Клопидогрель при остром коронарном синдроме с подъемом ST и без него при чрескожном коронарном вмешательстве со стентированием

Оптимальной тактикой лечения больных ОКС с подъемом сегмента ST признают реваскуляризацию миокарда в максимально раннее от начала симптомов и постановки диагноза время. При ОКС без подъема сегмента ST инвазивную стратегию выбирают при высоком риске ишемических осложнений и наличии гемодинамически значимых стенозов по данным коронарографии. Если нет показаний для аортокоронарного шунтирования, реваскуляризацию можно осуществлять чрескожным коронарным

вмешательством со стентированием пораженных артерий. При таком лечении помимо антикоагулянтов и аспирина назначают и-P2Y12. Терапию клопидогрелем, если прасугрель и тикагрелор недоступны или противопоказаны, нужно начать в нагрузочной дозе 300–600 мг и продолжить до 12 мес. при отсутствии высокого риска кровотечений [18].

Нагрузку и-P2Y12 при ОКС с подъемом ST следует начать как можно раньше до чрескожного коронарного вмешательства, хотя очевидных преимуществ такая стратегия не показала. При ОКС без подъема ST и предполагаемой инвазивной стратегии до коронарографии и определения поражения коронарного русла нагрузка и-P2Y12 может приводить к повышенному риску кровотечений, как связанных, так и не связанных с аортокоронарным шунтированием, при отсутствии эффективности в снижении ишемических осложнений [19].

Медикаментозную терапию начиная с нагрузочной дозы клопидогреля следует проводить у пациентов, которым планируется тромболитическая терапия: для больных до 75 лет — 300 мг, старше — 75 мг. При ОКС без подъема ST и выбранной инвазивной стратегии (чрескожное коронарное вмешательство со стентированием пораженных артерий) терапию клопидогрелем также начинают с нагрузочной дозы 300–600 мг и продолжают до 12 мес. в дозе 75 мг.

Преимущество клопидогреля в снижении ишемических осложнений и проходимости инфаркт-связанной артерии при ОКС с подъемом сегмента ST у пациентов после тромболитической терапии показали в исследовании CLARITY-TIMI 28 [20]. В исследовании COMMIT также выявили преимущества комбинации клопидогреля и аспирина над монотерапией аспирином у пациентов с инфарктом миокарда в различных возрастных группах [21]. В представленных исследованиях добавление клопидогреля к аспирину несколько увеличивало количество кровотечений, однако статистической разницы не было даже в группах старше 70 лет или на фоне фибринолитической терапии.

В последующих исследованиях с клопидогрелем авторы показали эффективность, безопасность, а также залог успеха ранней эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с обострением ишемической болезни сердца [22–24]. В целом после тромболитической терапии двойную антиагрегантную терапию можно рекомендовать на период до 12 мес., хотя основные исследования (CLARITY-TIMI 28, COMMIT) предполагают срок до 1 мес. В условиях

Табл. 1. Большие и малые критерии для высокого риска кровотечения согласно Academic Research Consortium for High Bleeding Risk во время чрескожного коронарного вмешательства

Большие критерии	Малые критерии
Терапия антикоагулянтами в лечебной дозе	Возраст 75 лет и старше
Хроническая болезнь почек (СКФ менее 30 мл/мин)	Хроническая болезнь почек (СКФ 30–59 мл/мин)
Гемоглобин крови менее 110 г/л	Гемоглобин крови 110–129 г/л для мужчин и 110–119 г/л для женщин
Спонтанное кровотечение, потребовавшее госпитализации и/или переливания компонентов крови, в последние 6 мес. или в любое время, если оно повторилось	Спонтанное кровотечение, потребовавшее госпитализации и/или переливания компонентов крови, в последние 12 мес. (отсутствие большого критерия)
Умеренная или тяжелая тромбоцитопения, выявленная до ЧТКА (тромбоциты менее 100×10^9)	Регулярная терапия нестероидными противовоспалительными средствами или стероидами
Хроническая кровоточивость	Любой ишемический инсульт в любое время без признаков большого критерия
Цирроз печени с портальной гипертензией	
Активное онкозаболевание в течение последних 12 мес., требующее хирургического лечения, химио- или лучевой терапии (исключение — рак кожи, не связанный с меланомой)	
Предшествующее спонтанное внутримозговое кровоизлияние в любое время	
Предшествующее травматическое внутримозговое кровоизлияние в последние 12 мес.	
Артериовенозная мальформация головного мозга	
Умеренный или большой ишемический инсульт (> 5 баллов по NIHSS) в последние 6 мес.	
Перенесенные за 30 дней до ЧТКА большое хирургическое вмешательство или большая травма	
Неотложное большое хирургическое вмешательство на ДАТ	

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale, Шкала инсульта Национальных институтов здоровья; ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

дополнения тромболитической терапии реваскуляризацией и стентированием артерий двойную анти-тромбоцитарную терапию необходимо рассматривать на срок до 12 мес. при отсутствии избыточных рисков кровотечения.

Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда по поводу острого коронарного синдрома

Стратегию, предполагающую выбор наиболее подходящего и-Р2Y12 в сочетании с аспирином и без него, а также длительность терапии необходимо определить до реваскуляризации. Следует

оценить риски ишемических и геморрагических осложнений в раннем и отдаленном периодах инициации терапии конкретному пациенту. Поскольку время для определения медикаментозной стратегии при ОКС ограничено, возможен неверный выбор. Смена антитромботической терапии — важная часть клинической практики врача стационарной и амбулаторной службы, особенно при развитии геморрагических или ишемических неблагоприятных событий. Подчеркнем, что указанная терапия подразумевает сочетание антиагрегантов (аспирин и и-Р2Y12) и антикоагулянтов. Рекомендации по лечению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST 2020 г. содержат наиболее полные и современные

Табл. 2. Клопидогрель в клинической практике при реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме

Нагрузочная доза клопидогреля	Альтернатива нагрузочной дозы	Поддерживающая доза	Рекомендуемая продолжительность	Рекомендуемая продолжительность при риске кровотечения	Аспирин 75–100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, первичное чрескожное коронарное вмешательство					
600 ^a мг (класс I, уровень A)	Нет	75 мг	12 мес. (класс I, уровень A)	6 мес. (класс IIa, уровень B)	Аспирин + ривароксабан (класс IIb, уровень B)
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия и чрескожное коронарное вмешательство¹					
300 мг (75 мг для пациентов старше 75 лет) (класс I, уровень A)	Нет	75 мг	12 мес. (класс IIa, уровень C)	Нет данных	Нет данных
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство¹					
300–600 ^a мг (класс I, уровень C)	Нет	75 мг (класс I, уровень C)	12 мес. (класс I, уровень A)	3 мес. (класс IIa, уровень B)	Аспирин + ривароксабан для продленной терапии через 12 мес. (класс IIb)

*Примечание.*¹ — к назначенной терапии аспирином до процедуры согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST 2017 г. и без подъема сегмента ST 2020 г.;

^a — если нельзя назначить терапию тикагрелором или прасугрелем.

данные о возможных опциях по изменению ранее предписанной антитромботической терапии [25]:

а) усиление (эскалация): увеличение продолжительности приема антиагрегантов, присоединение антикоагулянта в низкой дозе, смена и-P2Y12 (с клопидогреля на тикагрелор);

б) ослабление (деэскалация): смена и-P2Y12 (с тикагрелора или прасугреля на клопидогрель) и сокращение срока предписанной терапии, переход на монотерапию и-P2Y12.

Для терапии антиагрегантами предложены критерии высокого риска кровотечения у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству со стентированием [25]. Критерии приняты консенсусным документом по определению высокого риска кровотечения — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR). Высоким риском кровотечения считается наличие одного большого или двух малых критериев (табл. 1). Взаимосвязь рисков кровотечения и ишемических событий можно оценить по ранее использовавшейся предиктивной модели PRECISE-DAPT [26] (веб-калькулятор: <http://www.precisedaptscore.com>). Согласно данной шкале, 25 баллов и более указывают

на то, что продленная (более 3–6 мес.) двойная антитромбоцитарная терапия не приведет к снижению ишемических событий, а будет сопровождаться высоким риском кровотечения. И наоборот, менее 25 баллов по шкале PRECISE-DAPT ассоциировано с низким риском кровотечений, что позволяет выбрать стратегию пролонгированной терапии на срок 12–24 мес. Указанная шкала наиболее валидизирована для клопидогреля и пациентов с острым коронарным синдромом [22].

Возможные варианты терапии клопидогрелем: нагрузочных доз, длительности, комбинации терапии, — представлены в табл. 2.

Пролонгирование или усиление антитромботической терапии пациентам с инфарктом миокарда

Продолжительность стандартной двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + и-P2Y12) — до 1 года, однако ее можно продлить на неопределенный срок пациентам, которые к 12-му мес. избежали геморрагических осложнений, имеют низкий риск больших или жизнеопасных кровотечений, но высокий (класс IIa, уровень A) или умеренный риск

(класс IIb, уровень A) ишемических событий. В исследовании DAPT продолжение терапии до 30 мес. против 12 мес. и-P2Y12 в сочетании с аспирином (на терапии клопидогрелем были 65,2 % пациентов группы продленной терапии) было связано со снижением риска ишемических событий (тромбоза стента, больших сердечно-сосудистых, церебральных осложнений), инфаркта миокарда и смерти от всех причин. При этом возрастал риск умеренных и больших кровотечений в группе продленной терапии тиенопиридинами (2,5 против 1,6 %, $p = 0,001$) [27]. Важный результат исследования — повышение риска тромбоза стента и инфаркта миокарда, не связанного с тромбозом стента, в течение 3 мес. после отмены терапии в обеих группах [28].

