

Место антитромбоцитарных средств в снижении преждевременной сердечно-сосудистой смертности



Антитромбоцитарная терапия является неотъемлемой составляющей современной профилактики и лечения кардиоваскулярных событий. Ее особенность заключается в необходимости продолжительного применения (в идеале – пожизненно). В связи с этим при назначении антитромбоцитарной терапии следует принимать во внимание не только ее эффективность, но и безопасность, переносимость препаратов. Об этих и других аспектах современной антитромбоцитарной терапии в ходе симпозиума, проходившего в рамках Российского национального конгресса кардиологов и Конгресса кардиологов стран СНГ (октябрь 2009 г., г. Москва), рассказал доктор медицинских наук Игорь Витальевич Жиров (ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»).



И.В. Жиров

— В настоящее время мы все являемся свидетелями кризисного характера демографических процессов в странах постсоветского пространства: устойчивое превышение числа умерших над числом родившихся, ухудшение здоровья населения, сокращение продолжительности жизни (WHO, 2006). Общая тенденция динамики смертности населения характеризуется высокими показателями смертности людей трудоспособного возраста, особенно мужчин (рис. 1).

применения (абиксимаб, эптифибан, тирофибан).

Начиная с 80-х гг. прошлого века АСК активно применяется в клинической практике как антитромбоцитарное средство. Основной механизм действия этого препарата (рис. 2) заключается в ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов принимающей участие в метаболизме арахидоновой кислоты при образовании тромбоксана A₂ (агрегант тромбоцитов и вазоконстриктор).

других экстракраниальных кровотечениях при приеме АСК составила 0,1%.

В соответствии с международными рекомендациями (АНА/ACC, ESC) назначение АСК показано всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (то есть при риске развития сердечно-сосудистого события >10% за 10 лет).

Таким образом, на основании результатов этого метаанализа можно сделать ряд выводов:

- польза от применения АСК увеличивается с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений;
- в группе высокого риска ИМ польза АСК несомненна;
- возможные осложнения лечения одинаковы у пациентов с различным кардиоваскулярным риском.

У пациентов среднего риска решение о применении препарата должно приниматься индивидуально с учетом соотношения польза/риск. При низком риске АСК не назначают.

АСК во вторичной профилактике кардиоваскулярных событий

В исследованиях по вторичной профилактике кардиоваскулярных событий назначение АСК способствовало значительному абсолютному снижению частоты серьезных сосудистых событий при незначительном повышении частоты развития геморрагического инсульта, но выраженном снижении на 22% общего количества инсультов и на 20% всех коронарных событий (ATC, 2009). Не отмечалось различий по принадлежности к полу в пропорциональном снижении частоты серьезных сосудистых событий при применении АСК.

В настоящее время считается, что большинству больных с ИБС АСК следует принимать пожизненно.

При проведении метаанализа (J.-B. Bassand et al., 2007) исследований (с участием 3096 пациентов) по изучению эффективности АСК при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST было показано, что при приеме нагрузочной дозы препарата (160-325 мг) относительный риск кардиоваскулярных событий снижался на 53%.

Крупнейшим рандомизированным плацебо контролируемым исследованием по изучению АСК при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST является международное плацебо контролируемое исследование ISIS-2. В нем приняли участие 17 187 больных с острым ИМ из 16 стран. Его целью был сравнительный анализ эффективности АСК (160 мг в сут), стрептокиназы и их комбинации. В ходе ISIS-2 удалось установить, что лечение АСК, начатое сразу же после развития

инфаркта миокарда, снижало смертность на 23% ($p < 0,00001$), а частоту повторного нефатального инфаркта миокарда и инсульта за 5-недельный период наблюдения почти в 2 раза. При этом не было отмечено возрастания риска геморрагического инсульта. По эффективности АСК не уступала стрептокиназе, а при их сочетанном применении летальность снижалась на 42%, т.е. отмечалось синергическое действие. Проведенный анализ показал, что немедленное назначение АСК в ежедневной дозе 160 мг позволяет предотвратить 25 случаев смерти и 10-15 фатальных инфарктов миокарда и инсультов на 1000 пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда. Дальнейшее наблюдение за больными острым инфарктом миокарда, включенными в исследование ISIS-2, показало, что благоприятный эффект терапии в остром периоде заболевания сохраняется в течение нескольких лет.

Таким образом, назначение АСК в острой фазе ИМ достоверно улучшает показатели выживаемости этих пациентов.

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/АНА, 2005) назначение АСК несомненно показано с целью вторичной профилактики кардиоваскулярных событий (длительность применения — неопределенно долго).

