

# Антитромбоцитарная терапия у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST: реальные возможности и возможная реальность



**А**нтитромботическое лечение пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST, – важнейший аспект ведения больных данной категории, и его эффективность во многом определяет прогноз. Перспективы и пути повышения эффективности такой терапии обсуждались в ходе одного из научных симпозиумов, прошедшего в рамках Национального российского конгресса кардиологов (г. Москва).



Открывая симпозиум, академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук, профессор Евгений Иванович Чазов отметил, что ОКС без подъема сегмента ST является следствием того же патофизиологического процесса, что и инфаркт миокарда, а именно разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки в сочетании с присоединяющимися

тромбозом и эмболией дистальных участков сосудистого русла. Подозрение на ОКС без подъема сегмента ST возникает, когда речь идет о пациентах с болями в грудной клетке и изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда. Подтверждением диагноза служит повышение в крови уровня сердечных тропонинов.

Эффективное лечение пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST является сегодня для российского здравоохранения крайне актуальной задачей, учитывая высокую смертность, а также частоту и тяжесть инвалидизации пациентов, перенесших эти тяжелые сердечно-сосудистые события. При этом медикаментозное лечение больных с ОКС без подъема ST требует не менее грамотного подхода, чем терапия инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

На сегодня в лечении пациентов с ОКС без подъема сегмента ST разработаны достаточно четкие рекомендации. Несмотря на то что исследования в этой области продолжаются и их предварительные результаты представляются достаточно многообещающими, основной задачей врачей в настоящее время является использование уже имеющихся возможностей и четкое выполнение разработанных рекомендаций.



Научный руководитель Республиканского центра атеросклероза, заведующий лабораторией клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины МЗ России, доктор медицинских наук, профессор Николай Андреевич Грацианский сообщил в своем выступлении о современных возможностях повышения эффективности антитромбоцитарной терапии

пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

– Антитромботическое лечение пациентов с ОКС без подъема сегмента ST осуществляется с обязательным соблюдением принципа двойной антитромбоцитарной терапии. При этом ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель (Плавикс) назначаются в нагрузочных дозах 160-325 и 300 мг/сут соответственно. В дальнейшем дозу этих препаратов снижают, и на

протяжении 12 мес пациенты должны принимать 75-100 мг/сут АСК и 75 мг/сут клопидогреля при отсутствии угрозы кровотечений.

Любая медикаментозная терапия, осуществляемая на протяжении длительного периода, сопряжена с определенными проблемами, которые приходится решать в ходе лечения больного. Не является исключением и длительная медикаментозная терапия у пациентов, перенесших ОКС. Нередки случаи, когда у таких больных в процессе лечения возникают острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта или наблюдается обострение язвенной болезни, что может быть связано с общим ухудшением их состояния в силу различных причин, а также являться следствием лечения некоторыми препаратами (в том числе тромболитическими). В связи с этим в схему лечения больных с ОКС достаточно часто включают ингибиторы протонной помпы (ИПП), способствующие заживлению язв и эрозий пищеварительного тракта, а также предотвращению их появления. Проведение эрадикационной терапии позволяет добиться длительной ремиссии указанных заболеваний и уменьшить вероятность появления рецидива кровотечения. Однако в последнее время в связи с активным обсуждением проблемы снижения эффективности антитромбоцитарной терапии неоднократно возникал вопрос о возможном влиянии ИПП на эффективность лечения пациентов с ОКС клопидогрелем. Это предположение возникло на основании данных, согласно которым для активации одного из метаболитов клопидогреля в печени необходим цитохром CYP3A4, который участвует также в обмене ряда липофильных препаратов, в том числе ИПП.

В связи с этим был проведен ряд клинических исследований, в которых изучалось влияние различных ИПП на эффективность клопидогреля. В частности, в исследовании PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) сравнивали эффективность клопидогреля и тикагрелора и параллельно изучали влияние ИПП на антитромбоцитарную активность этих препаратов. В проведенных исследованиях установлено, что антитромбоцитарная активность клопидогреля на фоне ИПП действительно снижается, однако этот феномен не оказывает достоверного влияния на клинические конечные точки. Это позволило сделать заключение, что взаимодействие ИПП и тиенопиридинов является фармакодинамическим феноменом. Что же касается клинических исходов, то это взаимодействие остается необоснованным предположением в отношении большинства больных с профилем риска, таким же или близким к профилю риска пациентов, включенных в вышеупомянутое исследование.

Тем не менее на активность клопидогреля влияют многие факторы, что необходимо рассматривать как нормальное явление для любого препарата. Преодоление влияния уже известных факторов, снижающих антитромбоцитарную активность клопидогреля, – задача, которую предстоит решить исследователям в ближайшие годы. Сегодня с этой целью изучаются

генетические факторы, определяющие реакцию на терапию клопидогрелем. Так, установлено полиморфизм генов, кодирующих цитохром P450, а также наличие аллелей, образующих ферменты со сниженной функцией. Клинические исследования показали, что данные генетические вариации оказывают действие на фармакологические и клинические реакции на лечение клопидогрелем, а для пациентов с ОКС – носителей такой аллели характерны более низкие уровни активного метаболита клопидогреля в крови, сниженное ингибирование тромбоцитарной активности, а также более высокая частота сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стентов (J.L. Mega et al., 2009).

