

Антитромбоцитарная терапия в лечении ОКС: место клопидогреля

Антитромбоцитарная терапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), направленного на увеличение эффективности реперфузионной терапии и улучшение прогноза больных. Одним из ведущих направлений антитромбоцитарной терапии при ОКС является назначение оральных дезагрегантов, прежде всего клопидогреля. Механизм основного действия клопидогреля – снижения активности тромбоцитов – заключается в ингибировании АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов путем необратимого связывания с белковым рецептором мембраны P2Y₁₂.

О некоторых аспектах применения клопидогреля в лечении больных ОКС на современном этапе наш корреспондент беседовала с доктором медицинских наук, профессором Олегом Валерьевичем Аверковым (Российский университет дружбы народов, г. Москва).

– **Какая роль отводится сегодня клопидогрелю в лечении пациентов с ОКС?**

– В клинических исследованиях была доказана способность клопидогреля улучшать проходимость артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, положительно влиять на клиническое течение инфаркта миокарда и, как следствие, снижать риск различных осложнений при этом заболевании, включая риск смерти. Сочетанное применение клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты (АСК) у больных с ОКС, включая инфаркт миокарда (ИМ), требующий тромболитической терапии, является современным стандартом ведения таких пациентов, и, несмотря на появление в последние годы новых антитромбоцитарных препаратов, клопидогрель по-прежнему занимает важное место в схеме антитромбоцитарной терапии этого заболевания, что отражено в современных международных рекомендациях по ведению пациентов с ОКС.

– **В 2011 году вышли в свет новые Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) по ведению пациентов с нестабильной стенокардией (НС)/ИМ без элевации сегмента ST (ИМбСТ). Какие позиции занимает клопидогрель в этом документе?**

– В новых американских рекомендациях по лечению ИМбСТ в разделе «Ранняя госпитальная антитромбоцитарная терапия» для клопидогреля определены следующие показания.*

• Клопидогрель (в нагрузочной дозе, затем ежедневно в поддерживающей дозе) должен быть назначен пациентам с НС/ИМбСТ, которые не могут получать АСК из-за гиперчувствительности или выраженной гастроинтестинальной непереносимости (класс рекомендации I, уровень доказательств B).

• Пациентам с верифицированным диагнозом НС/ИМбСТ, относящимся к группе умеренного или высокого риска, у которых запланирована первичная инвазивная стратегия ведения, при поступлении должна быть назначена двойная антитромбоцитарная терапия – АСК плюс второй препарат. Выбор последнего включает: при поступлении – клопидогрель (I, B) или ингибитор GP IIb/IIIa (I, A), при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – клопидогрель (I, A; если не был назначен до ЧКВ), прасугрель (I, B) или ингибитор GP IIb/IIIa (I, A).

• Пациентам с НС/ИМбСТ, которым запланирована первичная консервативная стратегия ведения, клопидогрель (в нагрузочной дозе, затем ежедневно в поддерживающей дозе) должен быть добавлен к АСК и антикоагулянтной терапии как

можно быстрее после поступления; прием клопидогреля должен продолжаться не менее 1 мес, в идеале – 1 год (I, B).

• Пациентам с НС/ ИМБПСТ, у которых планируется ЧКВ, рекомендуется нагрузочная доза тиенопиридина: клопидогрель 300-600 мг как можно раньше до или во время ЧКВ (I, A) или прасугрель 60 мг как можно раньше после уточнения анатомии коронарных сосудов и принятия решения о проведении ЧКВ, но не позднее 1 ч после ЧКВ (I, B).

• У пациентов, подвергшихся ЧКВ, клопидогрель в суточной дозе 75 мг должен приниматься не менее чем 12 мес (I, B).

В разделе «Рекомендации для реконвалесцентов и длительная антитромбоцитарная терапия» клопидогрель занимает следующие позиции.

• Пациентам с НС/ИМбСТ, получавшим медикаментозную терапию без стентирования, клопидогрель 75 мг/сут (в дополнение к АСК) должен быть назначен не менее чем на 1 мес, в идеале – на 1 год (I, B).