Часто у клиницистов возникает вопрос: есть ли альтернатива АСК? В рекомендациях ESC и ACC/АНА (2007)

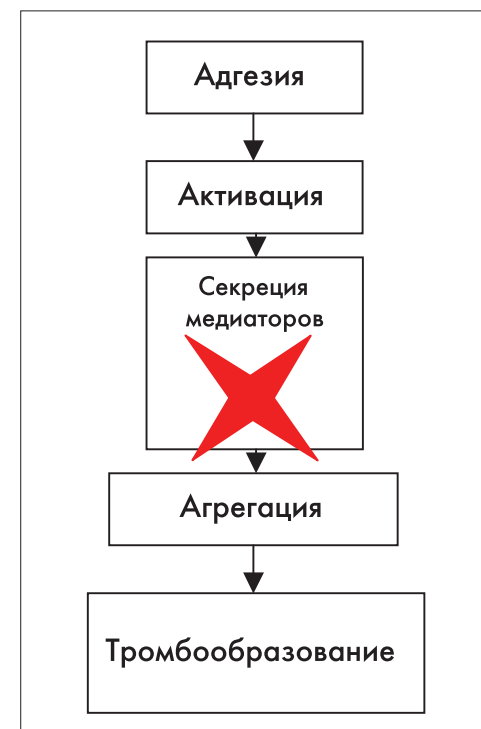


Рис. 2. Механизм антитромбоцитарного действия АСК (по Рафальскому)

Рис. 1. Вероятность смерти населения в возрасте 15-60 лет (преждевременная смертность на 1000 человек)

Устойчивое повышение смертности трудоспособного населения многие ученые связывают с воздействием таких факторов, как сильное психоэмоциональное напряжение, повышенное артериальное давление, курение, неправильное питание, ожирение, злоупотребление алкоголем, которые прямо или опосредованно приводят к увеличению смертности от кардиоваскулярных причин. Ее пик пришелся на 1995-1996 и 2002-2004 гг.

Важным направлением современной кардиологии является профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Одним из значимых мероприятий профилактики является применение антитромбоцитарных препаратов.

В настоящее время выделяют три группы антитромбоцитарных препаратов, в основе применения которых лежат принципы доказательной медицины, использующие понятия эффективности и безопасности:

- ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота, АСК);
- блокаторы АДФ-рецепторов (тиклопидин, клопидогрел, прасутрел, тикагрелор);
- блокаторы гликопротеиновых рецепторов P₂/P₁a для внутривенного

АСК в первичной профилактике кардиоваскулярных событий

В 2009 г. в журнале The Lancet Anti-thrombotic Trialists' Collaboration (ATC, 2009) был опубликован метаанализ рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения АСК в первичной и вторичной профилактике сосудистых событий (инфаркта миокарда — ИМ, инсульта и смерти от сосудистых заболеваний). Он основывался на данных 6 исследований по первичной профилактике (включавших около 95 тыс. пациентов группы низкого риска) и 16 — по вторичной (17 тыс. пациентов группы высокого риска). Результаты показали, что применение АСК для первичной профилактики способствует пропорциональному снижению риска развития серьезных сосудистых событий на 12% ($p=0,0001$), главным образом за счет снижения почти на 1/5 риска нефатального ИМ ($p<0,0001$). Прием АСК практически не оказал влияния на частоту возникновения инсульта (в том числе частота геморрагического инсульта составила 0,04% по сравнению с 0,03% для плацебо; $p=0,05$). Не выявлено различий в показателях смертности от сосудистых причин (0,19% в год) по сравнению с группой контроля. Частота возникновения больших желудочно-кишечных и



указано, что АСК остается золотым стандартом в первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий; при непереносимости АСК или при противопоказаниях к применению ее можно заменить клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая — 75 мг/сут).

Поскольку клопидогрел и АСК угнетают разные пути активации тромбоцитов, для увеличения выраженности антиагрегантного действия рационально использовать их одновременно. Представления о целесообразности добавления клопидогрела к АСК при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST основываются на результатах крупного исследования CURE.

Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел) при стабильной стенокардии не рекомендована к рутинному применению. В руководствах АСС/АНА (2007) указывается необходимость в дополнение к приему АСК у больных с острым коронарным синдромом перорального применения 75 мг клопидогрела ежедневно независимо от того, проводится ли реперфузионная терапия или нет. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии также показано после операций коронарного шунтирования для предотвращения тромбоза шунтов.

Тройная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел + блокаторы гликопротеиновых рецепторов P₂Y₁₂/P₂U₁) является клинически и экономически обоснованной только у пациентов с инвазивной стратегией лечения острого коронарного синдрома. При других терапевтических стратегиях преимуществ тройной антитромбоцитарной терапии перед двойной не показано.