В исследовании J.P. Collet и соавт. (2009) установлено, что генетический вариант CYP2C19\*2 является основным детерминантом прогноза у молодых пациентов, получающих лечение клопидогрелем после инфаркта миокарда. Однако вопрос о пользе прогностической информации о генотипе CYP2C19\*2 остается открытым, как и вопрос о возможности преодоления его влияния путем применения высоких доз клопидогреля.

Тем не менее увеличение доз этого препарата – одно из перспективных направлений в решении проблемы снижения эффективности антитромбоцитарной терапии. Результаты нескольких клинических исследований дают основание говорить о целесообразности увеличения дозы клопидогреля (Плавикс) с 75 до 150 мг/сут с целью достижения более выраженного подавления агрегации тромбоцитов. В исследовании OASIS-CURRENT, в которое были включены больные с планируемым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), наблюдалось достоверное снижение частоты тромбозов стентов и основных сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта) у больных, подвергнутых ЧКВ и получавших двойную дозу клопидогреля, по сравнению с пациентами, которых лечили стандартными дозами препарата. У больных, не подвергнутых ЧКВ, удвоение дозы клопидогреля не сопровождалось достоверным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Ожидается, что окончательный ответ об оптимальной дозе клопидогреля у определенных категорий пациентов с ОКС будет получен после окончания исследования OASIS-7, в которое включены больные с ОКС без подъема сегмента ST с запланированным ранним ЧКВ (в пределах 24 ч). В этом исследовании также изучается эффективность увеличения доз АСК на фоне применения стандартных доз клопидогреля (75 мг/сут) и удвоенной дозы этого препарата.

В настоящее время изучается также проблема вариабельности ответа на антитромбоцитарную терапию и резистентности к клопидогрелю, в связи с чем проводятся клинические исследования (например, исследование GRAVITAS), изучающие целесообразность рутинного мониторинга функции тромбоцитов в ходе приема антитромбоцитарных препаратов.

Продолжение на стр. 18.



# Антитромбоцитарная терапия у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST: реальные возможности и возможная реальность

Продолжение. Начало на стр. 17.

Доктор медицинских наук, профессор Игорь Семенович Явелов (Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины МЗ России) акцентировал внимание слушателей на еще одном важном направлении в повышении эффективности антитромбоцитарной терапии — разработке и использовании новых антитромбоцитарных препаратов.

— В последние годы открыты новые препараты, одни из которых уже внедряются в клиническую практику, другие находятся на стадии клинических испытаний. Появились новые антагонисты рецепторов АДФ, в частности прасугрель, который, так же, как и клопидогрель, является пролекарством, метаболизирующимся в печени.

В исследовании TRITON-TIMI у больных ОКС, которым выполнялось ЧКВ, была показана большая эффективность прасугреля по сравнению с клопидогрелем в профилактике основных ишемических событий, однако это сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений — как связанных, так и не связанных с операцией аортокоронарного шунтирования (АКШ). При этом риск угрожающих жизни кровотечений увеличился на 50%. Таким образом, очень важным представляется вопрос о соотношении эффективности и безопасности прасугреля. Если говорить об исследовании TRITON-TIMI в целом, то его результаты свидетельствовали о том, что эффективность прасугреля превосходит опасность геморрагических осложнений. Однако ретроспективный анализ исследования показал, что есть отдельные группы больных с ОКС, у которых замена клопидогреля на прасугрель представляется неоправданной. Во-первых, это пациенты с инсультом или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, у которых по совокупному эффекту, включающему эффективность и безопасность, прасугрель существенно уступает клопидогрелю. Во-вторых, это пожилые лица и больные с пониженным весом, у которых совокупный эффект от терапии клопидогрелем оказался сопоставимым с таковым при лечении прасугрелем. Кроме этого, следует отметить, что клопидогрель в этом исследовании заведомо был поставлен в менее выгодные условия по сравнению с прасугрелем, в частности, это касается назначаемых доз препарата.

В настоящее время обсуждаются показания к взаимозаменяемому и комбинированному использованию клопидогреля и прасугреля, целесообразность этой комбинации у пациентов с ОКС; например, обсуждается вероятность замены клопидогреля на прасугрель у пациентов, для которых установлено наличие факторов, снижающих активность метаболизма клопидогреля, в частности у пациентов с полиморфизмом генов, кодирующих цитохром P450. В настоящее время проводится исследование, в котором изучается возможность аналогичной замены клопидогреля у пациентов с лабораторно подтвержденной резистентностью к этому препарату и запланированным ЧКВ.

Что касается комбинированного применения клопидогреля и прасугреля, то предполагается, что такой подход может быть оправданным в случаях, когда существует необходимость в как можно более раннем обеспечении антитромбоцитарного эффекта: здесь полезным может оказаться использование прасугреля на старте лечения в связи с его способностью проявлять антитромбоцитарную активность в более короткий промежуток времени. Однако впоследствии предполагается переход на более безопасный в плане риска развития геморрагических осложнений клопидогрель (Плавикс) и осуществление длительной антитромбоцитарной терапии с использованием этого препарата.

