ZU_2012_ ardio_5_finish.qxd 21.11.2012 17:06 Page 7

Современная стратегия лечения острого коронарного синдрома: антитромботическая терапия

По материалам XIII Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября, г. Киев)

Е.Н. Амосова

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Екатерина Николаевна Амосова в ходе сателлитного симпозиума Санофи, посвященного современной стратегии антитромботического лечения у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), представила доклад, в котором осветила состояние проблемы антитромбоцитарной терапии у пациентов данной категории.

– Впервые способность антитромбоцитарной терапии улучшать прогноз при ОКС с элевацией сегмента ST была продемонстрирована в 1988 г. в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ISIS-2. По сравнению с плацебо аспирин, назначаемый в дозе 162 мг/сут, через 5 недель снижал общую летальность на 23%, а в комбинации с тромболитиком стрептокиназой – на 42% (в обоих случаях p<0,00001). Сходные данные получены и у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST. В частности, по результатам одного из метаанализов, применение аспирина уменьшало частоту достижения комбинированной конечной точки (смерть + повторный острый инфаркт миокарда, ОИМ) на 53% по сравнению с плацебо или контролем.

Однако, несмотря на столь высокую эффективность, терапия аспирином имеет и ряд ограничений. К наиболее важным из них относят низкую приверженность пациентов к приему данного лекарственного средства, а также фармакокинетическое взаимодействие с другими нестероидными противовоспалительными препаратами. Показано, что независимо от того, насколько выражена селективность действия нестероидных противовоспалительных препаратов на ЦОГ-2, их совместный прием с аспирином ассоциируется с повышением риска смерти в 1,3-2,8 раза. Меньшее значение имеет так называемая биохимическая резистентность к аспирину, которая, по данным агрегометрии с арахидоновой кислотой, отмечается лишь у 5-10% больных.

Значительно повысить эффективность лечения ОКС позволила двойная антитромбоцитарная терапия – совместное назначение аспирина и клопидогреля. Роль этой стратегии иллюстрируют результаты двух крупных РКИ, в которых участвовали больные ОКС, преимущественно лечившиеся консервативно. В одно из них, РКИ CURE, включили пациентов с ОКС без элевации сегмента ST (n=12566), длительность наблюдения за которыми составила 12 мес. Назначение клопидогреля приводило к дополнительному снижению частоты сердечно-сосудистых событий на 20% по сравнению с плацебо.

! По данным РКИ COMMIT, в котором изучалась эффективность двойной антитромбоцитарной терапии при ОКС с элевацией сегмента ST (n=45852) с применением консервативной стратегии, в том числе у больных после тромболизиса, через месяц лечения с добавлением клопидогреля частота сердечно-сосудистых событий снижалась на 9%, а общая летальность – на 7% по сравнению с плацебо, причем без существенного повышения риска тяжелых кровотечений.

Однако необходимо иметь в виду, что в развитых странах более половины больных ОКС подвергаются перкутанным коронарным вмешательствам (ПКВ). Добавление клопидогреля к схеме лечения таких пациентов также способствовало уменьшению суммарной частоты смерти и ИМ на 31% по истечении 12 мес у больных ОКС без подъема сегмента ST (РКИ PCI-CLARITY).

Эффективность клопидогреля как компонента двойной терапии у пациентов с ОКС в реальной клинической практике получила подтверждение в регистре ACOS. Все больные, данные о которых включили в указанный регистр (n=5886), были рандомизированы в три группы: не подвергавшиеся реперфузии (n=1445); получавшие тромболизис (n=1743); перенесшие ПКВ (n=2707).

! Установлено, что достоверное (p<0,001) увеличение выживаемости у пациентов, получавших клопидогрель, наблюдалось не только при консервативном лечении, но и в случаях выполнения ПКВ.

