

Антитромботическая терапия при ОКС без подъема сегмента ST в свете последних международных рекомендаций

Острый коронарный синдром (ОКС) – предварительный диагноз, ориентирующий врача выборе тактики лечения больного, и большое значение при этом имеют клинические критерии, позволяющие выбрать оптимальное лечение с учетом результатов оценки риска развития осложнений. В свое время в процессе разработки ходе таких критериев все ОКС были разделены на сопровождающиеся и не сопровождающиеся стойким подъемом сегмента ST. Развитие ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) с преходящей или стойкой депрессией ST, изменениями зубца T на ЭКГ, сопровождающимися болью или ощущением дискомфорта за грудиной, чаще всего обусловлено острой ишемией миокарда. При этом речь идет о пациентах с нестабильной стенокардией и собственно инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST.

Особенности лечения ОКСбпST стали предметом пристального внимания врачей начиная с 2000 г., когда вышли в свет первые европейские и американские рекомендации по ведению пациентов с этим синдромом. Необходимость разработки рекомендаций была продиктована высоким уровнем смертности у таких больных как в госпитальный, так и в отдаленный периоды. За прошедшее время схема лечения ОКСбпST претерпела значительные изменения в связи с изучением патогенетических механизмов его развития и разработкой новых препаратов для применения на всех этапах ведения пациентов, начиная с первых часов от развития события и заканчивая длительной вторичной профилактикой. Последние обновления современных международных рекомендаций по лечению больных с ОКСбпST стали темой беседы с руководителем отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», доктором медицинских наук, профессором Валентином Александровичем Шумаковым.

– В период с 2007 по 2012 год международные руководства по лечению ОКСбпST неоднократно обновлялись. Каких аспектов ведения пациентов с этим синдромом коснулись изменения?

– Дополнения в последних версиях рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) 2011 г. и Американской коллегии федерации кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) 2012 г. связаны в основном с появлением высокочувствительных методов определения биомаркеров ОКС, повышением роли некоторых современных методов визуализации в диагностике ОКС, усовершенствованием алгоритма оценки различных рисков у больных и появлением новых антитромбоцитарных препаратов. В современных рекомендациях представлены усовершенствованные диагностические протоколы, позволяющие не только быстро уточнить диагноз, но и определить дальнейшую стратегию ведения пациента. Эти протоколы уточняют роль и место в диагностическом алгоритме высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов (трехчасовой протокол исключения ОКС), эхокардиографии, коронарной инвазивной и компьютерной томографической ангиографии, стресс-методов визуализации ишемии миокарда, магнитно-резонансной томографии. Большое внимание в новых руководствах уделено оценке риска кровотечений при ОКСбпST (предложена подробная шкала CRUSADE), уточнены критерии высокого риска для выбора инвазивной тактики лечения и рекомендации для больных с различными сопутствующими состояниями, предложены меры для обеспечения безопасности антитромботической терапии, сделаны другие важные акценты. Таким образом, современные международные руководства по ведению пациентов с ОКСбпST являются отражением новейших достижений в области диагностики и лечения этого заболевания и важным инструментом для снижения смертности таких больных.

Важнейшая роль в снижении частоты осложнений и смерти у пациентов с ОКСбпST отводится сегодня антитромботической терапии – не случайно в этой области произошли огромные изменения за последние три десятилетия, на протяжении которых интенсивно велись разработки новых антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств. Так, низкомолекулярный гепарин эноксапарин

(Клексан®) и селективный ингибитор фактора Ха фондапаринукс сегодня существенно потеснили нефракционированный гепарин (НФГ) в схеме лечения ОКС. Это связано с неудобством применения НФГ и наличием у него «феномена отмены», проявляющегося увеличением частоты неблагоприятных событий после отмены препарата. Стратегия применения антикоагулянтов у больных с ОКСбпST в настоящее время уточняется, и в последних версиях международных рекомендаций не внесено значительных изменений в раздел по антикоагулянтной терапии: ведущее место здесь по-прежнему отводится эноксапарину и фондапаринуксу.

Стандартом антитромбоцитарного лечения в настоящее время является сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) (которая по-прежнему остается основой данного вида терапии) и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. Этот стандарт был разработан на основании результатов исследований с использованием комбинации АСК и клопидогреля. В обновленных международных рекомендациях в перечень антитромбоцитарных средств, которые могут использоваться в сочетании с АСК, добавлены тикагрелор и прасургрель.