Для изучения эффектов сочетанного применения стандартных антитромбоцитарных препаратов и прасугреля в более реальных клинических ситуациях в настоящее время проводится исследование TRILOGYACS; в нем клопидогрель сравнивается с прасугрелем у па-



циентов, которые преимущественно будут лечиться медикаментозно. В другом исследовании, в котором пациенты рандомизированы с учетом страны, возраста и предшествующего использования клопидогреля, изучается целесообразность уменьшения дозы прасугреля в 2 раза у больных с высоким риском кровотечений (у больных с низким весом и пожилых).

В настоящее время проводятся исследования, в которых изучаются возможности антитромбоцитарных препаратов других классов. Например, селективный ингибитор рецепторов тромбина — SCH530348 — изучается в ситуациях, в которых пациенты с ОКС без подъема ST, а также пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, ишемический инсульт и имеющие периферический атеросклероз, получают двойную антитромбоцитарную терапию АСК и клопидогрелем. Целью этих исследований является получение ответа на вопрос о целесообразности добавления к стандартной двойной терапии третьего антитромбоцитарного препарата, блокирующего еще один путь агрегации тромбоцитов.

На стадии клинических испытаний в настоящее время находится прямой ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецептора АДФ — тикагрелор, оказывающий более быстрое и сильное по сравнению с клопидогрелем, но обратимое антитромбоцитарное действие. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PLATO проверялась гипотеза о большей эффективности тикагрелора по сравнению с клопидогрелем в плане профилактики сосудистых событий и смерти у больных с ОКС без подъема сегмента ST с высоким риском ишемических осложнений, а также у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и планирующимся ранним ЧКВ. Однако и в этом исследовании у клопидогреля были менее предпочтительные условия использования. Так, в некоторых случаях (например, при отсрочке инвазивного вмешательства) доза клопидогреля определялась врачом, что могло означать снижение дозы препарата на определенный период времени.

Согласно результатам этого исследования применение тикагрелора привело к снижению частоты неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта) у пациентов с ОКС. Но цена достижения этих эффектов была достаточно высокой: в ходе исследования наблюдалось значительное увеличение риска кровотечений, не связанных с проведением АКШ. Кроме того, у пациентов, принимавших тикагрелор, было отмечено увеличение частоты возникновения одышки и пауз между желудочковыми сокращениями. В целом эти побочные явления не представляют серьезной клинической проблемы, но при более широком применении тикагрелора они, скорее всего, будут способствовать ограничению его использования у определенных категорий больных.

В отношении преимуществ тикагрелора перед клопидогрелем есть еще один существенный момент, не

позволяющий пока ставить точку в оценке результатов исследования PLATO: установлено, что клинические преимущества тикагрелора наблюдаются далеко не во всех странах. Так, при проведении сравнительных исследований эффективности клопидогреля и тикагрелора в странах Северной Америки были получены сопоставимые результаты применения этих препаратов с тенденцией к лучшим результатам у клопидогреля (Плавикса). Этот факт стал поводом для высказывания предположения о наличии неучтенных в исследовании факторов, от которых в какой-то степени зависел результат сравнения препаратов.

Общая оценка возможностей современных антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ОКС, сделанная на основании результатов завершённых клинических исследований, показывает, что использование АСК позволяет в среднем снизить риск тяжелых ишемических осложнений у больных данной категории на 25%. Сочетанное применение клопидогреля и АСК увеличивает эффективность антитромбоцитарной терапии еще примерно на 20%, а добавление к АСК прасугреля или тикагрелора при лечении пациентов, у которых планируется использование инвазивных подходов к лечению, — дополнительно на 18 и 16% соответственно; но в этих случаях с повышением эффективности антитромбоцитарной терапии увеличивается и частота развития геморрагических осложнений. Однако следует помнить, что новые препараты, появление которых представляется многообещающим в плане увеличения эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС, имеют существенные ограничения в плане контингента больных, для которых доказана их эффективность. В частности, целесообразность сочетания АСК с прасугрелем или тикагрелором на сегодня установлена только для пациентов с ОКС, подвергающихся стентированию.

В ближайшем будущем, помимо уже используемых антитромботических препаратов, в распоряжении врачей окажется ряд новых лекарственных средств антитромбоцитарного и антикоагулянтного действия. Чтобы сделать правильный выбор при назначении антитромботической терапии, от врача потребуются умение быстро и тщательно оценивать имеющуюся информацию о пациенте, учитывая при этом, насколько данные больного (вариант ОКС, возраст, пол, риск тромбозов и кровотечений, функция почек, вероятность проведения АКШ, сопутствующие заболевания и т. д.) совпадают с условиями включения в исследование, в которых доказана эффективность той или иной схемы антитромботической терапии. Только при таком условии представляется возможным достижение главной цели антитромботической терапии у пациентов с ОКС — улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни.

Подготовила Наталья Очеретяная