В настоящее время изучаются различные подходы, которые могли бы повысить эффективность двойной антитромбоцитарной терапии. В РКИ CURRENT – OASIS-7, в которое включили пациентов с ОКС, получавших двойную терапию (70% больных подвергались ПКВ), сравнивалось влияние на комбинированную конечную точку двух доз аспирина и двух доз клопидогреля. К 30-м суткам наблюдения суммарная частота случаев сердечно-сосудистой смерти, ОИМ и мозгового инсульта у пациентов, получавших аспирин в дозе 300-325 и 75-100 мг/сут, не отличалась ни в общей группе обследованных, ни среди больных, подвергавшихся ПКВ (впрочем, необходимо отметить, что прием высоких доз аспирина не ассоциировался с увеличением риска тяжелых кровотечений). Другим возможным подходом является обеспечение более полной блокады АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов путем повышения дозы клопидогреля. Установлено, что выраженность антиагрегантного эффекта данного препарата in vitro подчиняется распределению, близкому к нормальному. При этом резкое снижение агрегации приводит к увеличению риска геморрагических осложнений, в то время как ее недостаточное торможение сопровождается повышением риска ишемии. О том, насколько реален оптимальный баланс между этими рисками при увеличении дозы клопидогреля, свидетельствуют результаты РКИ HORIZONS-AMI. В него включили больных ОКС с элевацией сегмента ST, которым выполняли первичное ПКВ. Пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа получала клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг (n=1153), вторая – 600 мг (n=2158). К концу 30-дневного периода наблюдения у больных второй группы снижалась не только частота повторного ОИМ (1,4 против 2,6%, p=0,01), но и общая летальность – на 35% (2,0 против 3,1%, p=0,03); при этом различия в частоте тяжелых кровотечений отсутствовали. Аналогичные результаты были получены и у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, которым выполнялось стентирование.

Метаанализ результатов нескольких РКИ показал, что повышение нагрузочной дозы клопидогреля с 300 до 600 мг сопровождается снижением относительного риска достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + ОИМ в течение первых 30 сут после ОКС) на 46% (p=0,02), тогда как риск кровотечений, даже нетяжелых, не увеличивается.

В уже упоминавшемся РКИ CURRENT – OASIS-7 был предпринят следующий шаг на пути к интенсификации антитромбоцитарной терапии: пациентам с ОКС, которым выполняли ПКВ, клопидогрель, принимавшийся в нагрузочной дозе 600 мг, далее на протяжении 7 дней назначали в поддерживающей дозе 150 мг/сут (схема 600+7×150), после чего переходили на прием 75 мг/сут.

! Установлено, что по сравнению с больными, получавшими клопидогрель по стандартной схеме 300+75, у таких пациентов относительный риск кардиоваскулярных событий (сердечно-сосудистая смерть + ОИМ + мозговой инсульт) к концу первого месяца снизился на 15% (p=0,036).

Таким образом, согласно современным рекомендациям больным ОКС, которым выполняют ПКВ, клопидогрель в составе двойной антитромбоцитарной терапии:

- показан во всех случаях вне зависимости от стратегии и вида стента;
- должен назначаться как можно раньше в нагрузочной дозе 600 мг;
- показан на протяжении последующих 7 дней в поддерживающей дозе 150 мг/сут у пациентов высокого риска.

Назначая клопидогрель, следует учитывать ограничения, свойственные этому препарату. Клопидогрель является пролекарством, которое превращается в активный метаболит под воздействием печеночного цитохрома P450. Поэтому есть предпосылки к тому, что совместный прием с другими препаратами, также метаболизирующимися с участием цитохрома P450, например, ингибитором протонной помпы, может снижать антиагрегантную эффективность клопидогреля. Об этом свидетельствуют результаты исследований in vitro, а также данные ретроспективного анализа исходов лечившихся. В то же время к клинической оценке подобных клинико-фармакологических взаимодействий нужно относиться критически. Так, в свое время не подтвердились данные о негативном влиянии терапии аспирином на клиническую эффективность лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. В этом отношении весьма показательны результаты РКИ COGENT, в котором пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + клопидогрель), рандомизировали в группы плацебо (n=1885) и омепразола в дозе 20 мг/сут (n=1876). Установлено, что лечение омепразолом снижало частоту развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на 66% (p=0,007), но не оказывало влияния на суммарную частоту и в то же время не ухудшало сердечно-сосудистый прогноз (отсутствие случаев сердечно-сосудистой смерти, ОИМ, мозгового инсульта и реваскуляризации миокарда).