• Пациентам с НС/ИМбСТ, которым установлен покрытый или цельнометаллический стент, длительность поддерживающей терапии клопидогрелем в дозе 75 мг/сут должна составлять не менее 12 мес (I, B).

• У пациентов, выздоровевших после НС/ИМбСТ, которые не могут получать АСК из-за гиперчувствительности или выраженной гастроинтестинальной непереносимости (несмотря на применение гастропротекторов, таких как ингибиторы протонной помпы), предпочтительным препаратом является клопидогрель в дозе 75 мг/сут (I, A).

– **Чем обусловлена необходимость применения клопидогреля в нагрузочной дозе при проведении ранней госпитальной антитромбоцитарной терапии?**

– Клопидогрель является пролекарством и требует ферментного превращения в активный метаболит с помощью печеночных цитохромов, что сопряжено с определенными временными затратами. Скорость этого процесса и проявление ожидаемого антитромбоцитарного эффекта клопидогреля определяются множеством факторов, среди которых немаловажное место занимает доза препарата. Применение стандартной дозы (75 мг 1 раз в сутки) ведет к максимально достижимому подавлению активности тромбоцитов лишь через несколько дней от начала приема препарата. Подобная задержка наступления антитромбоцитарного эффекта клопидогреля неприемлема как для консервативной стратегии ведения пациентов с ОКС, которая на сегодня является наиболее распространенной в России и в Украине, так и для раннего инвазивного лечения больных с ОКС. Быстрое проявление антитромбоцитарного эффекта необходимо также и при плановом выполнении ЧКВ у не получивших клопидогрель стабильных больных в тех случаях, когда решение о



О.В. Аверков

выполнении процедуры принимается в ангиографической лаборатории сразу после выполнения коронарной ангиографии. Преодоление этой проблемы, как и частичное решение проблемы «резистентности» к клопидогрелю, обеспечивает использование нагрузочных доз препарата.

– **Какие существуют нагрузочные дозы клопидогреля?**

– В крупном исследовании CURE использование у пациентов с ОКС клопидогреля в нагрузочной дозе 300 мг и продолжение терапии этим препаратом до 12 мес в дозе 75 мг/сут в дополнение к АСК обеспечило статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта (в сумме на 20%).

После этого исследования клопидогрель стали использовать в клинической практике при лечении ОКС в нагрузочной дозе 300 мг.

В исследовании CREDO клопидогрель использовали в такой же нагрузочной дозе у пациентов с ОКС перед проведением ЧКВ, после которого следовало его применение в стандартной дозе на протяжении 4 нед в комбинации с АСК. Согласно результатам исследования, преимущества применения клопидогреля перед ЧКВ в отношении риска развития ишемических событий в ближайшие 28 сут наблюдались в подгруппе пациентов, которые получали клопидогрель более чем за 6 ч до ЧКВ.

В дозе 300 мг клопидогрель использовали также в лечении ИМ с подъемом сегмента ST в исследовании CLARITY. В этом исследовании у больных, получавших клопидогрель, первичная конечная точка (отсутствие кровотока по артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, по данным коронарографии, реинфаркт или смерть) регистрировалась достоверно реже по сравнению с группой плацебо (15% случаев против 21,7%, p<0,001).

Кроме того, на 30-й день наблюдения суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, рецидивов ИМ или повторных эпизодов ишемии, требовавших неотложной реваскуляризации, оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо (11,6% против 14,1%, p=0,03). Важным результатом CLARITY стало отсутствие достоверных различий в частоте крупных и мелких кровотечений, внутрисердечных кровоизлияний в группах сравнения.

Продолжение на стр. 12.

Антитромбоцитарная терапия в лечении ОКС: Место клопидогреля

Продолжение. Начало на стр. 11.

— Чем обусловлен интерес к более высоким нагрузочным дозам клопидогреля?