Усиление антитромботической терапии пациентам с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием предполагает назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день (класс IIb, уровень B). Такой подход приемлем для пациентов высокого риска ишемических событий и низкого риска кровотечений без предшествующего анамнеза инсульта или транзиторной ишемической атаки, которым выбрали терапию аспирином и клопидогрелем. Ривароксабан в низкой дозе иницируют после прекращения парентеральных антикоагулянтов.

В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 (15 526 пациентов с ОКС) усиление двойной антитромбоцитарной терапии ривароксабаном снижало наступление сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта в сравнении с плацебо [относительный риск (ОР) в группе ривароксабана 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,96, $p = 0,008$]. При этом увеличивалось количество больших кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием (2,1 против 0,6 %, $p < 0,001$), и внутримозговых кровотечений (0,6 против 0,2 %, $p = 0,009$) без статистически значимого повышения риска фатальных кровотечений (0,3 против 0,2 %, $p = 0,66$) [29].

Эскалация терапии при ОКС также предполагает перевод на тикагрелор пациентов, которым изначально назначили клопидогрель (нередко на догоспитальном этапе или в стационарах без рентгенооперационной иницируется такая терапия). Нагрузочная доза тикагрелора — 180 мг с последующей поддерживающей дозой 90 мг дважды в сутки при условии отсутствия противопоказаний, таких как продолжающееся кровотечение и предшествующее внутримозговое кровоизлияние. Подобный вариант смены терапии использовали в исследовании PLATO, около 50 % пациентов группы тикагрело-

ра получили до рандомизации клопидогрель в дозе 300–600 мг [30].

Переход с клопидогреля на прасугрель не рекомендуют ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности. В исследовании TRITON-TIMI 38 предшествующее назначение и-P2Y12 было критерием исключения [31].

Деэскалационные подходы в лечении пациентов антитромботическими препаратами

Деэскалационный подход теоретически могут одобрить пациенты, предпочитающие принимать меньшее количество препаратов и их более доступные комбинации. В медицинском сообществе стратегии ослабления терапии поддержали в недавних исследованиях, метаанализах, регистрах. Такой подход рекомендуют при использовании современных стентов с усовершенствованными физическими свойствами конструкций, платформ и покрытий.

Новые технологии и методики коронарного стентирования снижают тромбогенность имплантируемых стентов, что может в дальнейшем сократить интенсивность и продолжительность антиагрегантной терапии, особенно пациентам высокого риска кровотечений. Выделяют два направления: 1) совершенствование стентов, предотвращающее адгезию на их поверхности воспалительных клеток, фибриногена и тромбоцитов за счет повышенной способности связывания альбумина на внутренней поверхности конструкций [32]; 2) совершенствование самой методики коронарного стентирования с применением внутрисосудистой визуализации или определения фракционного кровотока [33].

Снижение интенсивности терапии антитромботическими отражено в рекомендациях по лечению пациентов с ОКС без подъема ST 2020 г. [25].

Опция 1

После имплантации стента у пациентов высокого риска кровотечений по шкалам PRECISE-DAPT (≥ 25), ARC-HBR двойную антитромботическую терапию аспирином и и-P2Y12 (предпочтение клопидогрелю) изначально необходимо обсуждать на период 3 мес. (класс IIa, уровень B). По прошествии этого срока целесообразно пересмотреть риски с учетом переносимости препаратов. Врач амбулаторной практики решает, продолжить двойную терапию или убрать один из ее компонентов (аспирин или клопидогрель). Таким образом, пациент может остаться на монотерапии тиенопиридином (клопидогрелем).

Опция 2

Для пациентов с очень высоким риском кровотечения (определенным как перенесенное в течение последнего месяца кровотечение или планируемое в ближайшем будущем неотложное хирургическое вмешательство) двойную терапию аспирином и клопидогрелем необходимо рассматривать на срок до 1 мес. Дальше решение принимают по складывающейся клинической ситуации, обусловленной кровотечением или его риском.

Опция 3

После имплантации коронарного стента двойную терапию аспирином и и-P2Y12 следует обсуждать на срок 3–6 мес. с отменой аспирина в зависимости от баланса рисков кровотечения и ишемических событий (класс IIa, уровень A). Для дальнейшей монотерапии и-P2Y12 рекомендуют тикагрелор как препарат с доказанным протективным эффектом. Врач амбулаторной практики решает, продолжить двойную антитромбоцитарную терапию или убрать один из ее компонентов (аспирин).

Считаем отмену и-P2Y12 более безопасной в отношении развития кровотечения, не связанного с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и, наоборот, в отношении ишемических событий (риска тромбоза стента). Отменять аспирин следует при повышенном риске ишемических событий, так как и-P2Y12 имеют более выраженную антиагрегантную активность в сравнении с аспирином и ассоциированы с меньшим риском тромбоза стента. Конечно, не все ишемические события связаны со стентом, но недавняя реваскуляризация дает дополнительный риск тромбоза коронарной артерии.