Отдельного обсуждения требует роль полиморфизма гена P2C19 цитохрома P450 в реализации антиагрегантного эффекта клопидогреля. В исследованиях in vitro было установлено, что у добровольцев, принимавших клопидогрель, наличие даже одной «дефектной» аллели ассоциируется с более высокой остаточной АДФ-зависимой агрегацией тромбоцитов, чем у лиц без «дефектных» аллелей (Hullot et al., 2006). По данным некоторых, но не всех ретроспективных исследований, у лечившихся клопидогрелем больных с аллелем CYP2C19*2 по сравнению с пациентами без такового суммарная частота сердечно-сосудистых событий (смерть + ОИМ + мозговой инсульт + экстренная реваскуляризация миокарда) оказалась повышенной (Hullot et al., 2010). На основании этих данных ряд авторов предлагают у больных, которым планируется назначать клопидогрель, проводить скрининг на наличие «дефектных» полиморфизмов гена CYP2C19. Тем не менее подобная рекомендация представляется малообоснованной. Во-первых, даже в исследованиях in vitro влияние этого полиморфизма на вариабельность ответа тромбоцитов на клопидогрель не превышает 7-12% (Shuldiner, 2009; Campo, 2011). Во-вторых, распространенность гетерозиготного носительства CYP2C19*2 составляет лишь 15%, а гомозиготное носительство, при котором антиагрегантная эффективность клопидогреля in vitro снижается более ощутимо, отмечается еще реже – примерно в 2% случаев. Однако самым важным является то, что вывод об ассоциации «дефектных» аллелей CYP2C19*2 с меньшей клинической эффективностью клопидогреля основан только на данных ретроспективного анализа. Иные результаты были получены в специально спланированном исследовании T. Park и соавт. (2011). В это исследование включили 2849 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и без такового. Более чем за 12 ч до проведения ПКВ (элютинг-стентирования) всем больным назначали различные нагрузочные дозы клопидогреля и через 24-48 ч определяли остаточную реактивность тромбоцитов in vitro с помощью прибора Veritry-Now. Оказалось, что в группе пациентов с повышенной и низкой остаточной реактивностью тромбоцитов частота сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ОИМ, тромбоз стента, мозговой инсульт) в течение двухлетнего периода наблюдения была одинаковой. Не отличалась и частота достижения таких вторичных точек, как смерть, ИМ и тромбоз стента.

! Следовательно, по данным клинического исследования, повышенная реактивность тромбоцитов in vitro не снижает клиническую эффективность клопидогреля у больных ОКС.

В последние несколько лет группа блокаторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов, подавляющих их АДФ-зависимую агрегацию, пополнилась несколькими препаратами, из которых в клиническую практику внедрены прасугрель и тикагрелор. Прасугрель, как и клопидогрель, вызывает необратимую блокаду тромбоцитарных рецепторов, а его превращение в активное лекарство также опосредуется цитохромом P450. Однако влияние на антиагрегантный эффект препарата in vitro полиморфизма гена CYP2C19 в настоящее время не установлено.

Существенными отличиями фармакологических свойств обладает тикагрелор. Во-первых, этому препарату свойственна обратимость блокады P2Y12-рецепторов, что может иметь клиническое значение при возникновении геморрагических осложнений антитромбоцитарной терапии. Во-вторых, тикагрелор является активным лекарством и не требует метаболизации с участием цитохрома P450.