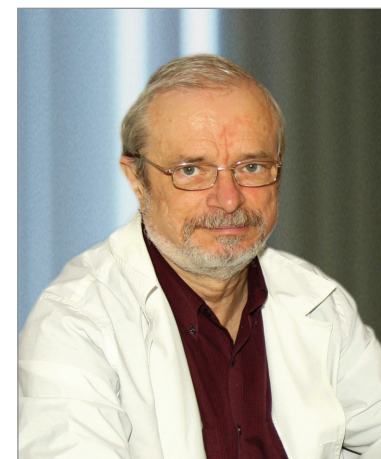
– Какой доказательной базой обладают антитромбоцитарные препараты, внесенные в современные международные рекомендации по ведению пациентов с ОКС?

– Начать следует с клопидогреля, который первым из современных антитромбоцитарных средств был внесен в руководства по лечению ОКС в качестве компонента двойной антитромбоцитарной терапии.

Клопидогрель на сегодня обладает наиболее внушительной доказательной базой, включающей многочисленные клинические рандомизированные исследования с использованием различных вариантов антитромбоцитарного лечения у пациентов с ОКС разных категорий.

Клопидогрель, как и другие тиенопиридины, воздействует на один из важнейших путей активации тромбоцита, на который АСК влияет очень слабо, – ответ на стимуляцию аденозиндифосфатом (АДФ). Влияние АДФ на тромбоциты осуществляется через пуриновые рецепторы подтипа P2Y₁₂. Считается, что, блокируя рецепторы к АДФ, клопидогрель предупреждает возникновение внутриклеточных сигналов, ведущих к активированию гликопротеиновых рецепторов P_{1b}/P_{1a} мембраны тромбоцитов (GP P_{1b}/P_{1a}-рецепторов) и тормозит экспрессию молекул адгезии на поверхности тромбоцита. Механизмы реализации антиагрегантного эффекта тиенопиридинов, в частности клопидогреля, до сих пор изучаются. Не исключено, что нас ожидают новые открытия в этой области, которые позволят составить более полное представление о действии этих препаратов и их возможностях в обеспечении антитромбоцитарного эффекта.

Интерес к клопидогрелю как препарату, который можно использовать в лечении пациентов с ОКС, возник после крупного многоцентрового исследования CAPRIE. В этом мониторинге сравнивали эффективность клопидогреля (Плавикс®) и АСК в предотвращении ишемических событий у пациентов с клиническими признаками атеросклероза различной локализации (с ишемическим инсультом, ИМ в анамнезе или с заболеванием периферических артерий). Результаты исследования



В.А. Шумаков

показали, что эффективность клопидогреля, по крайней мере, не уступает таковой у АСК. Более того, была отмечена тенденция, указывающая на превосходство клопидогреля.

Наиболее важным результатом исследования CAPRIE стал вывод о высокой безопасности клопидогреля, прежде всего это касалось желудочно-кишечных кровотечений – наиболее частого осложнения терапии АСК. Кроме того, применение клопидогреля не приводило к многочисленным побочным эффектам, которые наблюдались при использовании первого препарата из группы тиенопиридинов – тиклопидина.

Первым клиническим испытанием по изучению эффектов сочетанного применения АСК и клопидогреля при ОКСбпST является исследование CURE.

В исследовании CURE использование комбинации АСК (75–325 мг/сут) и клопидогреля (75 мг/сут после однократной нагрузочной дозы 300 мг) способствовало снижению комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + инфаркт миокарда + инсульт) на 20% по сравнению с монотерапией АСК.

Преимущества двойного антитромбоцитарного лечения проявились уже в первый день (когда было отмечено достоверное относительное снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсультов, рефрактерной или тяжелой стенокардии на 34%) и нарастали на протяжении первых 7 и 30 суток. Кроме того, эти преимущества сохранялись у пациентов разных подгрупп, независимо от пола, результатов тропонинового теста, наличия сахарного диабета, инсульта в анамнезе и тактики лечения (инвазивное/неинвазивное) после рандомизации. Причем у больных высокого риска наблюдали наиболее выраженное снижение частоты указанных осложнений.