Опция 4

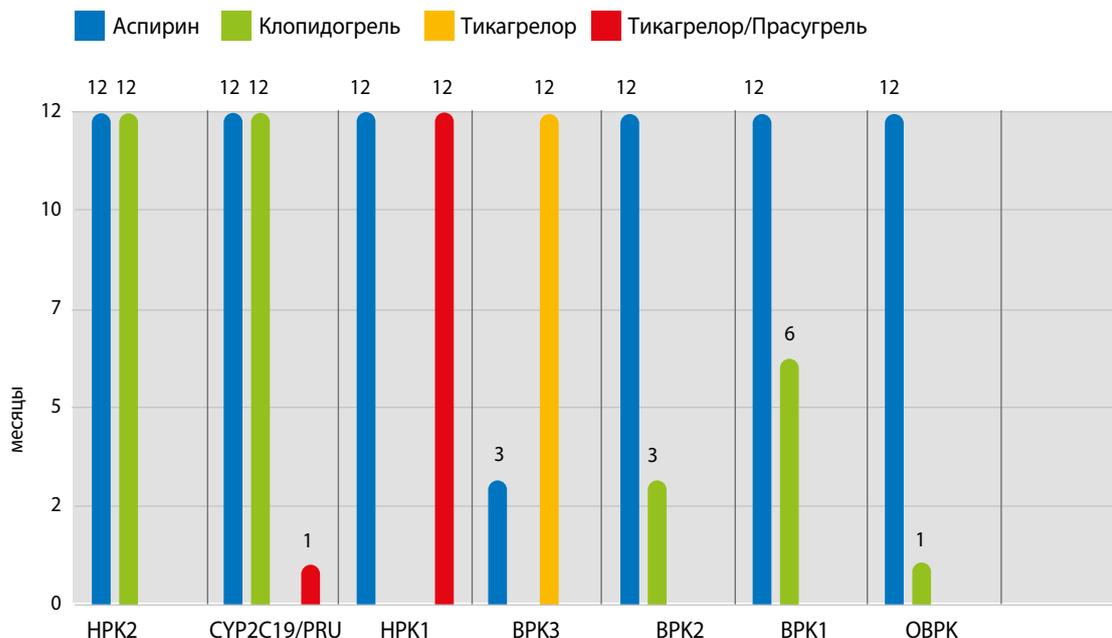
Дезэскалация между и-P2Y12: переход от тикагрелора или прасугреля на клопидогрель, — может быть альтернативной стратегией двойной антитромбоцитарной терапии (класс IIb, уровень A). Подход применяют, если считают продолжение терапии тикагрелором или прасугрелем нецелесообразным или неприемлемым (из-за возможных осложнений, включая геморрагические, непереносимости или невозможности приема предписанных антиагрегантов), а также на основании тестов активности тромбоцитов или определения генотипа (*CYP2C19*). Потенциально тактика может повышать риск тромботических осложнений, особенно в первый месяц после реваскуляризации. Возмож-

ность определять активность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов или генетические полиморфизмы *CYP2C19* позволит безопасно перейти на клопидогрель: без повышения риска ишемических событий снизить риск геморрагических.

Предложенные варианты снижения антиагрегантной активности назначенной терапии основаны на международных исследованиях, посвященных переходу на более сокращенный срок или монотерапию и-P2Y12: SMART-DATE, SMART-CHOICE, GLOBAL LEADERS, TICO, TWILIGHT [34–38]. Переход на монотерапию антиагрегантом после двойной антитромбоцитарной терапии осуществляли на основании дообследования или без него. В открытом многоцентровом non-inferiority исследовании SMART-CHOICE 2 993 пациентов после реваскуляризации (41,8 % со стабильной коронарной болезнью сердца) рандомизировали в группы: 1-я — 3 мес. двойной антитромбоцитарной терапии с последующим переходом на монотерапию клопидогрелем, 2-я — 12 мес. двойной антитромбоцитарной терапии. Первичная конечная точка (смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт) развилась в 2,9 против 2,5 %, разница 0,4 % [односторонний 95% ДИ $-\infty$ –1,3 %, $p = 0,007$ для non-inferiority] для 1-й и 2-й групп соответственно. Различий между отдельными компонентами указанной точки не выявили. При этом кровотечений было значительно меньше в 1-й группе [ОР 0,58, 95% ДИ 0,36–0,92, $p = 0,02$] [35].

Дезэскалационный подход, подразумевающий переход на клопидогрель после тикагрелора или прасугреля, подтвердили в нескольких исследованиях и консенсусных документах [39; 40]. Переход на клопидогрель под контролем агрегации тромбоцитов изучали в исследовании TROPICAL-ACS (ОКС с подъемом ST и без него) [41], с учетом генетической предрасположенности — в исследовании POPular Genetics (ОКС с подъемом сегмента ST) [17].