— Этот интерес обусловлен необходимостью в получении более быстрого антитромбоцитарного эффекта в случае первичных ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST и других неотложных вмешательствах. Как следует из результатов анализа подгрупп упомянутого исследования CREDO, использование клопидогреля в дозе 300 мг менее чем за 6 ч до ЧКВ не влияет на риск ишемических событий в ближайшие к процедуре 28 дней. Кроме того, были получены данные о том, что использование клопидогреля в нагрузочной дозе 300 мг и в последующем — в дозе 75 мг/сут обеспечивает недостаточно выраженный антитромбоцитарный эффект приблизительно у 1/3 больных ОКС с подъемом ST.

Остаточная высокая активность тромбоцитов, наблюдающаяся на фоне применения клопидогреля, ассоциируется с повышенным риском тромботических событий — тромбоза стента и ИМ.

— Какие данные накоплены на сегодня в отношении высоких нагрузочных доз клопидогреля?

— В настоящее время наиболее изученной высокой нагрузочной дозой клопидогреля является доза 600 мг, которая обеспечивает более ранний, выраженный и стойкий антитромбоцитарный эффект. Результаты исследований с использованием клопидогреля в нагрузочной дозе 600 мг свидетельствуют о возможности дополнительного снижения частоты ИМ, возникающих в периоперационный период у пациентов, подвергнутых ЧКВ.

! Следует напомнить, что все упомянутые исследования, как и все исследования с нагрузочными дозами клопидогреля, выполнены с использованием оригинального препарата (Плавикс), а не генериков. Наличие на рынке Плавикса в дозировке 300 мг в 1 таблетке обуславливает удобство его применения в случае необходимости использования высокой нагрузочной дозы. При этом следует помнить, что проблема избытка примесей и точного содержания лекарственного вещества в таблетке препарата в случае использования нагрузочных доз из 8 и более таблеток без должной проверки эффективности и безопасности нагрузочных доз генериков может клинически реализоваться в драматичные последствия для больного.

— В каких исследованиях была доказана эффективность и безопасность применения клопидогреля в дозе 600 мг?

— Клопидогрель в двойной нагрузочной и поддерживающей дозах 600 мг и 150 мг соответственно использовали в исследовании CURRENT-OASIS 7, в котором сравнивали эффективность и безопасность применения высокой дозы этого препарата (600 мг нагрузочная доза с последующим применением на протяжении 7 дней в дозе 150 мг/сут) и стандартного режима дозирования (300 мг — нагрузочная доза с последующим приемом на протяжении 30 дней в дозе 75 мг/сут) у больных ОКС.

В этом исследовании преимущества удвоения дозы клопидогреля были отмечены в многочисленной подгруппе пациентов, подвергнутых ЧКВ, — данные, полученные у таких больных, рассматривались в качестве основного результата исследования. В подгруппе ЧКВ, применение двойной нагрузочной и поддерживающей дозах клопидогреля привело к достоверному снижению комбинированной первичной конечной точки исследования (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) на 15%, риска ИМ на 22%, риска тромбоза стента — на 42%.

Данные метаанализа семи крупных исследований, включавших 25 383 больных (в том числе больных, включенных в CURRENT-OASIS 7), подвергнутых ЧКВ, показали, что частота крупных сердечно-сосудистых событий при использовании 600 мг клопидогреля на 34% ниже по сравнению с таковой при использовании клопидогреля в дозе 300 мг. При этом не отмечено увеличения риска крупных кровотечений.

Вопрос о возможности начала лечения клопидогрелем в дозе 600 мг непосредственно перед ЧКВ остается актуальным на сегодня для интервенционных клинических центров США и стран Европы, где ЧКВ является распространенным методом лечения ОКС.

В настоящее время мы располагаем результатами исследования ARMYDA PRELOAD, которые позволяют сделать вывод, что в случае необходимости назначение клопидогреля 600 мг непосредственно перед ЧКВ может считаться безопасной и эффективной альтернативой его назначению за несколько часов до процедуры.

— Какая тактика определена на сегодня в отношении пациентов с повторным ОКС или ЧКВ, уже получающих АСК и клопидогрель, в рамках лечения после предыдущего ОКС или ЧКВ?