К настоящему времени проведено 2 РКИ, в которых сопоставляли эффективность клопидогреля и прасугреля у больных ОКС. Более раннее из них – TRITON-TIMI-38 включало пациентов, которым выполняли ПКВ. Было показано, что при повышенном риске тяжелых кровотечений терапия прасугрелем ассоциируется с меньшей частотой сердечно-сосудистых событий, чем лечение клопидогрелем. Полученные результаты позволили рекомендовать назначение прасугреля в качестве средства антиагрегантной терапии у больных ОКС с невысоким геморрагическим риском, которым выполняют ПКВ. В то же время следует принимать во внимание, что нагрузочная доза клопидогреля, которую

Продолжение на стр. 8.

ZU_2012_ ardio_5_finish.qxd 21.11.2012 17:06 Page 8

Современная стратегия лечения острого коронарного синдрома: антитромботическая терапия

По материалам XIII Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября, г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 7.

получали пациенты группы контроля, в данном РКИ составляла только 300 мг, то есть не соответствовала оптимальной – 600 мг. Во втором РКИ, TRILOGY, результаты которого были оглашены недавно, сравнительная эффективность клопидогреля и прасугреля изучалась у больных ОКС, которых лечили консервативно (n=7245). С целью минимизировать риск геморрагических осложнений в исследование не включали пациентов старше 75 лет, а доза прасугреля зависела от массы тела больного (5 мг при массе тела <60 кг, 10 мг при массе тела ≥60 кг). По влиянию на первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть + ОИМ + мозговой инсульт) прасугрель не имел преимуществ перед клопидогрелем, однако не способствовал повышению риска тяжелых кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием. Последнее объяснялось отбором пациентов по возрасту и с учетом массы тела при выборе дозы прасугреля.

! Таким образом, согласно данным РКИ TRILOGY фармакокинетически и фармакодинамически большая антиагрегантная активность in vitro прасугреля по сравнению с клопидогрелем оказалась клинически незначимой.

Сравнительной оценке клинической эффективности тикагрелора и клопидогреля было посвящено широкомасштабное РКИ PLATO, включавшее больных ОКС умеренного и высокого риска, среди которых 75% выполняли ПКВ, и только 25% вели консервативно. По результатам этого РКИ, тикагрелор продемонстрировал существенно более высокую эффективность, чем клопидогрель, как по первичной конечной точке – суммарной частоте сердечно-сосудистых событий (на 16%), так и по общей смертности (на 22% меньше) и ОИМ (на 16% меньше). При этом общая частота кровотечений в группе тикагрелора оказалась сопоставимой с таковой в группе клопидогреля при более высокой (на 20%) частоте кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием.

! Несмотря на несомненные преимущества тикагрелора, доказанные в РКИ PLATO, следует заметить, что данному исследованию был присущ ряд ограничений. Так, во-первых, больные, которым проводили ПКВ, принимали клопидогрель в субоптимальной дозе 300+7×75, тогда как рекомендуемая доза 600+7×150 дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых событий. Во-вторых, 46% пациентов группы тикагрелора до рандомизации принимали клопидогрель. Другими словами, на момент назначения тикагрелора почти у половины больных клопидогрель уже реализовал свой антиагрегантный эффект.

Заслуживает внимания и тот факт, что на фоне терапии тикагрелором общая смертность снижалась больше, чем частота ИМ и сосудистых осложнений, что требует объяснений. Возможно, это отчасти связано с наличием у тикагрелора каких-то иных, не зависящих от антиагрегантного эффекта механизмов действия. В настоящее время проводится еще одно РКИ, в котором также сопоставляется эффективность тикагрелора и клопидогреля у больных ОКС.

Результаты РКИ PLATO позволили включить тикагрелор в обновленные (2011, 2012) рекомендации по антитромботической терапии больных ОКС. При ОКС без элевации сегмента ST он показан всем пациентам умеренного и высокого ишемического риска (IB), а при ОКС с подъемом сегмента ST – только тем больным, которым выполняется первичное ПКВ (IB).