В проспективном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании TAILOR-PCI также изучали стратегию генетически опосредованного подхода к терапии антиагрегантами: назначение тикагрелора пациентам с LOF-аллелями [42]. 5 302 больных (82 % с ОКС и 18 % со стабильной коронарной болезнью сердца), прошедших реваскуляризацию с имплантацией коронарных стентов, рандомизировали в группы, в которых после генетического тестирования носителям полиморфизмов гена *CYP2C19**2 или *CYP2C19**3 продолжили терапию: 1) в группе стандартной терапии



Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом

Примечание. НПК2 — низкий риск кровотечения: аспирин до 12 мес. + клопидогрель до 12 мес.; CYP2C19/PRU — низкий риск кровотечения: аспирин до 12 мес. + клопидогрель до 12 мес. после 1 мес. терапии тикагрелором или прасугрелем после определения генетических полиморфизмов гена CYP2C19 или остаточной активности тромбоцитов на фоне приема ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов; НПК1 — низкий риск кровотечения: аспирин до 12 мес. + тикагрелор или прасугрель до 12 мес.; ВРК3 — высокий риск кровотечения: аспирин до 3 мес. + тикагрелор до 12 мес.; ВРК2 — высокий риск кровотечения: аспирин до 12 мес. + клопидогрель до 3 мес.; ВРК1 — высокий риск кровотечения: аспирин до 12 мес. + клопидогрель до 6 мес.; ОВРК — очень высокий риск кровотечения: аспирин до 12 мес. + клопидогрель до 1 мес.

(n = 932) — аспирин + клопидогрель на 12 мес., 2) в группе генетически детерминированной терапии (n = 764) — аспирин + тикагрелор на 12 мес. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, тромбоз стента или возобновление тяжелой ишемии миокарда) среди пациентов — носителей LOF-аллелей развилась в 4 % в генетически детерминированной группе и в 5,9 % в группе стандартной терапии [ОР 0,66, 95% ДИ 0,43–1,02, p = 0,06]. Статистических различий по отдельным точкам и кровотечениям не получили. Из всех рандомизированных пациентов первичная конечная точка развилась у 113 из 2 641 (4,4 %) в группе генетически детерминированного подхода и у 135 из 2 635 (5,3 %) в группе стандартной терапии [ОР 0,84, 95% ДИ 0,65–1,07, p = 0,16]. Таким образом, различия между группами по комбинированной точке эффективности не выявили, но отметили тенденцию к преимуществу фармакогенетического подхода.

Из анализа деэскалационной терапии следует, что действующие рекомендации предлагают клиницистам различные варианты назначения двойной антитромбоцитарной терапии: сокращение (менее 12 мес.) или удлинение (более 12 мес.) ее сроков, модификация (переход между и-P2Y12, переход на клопидогрель с тикагрелора и прасугреля). Генетический анализ может предопределить выбор наиболее подходящего лекарственного средства в конкретной клинической ситуации. Варианты продолжительности терапии показаны на *рисунке*.

Заключение

Клопидогрель — универсальный препарат двойной антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике. Рациональное использование шкал, предопределяющих риски эффективности и безопасности терапии, генетическое тестирование или

определение активности тромбоцитов позволяют выбрать оптимальную индивидуализированную комбинацию препаратов. Персонализированный подход, учитывающий коморбидный фон и экономическую доступность препаратов, обеспечит больший охват базисной терапией нуждающихся групп пациентов.