— Теоретически таких больных следует рассматривать как «подготовленных» к ЧКВ и не требующих нагрузочной дозы клопидогреля. Однако все имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о том, что нагрузочная доза клопидогреля у пациентов, уже принимающих двойную антиагрегантную терапию, обеспечивает дополнительный антиагрегантный эффект и улучшает клинические исходы ЧКВ.

В частности, это было продемонстрировано в исследовании ARMYDA-4 RELOAD, в которое были включены 503 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) или ОКС, получавшие нагрузочную дозу клопидогреля (600 мг за 4-8 ч до вмешательства) или плацебо. За 30 дней наблюдения в группе нагрузочной дозы было меньше сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация), при этом улучшение исходов достигалось исключительно за счет больных с ОКС (около 40% пациентов). Количество кровотечений было сопоставимым в сравниваемых группах (6% больных в каждой группе).

Таким образом, в исследовании ARMYDA-4 RELOAD было показано, что нагрузочная доза клопидогреля перед вмешательством является оправданной даже у больных, которые уже получают этот препарат.

— Допустимо ли повторное использование клопидогреля в нагрузочной дозе?

— Подход, предусматривающий использование повторных нагрузочных доз клопидогреля, в основном в связи с ЧКВ, оказался достаточно перспективным, тогда как увеличение нагрузочной дозы до 900 мг не привело к дополнительному антитромбоцитарному эффекту.

В исследовании PREPAIR с участием 148 пациентов со стабильной ИБС и плановым ЧКВ было подтверждено предположение о том, что двойная нагрузочная доза клопидогреля в 600 мг может оказаться эффективнее стандартных однократных доз в 300 и 600 мг. В этом исследовании при использовании двойной нагрузочной дозы клопидогреля (1200 мг в пределах суток) на всех этапах лечения наблюдался более выраженный антитромбоцитарный эффект. Количество больных, «не ответивших» на клопидогрель, в группе двойной нагрузочной дозы было достоверно меньшим по сравнению с группами стандартных однократных доз препарата. Кроме того, при использовании двойной нагрузочной дозы клопидогреля в 600 мг пиковая агрегация тромбоцитов не снижалась менее чем на 10%, тогда как в группах других режимов использования клопидогреля такие снижения наблюдались у части больных. Крупные геморрагические и ишемические события в исследовании не были зарегистрированы, а частота мелких геморрагических осложнений оказалась сходной во всех группах.

Следует отметить, что обнадеживающими выглядят и первые попытки использования повторных высоких нагрузочных доз клопидогреля у пациентов с «генетической резистентностью» к клопидогрелю. Так, в исследовании L. Bonello и соавт. подобная тактика привела к исчезновению «генетически предопределенной резистентности» к клопидогрелю у большей части больных (гомо- и гетерозиготных по 2C19), первоначально не продемонстрировавших адекватный ответ на первую дозу клопидогреля 600 мг. Результаты анализа данных этого исследования свидетельствуют о том, что повторные нагрузочные дозы клопидогреля (последовательно вводились 4 дозы в 600 мг одному пациенту), используемые при недостаточном ответе тромбоцитов, позволяют практически полностью преодолеть «генетическую резистентность» к клопидогрелю.

! Таким образом, использование нагрузочных доз клопидогреля позволяет в значительной степени оптимизировать антитромбоцитарное лечение пациентов с ОКС и ослабить межиндивидуальные различия в тромбоцитарном ответе на клопидогрель.

К потенциальным достоинствам клопидогреля по сравнению с регистрируемыми новыми антитромбоцитарными средствами следует отнести тщательно изученные и обоснованные возможности использования высоких нагрузочных доз (600 мг и более на прием), повторное использование этих доз, а также преодоление «резистентности», в том числе генетической, с помощью многократных нагрузочных доз.

! Отмечу, что все упомянутые исследования с нагрузочными дозами клопидогреля выполнены с использованием оригинального препарата Плавикс. Данные в отношении биоэквивалентности нагрузочных доз генериков на сегодня отсутствуют.

* Прямой, обратимый ингибитор рецептора АДФ P2Y12 тикагрелор был одобрен FDA после утверждения рекомендаций ACC/AHA по лечению ИМБСТ.