Исследование PCI-CURE – заранее запланированный анализ результатов, полученных в исследовании CURE у пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), продемонстрировало снижение на 31% частоты сердечно-сосудистой смерти и ИМ в группе двойной антитромбоцитарной терапии по сравнению с группой приема АСК за весь период наблюдения (до и после осуществления ЧКВ) (рис. 1).

Целесообразность длительной двойной антитромбоцитарной терапии, включающей АСК и клопидогрель, после процедур ЧКВ была подтверждена в исследовании CREDO, в котором показанием для инвазивного вмешательства более чем в 50% случаев была нестабильная стенокардия. В этом исследовании использовали ударную дозу клопидогреля (300 мг) перед процедурой ЧКВ и в дальнейшем его прием в дозе 75 мг/сут продолжался после применения ЧКВ в течение 1 года. Длительное использование клопидогреля в сочетании с АСК

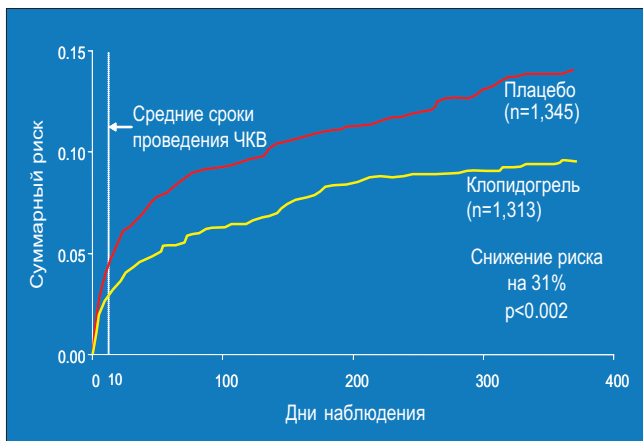


Рис. 1. Исследование PCI-CURE: снижение риска на 31% при длительном применении клопидогреля (конечные точки – ИМ и сосудистая смерть)

ассоциировалось с достоверным снижением относительного риска развития в течение 1 года первичной конечной точки – смерти или ИМ или инсульта на 26,9% по сравнению с монотерапией АСК. Анализ частоты осложнений в промежутке времени между 29-ми сутками и 1 годом показал, что риск в группе клопидогреля снизился на 37,4%. При этом применение клопидогреля не было связано с достоверным увеличением риска кровотечений. Вышеупомянутые исследования показали, что использование двойной антитромбоцитарной терапии целесообразно у больных с ОКСбпСТ, в том числе до и после осуществления ЧКВ.

Отмечу, что вопросу выбора стартовой нагрузочной дозы клопидогреля у пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ, были посвящены несколько исследований, первыми из которых стали PCI-CURE, CREDO и PCI-CLARITY (в котором клопидогрель применяли у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST). Эти исследования продемонстрировали эффективность использования клопидогреля в дозе 300 мг перед осуществлением ЧКВ при ОКС в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти и ИМ в первые 30 дней от начала лечения (рис. 2).

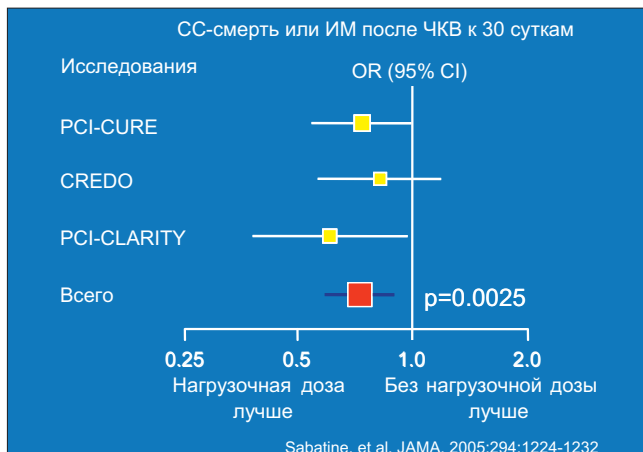


Рис. 2. Исследования PCI-CURE, CREDO и PCI-CLARITY: прием клопидогреля в дозе 300 мг перед ЧКВ снижает частоту СС-смерти и ИМ в первые 30 суток