Список литературы / References

1. Savi P, Pereillo J.M., Uzabiaga M.F., Combalbert J., Picard C., Maffrand J.P., Pascal M., Herbert J.M. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):891-896. PMID: 11127873.
2. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T., Hagihara K., Farid N.A., Okazaki O., Ikeda T., Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(1):92-99. PMID: 19812348. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.029132>
3. Scott S.A., Sangkuhl K., Shuldiner A.R., Hulot J.-S., Thorn C.F., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(2):159-165. PMID: 22027650; PMCID: PMC3349992. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32834d4962>
4. Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E., Stein C.M., Hulot J.-S., Johnson J.A., Roden D.M., Klein T.E., Shuldiner A.R., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(2):328-332. PMID: 21716271; PMCID: PMC3234301. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.132>
5. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. *Биомедицина.* 2007;1(1):29-47. [Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignat'ev I.V. Pharmacogenetics of system of biotransformation and drugs transporters: from theory to practice. *Journal Biomed.* 2007;1(1):29-47. (In Russ.)]
6. Galeazzi R., Olivieri F., Spazzafumo L., Rose G., Montesanto A., Giovagnetti S., Cecchini S., Malatesta G., Di Pillo R., Antonicelli R. Clustering of ABCB1 and CYP2C19 genetic variants predicts risk of major bleeding and thrombotic events in elderly patients with acute coronary syndrome receiving dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *Drugs Aging.* 2018;35(7):649-656. PMID: 29936693; PMCID: PMC6061429. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0555-1>
7. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J., Morath T., Schömig A., von Beckerath N., Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010;121(4):512-518. PMID: 20083681. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194>
8. Grosdidier C., Quilici J., Loosveld M., Camoin L., Moro P.J., Saut N., Gaborit B., Pankert M., Cohen W., Lambert M., Beguin Sh., Morange P.E., Bonnet J.-L., Alessi M.-C., Cuisset T. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications. *Am J Cardiol.* 2013;111(7):985-990. PMID: 23340030. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.013>
9. Huang B., Cui D.-J., Ren Y., Han B., Yang D.-P., Zhao X. Effect of cytochrome P450 2C19*17 allelic variant on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in clopidogrel-treated patients: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2017;22:109. PMID: 29026425; PMCID: PMC5629834. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_590_16
10. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F., Chialda L.-E., Pahl A., Valina C.M., Stratz C., Schmiebusch P., Bestehorn H.-P., Büttner H.J., Neumann F.-J. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(20):1925-1934. PMID: 18482659. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.056>
11. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Walker J.R., Simon T., Antman E.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet.* 2010;376(9749):1312-1319. PMID: 20801494; PMCID: PMC3036672. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61273-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61273-1)
12. Collet J.-P., Hulot J.-S., Pena A., Villard E., Esteve J.-B., Silvain J., Payot L., Brugier D., Cayla G., Beygui F., Bensingon G., Funck-Brentano C., Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet.* 2009;373(9660):309-317. PMID: 19108880. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61845-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61845-0)
13. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.-F., Angiolillo D.J., Spriggs D., Puri S., Robbins M., Garratt K.N., Bertrand O.F., Stillabower M.E., Aragon J.R., Kandzari D.E., Stinis C.T., Lee M.S., Manoukian S.V., Cannon C.P., Schork N.J., Topol E.J., GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305(11):1097-1105. PMID: 21406646. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.290>
14. Cavallari L.H., Lee C.R., Beitelshes A.L., Cooper-DeHoff R.M., Duarte J.D., Voora D., Kimmel S.E., McDonough C.W., Gong Y., Dave C.V., Pratt V.M., Alestock T.D., Anderson R.D., Alsip J., Ardati A.K., Brott B.C., Brown L., Chumnumwat S., Clare-Salzler M.J., Coons J.C., Denny J.C., Dillon C., Eley A.R., Hamadeh I.S., Harada Sh., Hillegass W.B., Hines L., Horenstein R.B., Howell L.A., Jeng L.J.B., Kelemen M.D., Lee Y.M., Magvanjav O., Montasser M., Nelson D.R., Nutescu E.A., Nwaba D.C., Pakyz R.E., Palmer K., Peterson J.F., Pollin T.I., Quinn A.H., Robinson Sh.W., Schub J., Skaar T.C., Smith D.M., Sriramoju V.B., Starostik P., Stys T.P., Stevenson J.M., Varunok N., Vesely M.R., Wake D.T., Weck K.E., Weitzel K.W., Wilke R.A., Willig J., Zhao R.Y., Kreutz R.P., Stouffer G.A., Empey P.E., Limdi N.A., Shuldiner A.R., Winterstein A.G., Johnson J.A., IGNITE Network. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):181-191. PMID: 29102571; PMCID: PMC5775044. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.07.022>
15. Holmes M.V., Perel P., Shah T., Hingorani A.D., Casas J.P. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis.