! Ограничением, которое необходимо учитывать при использовании тикагрелора, является способность повышать риск геморрагических осложнений, не связанных с аортокоронарным шунтированием (на 20%, по данным РКИ PLATO). Этот побочный эффект тикагрелора – обратная сторона его мощного антиагрегантного действия. Следовательно, тикагрелор не показан тем больным ОКС, у которых повышен риск геморрагических осложнений.

Этим объясняется исключительная важность оценки данного риска при ОКС, для чего разработаны специальные шкалы, в частности шкала CRUSADE. Необходимо учитывать и недостаточную доказательную базу по применению тикагрелора у тех больных ОКС без элевации сегмента ST, которые получают консервативную терапию. Также следует помнить о том, что тикагрелор образует активный метаболит, который, вероятно, также обладает определенным антитромбоцитарным потенциалом. Образование данного метаболита происходит в печени и опосредуется CYP3A4. Поэтому одновременный прием тикагрелора и лекарственных средств, метаболизируемых этим проферментом (к их числу принадлежат и некоторые кардиологические препараты), потенциально способен повлиять на фармакодинамику препарата. Наконец, поскольку тикагрелор обратимо угнетает агрегацию тромбоцитов, его прием в течение суток должен быть двукратным, что может снизить приверженность пациента к терапии и повысить риск тромбоэмболических осложнений при плохой приверженности.

Важность этой проблемы для больных, получающих антиагреганты, иллюстрируют данные регистра MINAP-GPRD, в котором, помимо прочего, оценивали комплайенс к амбулаторному лечению клопидогрелем. Оказалось, что спустя год от начала терапии этот препарат продолжали принимать только 54% пациентов.

! Между тем, как свидетельствуют данные того же регистра, прекращение приема клопидогреля в течение года после ОКС ассоциируется с увеличением риска смерти и повторного ОИМ на 45%.

В заключение необходимо отметить следующие ключевые положения, касающиеся назначения антиагрегантов при ОКС.

1. Двойная антитромбоцитарная терапия, обязательным компонентом которой является клопидогрель*, не только предупреждает развитие тромбоза стента, но и существенно улучшает ближайший и отдаленный прогноз больных ОКС, для которых выбрана консервативная стратегия лечения.

2. У пациентов с ОКС крайне важно оценивать риск геморрагических осложнений и проводить их профилактику.

3. Фармакокинетическое взаимодействие клопидогреля и ингибитора протонной помпы, вероятно, не имеет существенного клинического значения. Тем не менее одновременного приема клопидогреля и омепразола желательно избегать.

4. Клиническое значение вариабельности фармакодинамики ингибиторов тромбоцитарных P2Y12-рецепторов (по данным in vitro) в проспективных исследованиях не доказано.

5. Важным условием успешной терапии больных ОКС является их высокая приверженность к назначаемому лечению и, в частности, к двойной антитромбоцитарной терапии.

*Доказательства эффективности и безопасности клопидогреля в лечении пациентов с ОКС были получены в клинических рандомизированных исследованиях с использованием оригинального клопидогреля – препарата Плавикс компании Санофи.

Подготовил ***Глеб Данин***

XIII Национальный конгресс кар
квинтэссенция знаний, дос

26-28 сентября в г. Киеве состоялся XIII Национальный конгресс кардиоло
ведущие украинские ученые, но и известные международные эксперты
Франции, Бельгии, Португалии, Канады, Г

Вице-премьер-министр, министр здравоохранения Украины Раиса Васильевна Богатырева в ходе церемонии открытия конгресса отметила, что в настоящее время первичная профилактика на основе популяционных стратегий имеет важнейшее значение в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности во всем мире. В Украине уже накоплен некоторый опыт в этой области: реализация 10-летней Государственной программы профилактики и лечения артериальной гипертензии (АГ) обеспечила снижение риска развития серьезных кардиоваскулярных событий, особенно у лиц трудоспособного возраста, а также увеличение продолжительности жизни пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в среднем на 1-1,5 года. Сегодня перед МЗ Украины поставлено большое количество задач в области усовершенствования медицинской помощи кардиологическим пациентам. Их выполнение требует решения вопросов о нормативно-правовом обеспечении системы здравоохранения, формирования здорового образа жизни, участия общественности в развитии системы здравоохранения, повышения уровня образования врачей и осведомленности пациентов о факторах риска ССЗ. Главными целями разрабатываемых государственных программ в области профилактики и лечения ССЗ является повышение доступности медицинской помощи для населения, внедрение принципов страховой медицины, оптимизация неотложной медицинской помощи, а также усовершенствование медицинского обслуживания в рамках охраны материнства и детства.