Выбор дозы АСК

Вопрос об оптимальных дозах АСК, обеспечивающих адекватный антитромбоцитарный эффект и профилактику сердечно-сосудистых осложнений, в настоящее время уже практически разрешен. Результаты метаанализа АТС (2002) показали, что АСК в низких дозах (75–100 мг/сут) при длительной терапии так же эффективно предотвращает риск сердечно-сосудистых событий, как и использование препарата в средних (160–325 мг/сут) и высоких (500–1500 мг/сут) дозах. Наряду с этим применение препарата в дозах превышающих 200 мг/сут, сопровождалось достоверным повышением риска нежелательных явлений: при повышении дозы препарата пропорционально возрастал риск желудочно-кишечных осложнений, в том числе кровотечений.

Подходы к повышению безопасности применения АСК

АСС/АНА и Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) был совместно разработан Консенсус по снижению гастроинтестинального риска при применении антитромбоцитарных препаратов и нестероидных противовоспалительных препаратов (2008).

Согласно Консенсусу АСС/ACG/АНА препаратами выбора для терапии и профилактики желудочно-кишечных осложнений вследствие приема АСК являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Наиболее выраженный положительный эффект с целью профилактики желудочно-кишечных осложнений при приеме АСК наблюдался в тех случаях, когда терапия ИПП сопровождалась эрадикацией *Helicobacter pylori*. Применение АСК в комбинации с ИПП является более предпочтительной тактикой в уменьшении риска язвенных кровотечений у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных осложнений, чем применение клопидогрела.

Риск развития осложнений со стороны органов пищеварительной системы повышается с увеличением дозы АСК, и для постоянного приема не следует без необходимости назначать препарат в дозе выше 81 мг/сут.

На отечественном фармацевтическом рынке доверие врачей и пациентов завоевал комбинированный препарат Кардиомагнил (Nuscomed, Дания), содержащий АСК и гидроксид магния.

К основным преимуществам Кардиомагнила можно отнести следующие:

- Оптимальная доза АСК, достаточная для обеспечения необходимого антитромбоцитарного эффекта, как для длительного применения (75 мг) при минимальных побочных эффектах, так и для лечения острых состояний, требующих более высоких доз (150 мг).
- Включение в состав препарата гидроксида магния — невсасывающегося антацида, который обеспечивает гастропротективный эффект и не влияет на всасываемость АСК.
- Быстрота наступления эффекта.
- Безопасность при длительном применении.
- Выраженное гастропротективное действие.

Кардиомагнил может использоваться не только в качестве препарата для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, но и в качестве препарата, который позволяет снизить частоту побочных реакций АСК со стороны желудочно-кишечного тракта.

Подготовил **Юрий Кириченко**



Новини

Применение психотропных препаратов и риск развития сердечно-сосудистых событий у женщин с подозрением на ИБС: результаты исследования WISE



Американские ученые провели исследование WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), задачей которого было изучение взаимосвязи между применением психотропных лекарственных средств и риском развития сердечно-сосудистых событий у женщин с симптомами ишемии миокарда, которым проводили коронарную ангиографию.

Женщин разделили на четыре группы в зависимости от приема психотропных препаратов (антидепрессантов, анксиолитиков):

- не принимавшие эти лекарственные средства (n=352);
- только анксиолитики (n=67);
- только антидепрессанты (n=58);
- комбинация антидепрессантов и анксиолитиков (n=39).

Было проведено проспективное наблюдение за участниками исследования в среднем в течение 5,9 года. Фиксировали фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (госпитализация в связи с нефатальным инфарктом миокарда (ИМ), инсультом, застойной сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, смерть от любой причины).

Исследователи установили, что применение антидепрессантов ассоциируется с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий (относительный риск (ОР)=2,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–3,93) и смерти (ОР=2,15; 95% ДИ 1,16–3,98), в то время как прием анксиолитиков в виде монотерапии не является предиктором сердечно-сосудистых катастроф и смерти.

Итоговая регрессионная модель, учитывающая демографические характеристики, наличие симптомов депрессии и тревоги, сердечно-сосудистых факторов риска, показала, что в группе комбинированной терапии антидепрессантами и анксиолитиками по сравнению с группой не принимавших психотропные препараты был значительно выше риск сердечно-сосудистых событий (ОР=3,98; ДИ 1,74–9,1; p=0,001) и смерти (ОР=4,7; ДИ 1,7–2,97; p=0,003).

Таким образом, результаты исследования WISE показали, что такие факторы, как наличие симптомов депрессии, резистентной к терапии, или же прием антидепрессантов ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у женщин с симптомами ишемии миокарда.