- JAMA. 2011;306(24):2704-2714. PMID: 22203539. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1880>
16. Bergmeijer T.O., Janssen P.W.A., Schipper J.C., Qaderdan K., Ishak M., Ruitenbeek R.S., Asselbergs F.W., van 't Hof A.W.J., Dewilde W.J.M., Spanó F., Herrman J.-P.R., Kelder J.C., Postma M.J., de Boer A., Deneer V.H.M., ten Berg J.M. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients—Rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI (POPular) Genetics study. *Am Heart J.* 2014;168(1):16-22.e1. PMID: 24952855. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.006>
 17. Claassens D.M.F., Vos G.J.A., Bergmeijer T.O., Hermanides R.S., van 't Hof A.W.J., van der Harst P., Barbato E., Morisco C., Tjon Joe Gin R.M., Asselbergs F.W., Mosterd A., Herrman J.-P.R., Dewilde W.J.M., Janssen P.W.A., Kelder J.C., Postma M.J., de Boer A., Boersma C., Deneer V.H.M., Ten Berg J.M. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1621-1631. PMID: 31479209. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>
 18. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., 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 elevation: 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. PMID: 28886621. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
 19. Dworeck C., Redfors B., Angerås O., Haraldsson I., Odenstedt J., Ioanes D., Petursson P., Völz S., Persson J., Koul S., Venetsanos D., Ulvenstam A., Hofmann R., Jensen J., Albertsson P., Råmunddal T., Jeppsson A., Erlinge D., Omerovic E. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2018735. PMID: 33001202; PMCID: PMC7530628. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18735>
 20. Ferguson J.J. Clopidogrel plus aspirin in patients with acute myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy — CLARITY-TIMI 28. *Future Cardiol.* 2005;1(5):605-610. PMID: 19804099. <https://doi.org/10.2217/14796678.1.5.605>
 21. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., Xie J.X., Pan H.C., Peto R., Collins R., Liu L.S., COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607-1621. PMID: 16271642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X)
 22. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.-J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N., 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 Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-260. PMID: 28886622. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
 23. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K., Malmborg K., Rupprecht H., Zhao F., Chrolavicius S., Copland I., Fox K.A., Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527-533. PMID: 11520521. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4)
 24. Mehta S.R., Tanguay J.-F., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D., Granger C.B., Faxon D.P., Rupprecht H.-J., Budaj A., Avezum A., Widimsky P., Steg P.G., Bassand J.-P., Montalescot G., Macaya C., DiPasquale G., Niemela K., Ajani A.E., White H.D., Chrolavicius S., Gao P., Fox K.A.A., Yusuf S., CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-1243. PMID: 20817281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61088-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61088-4)
 25. Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. PMID: 32860058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
 26. Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes E.J., Normand S.-L., Gershlick A.H., Cohen D.J., Spertus J.A., Steg P.G., Cutlip D.E., Rinaldi M.J., Camenzind E., Wijns W., Apruzzese P.K., Song Y., Massaro J.M., Mauri L., DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2016;315(16):1735-1749. PMID: 27022822; PMCID: PMC5408574. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3775>
 27. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., Driscoll-Shempp P., Cutlip D.E., Steg P.G., Normand S.-L.T., Braunwald E., Wiviott S.D., Cohen D.J., Holmes D.R. Jr., Krucoff M.W., Hermiller J., Dauerman H.L., Simon D.I., Kandzari D.E., Garratt K.N., Lee D.P., Pow T.K., Ver Lee P., Rinaldi M.J., Massaro J.M., DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155-2166. PMID: 25399658; PMCID: PMC4481318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
 28. Stefanescu Schmidt A.C., Kereiakes D.J., Cutlip D.E., Yeh R.W., D'Agostino R.B. Sr., Massaro J.M., Hsieh W.-H., Mauri L., DAPT Investigators. Myocardial infarction risk after discontinuation of thienopyridine therapy in the randomized DAPT study (Dual AntiPlatelet Therapy). *Circulation.* 2017;135(18):1720-1732. PMID: 28228427; PMCID: PMC5469374. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024835>
 29. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.-P., Bhatt D.L., Bode C., Burton P., Cohen M., Cook-Bruns N., Fox K.A.A., Goto Sh., Murphy S.A., Plotnikov A.N., Schneider D., Sun X., Verheugt F.W.A., Gibson C.M.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19. PMID: 22077192. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>

30. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A. PLATO Investigators, Freij A., Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-1057. PMID: 19717846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
31. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb Sh., 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. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015. PMID: 17982182. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
32. Jinnouchi H., Mori H., Cheng Q., Kutyna M., Torii Sh., Sakamoto A., Guo L., Acampado E., Gupta A., Kolodgie F.D., Virmani R., Finn A.V. Thromboresistance and functional healing in the COBRA PzF stent versus competitor DES: implications for dual antiplatelet therapy. *EuroIntervention.* 2019;15(4):e342-e353. PMID: 30375338. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00740>
33. Räber L., Mintz G.S., Koskinas K.C., Johnson T.W., Holm N.R., Onuma Y., Radu M.D., Joner M., Yu B., Jia H., Meneveau N., de la Torre Hernandez J.M., Escaned J., Hill J., Prati F., Colombo A., di Mario C., Regar E., Capodanno D., Wijns W., Byrne R.A., Guagliumi G., ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J.* 2018;39(35):3281-3300. PMID: 29790954. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019;40(3):308. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy285>
34. Hahn J.-Y., Song Y.B., Oh J.-H., Cho D.-K., Lee J.B., Doh J.-H., Kim S.-H., Jeong J.-O., Bae J.-H., Kim B.-O., Cho J.H., Suh I.-W., Kim D.-I., Park H.-K., Park J.-S., Choi W.G., Lee W.S., Kim J., Choi K.H., Park T.K., Lee J.M., Yang J.H., Choi J.-H., Choi S.-H., Gwon H.-C., SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10127):1274-1284. PMID: 29544699. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30493-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30493-8)
35. Hahn J.-Y., Song Y.B., Oh J.-H., Chun W.J., Park Y.H., Jang W.J., Im E.-S., Jeong J.-O., Cho B.R., Oh S.K., Yun K.H., Cho D.-K., Lee J.-Y., Koh Y.-Y., Bae J.-W., Choi J.W., Lee W.S., Yoon H.J., Lee S.U., Cho J.H., Choi W.G., Rha S.-W., Lee J.M., Park T.K., Yang J.H., Choi J.-H., Choi S.-H., Lee S.H., Gwon H.-Ch., SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(24):2428-2437. PMID: 31237645; PMCID: PMC6593635. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>
36. Vranckx P., Valgimigli M., Juni P., Hamm C., Steg P.G., Heg D., van Es G.A., McFadden E.P., Onuma Y., van Meijeren C., Chichareon P., Benit E., Mollmann H., Janssens L., Ferrario M., Moschovitis A., Zurawski A., Dominici M., Van Geuns R.J., Huber K., Slagboom T., Serruys P.W., Windecker S., GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018;392(10151):940-949. PMID: 30166073. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
37. Kim B.-K., Hong S.-J., Cho Y.-H., Yun K.H., Kim Y.H., Suh Y., Cho J.Y., Her A.-Y., Cho S., Jeon D.W., Yoo S.-Y., Cho D.-K., Hong B.-K., Kwon H., Ahn Ch.-M., Shin D.-H., Nam Ch.-M., Kim J.-S., Ko Y.-G., Choi D., Hong M.-K., Jang Y., TICO Investigators. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323(23):2407-2416. PMID: 32543684; PMCID: PMC7298605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>
38. Mehran R., Baber U., Sharma S.K., Cohen D.J., Angiolillo D.J., Briguori C., Cha J.Y., Collier T., Dangas G., Dudek D., Džavik V., Escaned J., Gil R., Gurbel P., Hamm C.W., Henry T., Huber K., Kastrati A., Kaul U., Kornowski R., Krucoff M., Kunadian V., Marx S.O., Mehta Sh.R., Moliterno D., Ohman E.M., Oldroyd K., Sardella G., Sartori S., Shlofmitz R., Steg P.G., Weisz G., Witzensbichler B., Han Y.-L., Pocock S., Gibson C.M. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2032-2042. PMID: 31556978. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419>
39. Zettler M.E., Peterson E.D., McCoy L.A., Effron M.B., Anstrom K.J., Henry T.D., Baker B.A., Messenger J.C., Cohen D.J., Wang T.Y., TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J.* 2017;183:62-68. PMID: 27979043. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.10.006>
40. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955-1975. PMID: 29084738. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164>
41. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T., Orban M., Hadamitzky M., Merkely B., Kiss R.G., Komócsi A., Dézsi C.A., Holdt L., Felix S.B., Parma R., Klopotoski M., Schwinger R.H.G., Rieber J., Huber K., Iturriaga E., Lerman A., Sidhu M., 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. PMID: 28855078. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
42. Pereira N.L., Farkouh M.E., So D., Lennon R., Geller N., Mathew V., Bell M., Bae J.-H., Jeong M.H., Chavez I., Gordon P., Abbott J.D., Cagin Ch., Baudhuin L., Fu Y.-P., Goodman Sh.G., Hasan A., Iturriaga E., Lerman A., Sidhu M., Tanguay J.-F., Wang L., Weinsilboum R., Welsh R., Rosenberg Y., Bailey K., Rihal Ch. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(8):761-771. PMID: 32840598; PMCID: PMC7448831. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12443>

Clopidogrel in clinical practice for myocardial revascularisation: from the origins to the latest recommendations

Igor O. Grazhdankin¹, Vitaly I. Baystrukov¹, Eugeny I. Kretov², Alexander M. Chernyavskiy¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Central Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author. Igor O. Grazhdankin, iggrazhdankin@gmail.com

Ischaemic heart disease is a common cause of death and disability globally. Myocardial revascularisation is one of the most important components of the complex therapy of atherosclerosis. Clopidogrel has long been an attractive antiplatelet drug in clinical practice. Large amounts of evidence and data for P2Y₁₂ platelet inhibitors support the use of clopidogrel in various clinical situations.

The pharmacokinetic and pharmacodynamic features of the drug should be considered in everyday practice. Current guidelines clearly define the place and role of clopidogrel in the treatment of patients before and after revascularisation. This article focuses on various aspects of antiplatelet therapy, considering the patient-related risks, based on the European guidelines for the treatment of patients with acute and chronic coronary syndrome.

Keywords: acute coronary syndrome; clopidogrel; de-escalation; double antiplatelet therapy; myocardial revascularization; risk of bleeding

Received 21 September 2021. Revised 16 October 2021. Accepted 18 October 2021.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors: The authors contributed equally to this article.

ORCID ID

I.O. Grazhdankin, <https://orcid.org/0000-0003-3857-7705>

V.I. Baystrukov, <https://orcid.org/0000-0003-2883-6574>

E.I. Kretov, <https://orcid.org/0000-0002-7109-9074>

A.M. Chernyavskiy, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Copyright: © 2022 Grazhdankin et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Grazhdankin I.O., Baystrukov V.I., Kretov E.I., Chernyavskiy A.M. Clopidogrel in clinical practice for myocardial revascularisation: from the origins to the latest recommendations. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(1):32-43. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-1-32-43>