Президент Ассоциации кардиологов Украины, академик НАМН Украины, директор Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко акцентировал внимание участников конгресса на главных вопросах, которые в настоящее время предстоит решить практическим врачам. Один из них заключается в реализации новой стратегии профилактики ССЗ, и в рамках выполнения этой задачи особое внимание следует уделить малосимптомным и асимптомным пациентам с высоким кардиоваскулярным риском.

– Важной задачей в кардиологии наряду с активизацией профилактических направлений и усовершенствованием специализированной кардиологической помощи населению является объективизация статистических данных в отношении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в Украине. Высокий уровень смертности вследствие заболеваний системы кровообращения в настоящее время не должен рассматриваться изолированно от других медико-социальных показателей. Основной составляющей высокого уровня смертности (до 80%) считается атеросклероз коронарных сосудов, который не является непосредственной причиной смерти, и искусственное завышение этого показателя приводит к искажению статистической отчетности и дискредитации системы здравоохранения Украины. О достоверности статистических данных заставляет задуматься также анализ динамики снижения частоты внезапной кардиальной смерти: существенные положительные изменения за последние 5 лет (-34,6%), а также 100-кратное превышение этого показателя в США по сравнению с Украиной свидетельствуют о том, что представленные результаты не соответствуют действительности.

В рамках конгресса состоялся канадско-украинский симпозиум, в ходе которого **профессор университета Торонто (Канада) Шелдон Тоуб** поделился опытом достижения эффективного контроля артериального давления (АД) в популяции канадских пациентов с АГ.

–Важную роль в улучшении контроля АД (под контролем АД подразумевается достижение и удержание значений <140/90 мм рт. ст.) на уровне популяции в Канаде сыграла реализация образовательной программы, предназначенной для врачей и пациентов, – CHEP (Canadian Hypertension Education Program), внедрение которой было инициировано в 1999 году. Результаты мероприятий, направленных на улучшение контроля АД на уровне канадской популяции, стали ощутимы уже через несколько лет после начала работы программы CHEP.

Так, начиная с 1999 г. наблюдалось неуклонное увеличение частоты назначения в повседневной клинической практике антигипертензивных лекарственных средств, среди которых в 2003 г. чаще всего использовались тиазидные диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В то же время произошли явные изменения в структуре препаратов, применяемых в качестве стартовой АГ. В частности, начиная с 2000 г. отмечается прекращение роста и постепенное снижение частоты использования β-адреноблокаторов в качестве препаратов первой линии антигипертензивной терапии у пациентов пожилого возраста, что соответствовало требованиям национальных руководств, указывающих на нецелесообразность применения этих препаратов при отсутствии жестких показаний. Следует заметить, что результаты внедрения программы CHEP стали ощутимы уже через несколько лет после начала ее работы. В 2007 г. Канада заняла лидирующие позиции в мире по контролю АД в популяции, продемонстрировав снижение доли не охваченных антигипертензивным лечением пациентов с 43 до 17%. Глобальное улучшение контроля АД привело к резкому уменьшению уровня кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в стране на протяжении 1999-2004 гг. Успех программы CHEP в значительной мере обусловлен включением в национальные рекомендации наиболее эффективных методов контроля АД на основании данных доказательной медицины и их активным внедрением в клиническую практику, а также свидетельствует о важной роли национальных образовательных программ для пациентов и врачей в отношении