Krantz D.S. et al. Heart. 2009 Dec; 95(23): 1901–1906

Эноксапарин vs нефракционированный гепарин при проведении elective ЧКВ: результаты годичного наблюдения за участниками исследования STEEPLE

В то время как о долгосрочных исходах чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) сегодня уже известно, данные о сравнительной эффективности эноксапарина и внутривенного введения нефракционированного гепарина в отношении их влияния на долгосрочный прогноз у пациентов, перенесших ЧКВ, весьма ограничены.

Французские ученые провели анализ результатов годичного наблюдения за 3528 пациентами, включенными в исследование STEEPLE (SafeTy and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous coronary intervention patients, an international randomized Evaluation). Пациенты, которым проводили elective ЧКВ, были рандомизированы в три группы:

- внутривенного введения эноксапарина 0,5 мг/кг;
- внутривенного введения эноксапарина 0,75 мг/кг;
- внутривенного введения нефракционированного гепарина.

В качестве первичной конечной точки была выбрана общая смертность через год после проведения процедуры.

Показатели общей смертности соответственно составили:

- с 1-го месяца до 1 года - 1,4%, 2,0% и 1,5%;
- с дня рандомизации до 1 года - 2,3%, 2,2% и 1,9%.

Многофакторный анализ позволил определить независимые факторы риска смерти на протяжении года после ЧКВ: нефатальный ИМ и/или ургентная реваскуляризация сосуда-мишени в течение 30 дней после ЧКВ (ОР=3,5; 95% ДИ 1,7–7,3; p<0,001); большое кровотечение в течение 48 часов после вмешательства (ОР=3,0; 95% ДИ 1,1–8,5; p=0,04).

Таким образом, показатели общей смертности на протяжении года после elective ЧКВ оказались низкими и сопоставимыми во всех группах пациентов. Независимыми факторами риска смерти за этот период стали перипроцедурные ишемия и кровотечения.

Montalescot G. et al. JACC Cardiovasc Interv. 2009 Nov; 2(11): 1083–1091

Частота фибрилляции предсердий исходно и во время последующего наблюдения за участниками исследования ALLHAT

В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) было установлено, что монотерапия амлодипином, лизиноприлом или доксазозином по эффективности не превосходит тиазидоподобный диуретик хлорталидон в профилактике развития ИБС или других сердечно-сосудистых заболеваний.

Задачей данного субанализа стало определение исходной распространенности фибрилляции предсердий (ФП) и частоты возникновения новых случаев ФП и трепетания предсердий (ТП) во время исследования ALLHAT, а также оценка их влияния на клинический исход.

Исходно ФП/ТП отмечены у 423 пациентов (1,1%), с большей частотой у мужчин (ОР=1,72; 95% ДИ 1,37–2,17) и не чернокожих больных (ОР=2,09; 95% ДИ 1,58–2,75). Их распространенность увеличивалась с возрастом (p<0,001) при наличии ИБС, другой сердечно-сосудистой патологии, ожирения, снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности <35 мг/дл.

Впервые выявленные во время исследования ФП/ТП ассоциировались со схожими исходными факторами риска, а также с обнаруженной при ЭхоКГ гипертрофией левого желудочка. Они зарегистрированы у 641 пациента (2%), их частота не отличалась на фоне применения разных антигипертензивных средств, за исключением группы доксазозина, также не было установлено различий в подгруппах пациентов, принимавших и не принимавших правастатин.

ФП/ТП, имевшие место до начала исследования, ассоциировались с увеличением смертности (ОР=2,82; 95% ДИ 2,36–3,37; p<0,001), риска развития инсульта (ОР=3,63; 95% ДИ 2,72–4,86; p<0,001), сердечной недостаточности (ОР=3,17; 95% ДИ 2,38–4,25; p<0,001), фатальной ИБС или нефатального ИМ (ОР=1,64; 95% ДИ 1,22–2,21; p<0,01). Установлено увеличение приблизительно в 2,5 раза риска смерти в тех случаях, когда ФП/ТП отмечались впервые или развивались во время исследования (ОР=2,42; 95% ДИ 2,11–2,77; p<0,001).

Авторы сделали вывод, что в популяции пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском наличие ФП/ТП в анамнезе или их появление ассоциируется с увеличением смертности. За исключением доксазозина, медикаментозная терапия, применявшаяся в исследовании ALLHAT (антигипертензивные средства, правастатин), не влияла на частоту ФП/ТП.

Haywood L.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2009 Nov 24; 54(22): 2023–2031

Подготовила **Наталья Мищенко**