Доказательная база клопидогреля включает также исследования, посвященные изучению эффективности еще более высокой нагрузочной дозы (600 мг). В исследовании CURRENT-OASIS-7 (больные с нестабильной стенокардией /ИМбпСТ/ИМСТ) было показано, что схема применения клопидогреля в нагрузочной дозе 600 мг в 1-е сутки, 150 мг на 2-7-е сутки и 75 мг на 8-30-е сутки обеспечивает значимые преимущества в снижении комбинированной конечной точки у пациентов, подвергающихся процедуре ЧКВ, по сравнению со стандартной дозировкой (300 мг – нагрузочная доза в 1-е сутки и 75 мг – на 2-30-е сутки). В качестве комбинированной конечной точки оценивали частоту сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, ее снижение достигло 15%. Кроме того, данная тактика обусловила 42% снижение относительного риска тромбоза стентов – грозного осложнения, приводящего к развитию повторных событий и смерти у больных после ЧКВ. При этом риск фатальных кровотечений в соответствии с критериями TIMI и геморрагического инсульта не увеличивался.

Таким образом, клопидогрель (Плавикс®) – хорошо изученный современный антиагрегант, продемонстрировавший в исследованиях, считающихся классическими в области антитромбоцитарной терапии, не только высокую эффективность, но и безопасность при лечении пациентов с ОКС.

Определение оптимальных доз клопидогреля и критериев их применения основано на результатах нескольких авторитетных исследований.

Тщательное изучение влияния двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрель) на прогноз пациентов с ОКС показало, что польза от ее применения значительно превышает возможные риски.

Результаты анализа регистра PREMIER свидетельствуют, что отмена клопидогреля в течение года после развития события у пациентов с покрытыми стентами приводит к 9-кратному увеличению риска развития наиболее жесткой конечной точки – общей смертности (рис. 3).

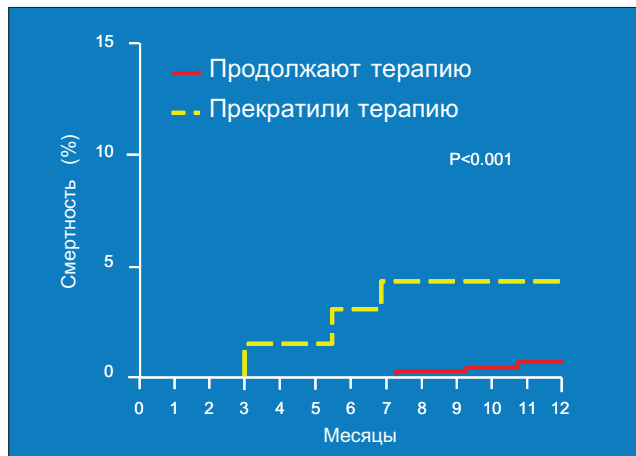


Рис. 3. Регистр PREMIER: увеличение в 9 раз общей смертности больных с элютинг-стентами через 12 мес при прекращении приема клопидогреля: 7,5% против 0,7% при продолжении терапии

Что можно сказать о доказательной базе новых антитромбоцитарных агентов – блокаторов АДФ P2Y12-рецепторов прасугреля и тикагрелора?

Доказательная база этих препаратов более скромная по сравнению с таковой клопидогреля. Например, в арсенале каждого из них – всего лишь по одному крупному исследованию (PLATO с тикагрелором и TRITON-TIMI 38 с прасугрелем).

В исследовании TRILOGY ACS не было выявлено преимуществ прасугреля перед клопидогрелем у больных с ОКСбпСТ и неинвазивной стратегией лечения в возрасте моложе 75 лет. Разница между группами прасугреля и клопидогреля в снижении частоты нефатального ИМ, нефатального инсульта и смерти в этом исследовании оказалась недостоверной, в то время как риск кровотечений у пациентов, получавших прасугрель, был несколько выше. Следует отметить, что исследование TRILOGY ACS было организовано в связи с необходимостью определения оптимальной тактики лечения больных с ОКСбпСТ, не подвергающихся инвазивным вмешательствам. Доля таких пациентов от общего количества больных с ОКСбпСТ в западных странах составляет 40-60%, в Украине этот показатель находится на уровне 90% и выше.

Таким образом, результаты исследования TRILOGY ACS можно рассматривать в настоящее время как более важные по сравнению с результатами исследования TRITON – TIMI 38, в котором преимущество прасугреля перед клопидогрелем в снижении частоты конечных точек было получено у испытуемых с ОКС и инвазивной стратегией лечения.

В ходе недавно завершившегося Европейского конгресса кардиологов (Амстердам, Нидерланды) были представлены результаты клинического исследования ACCOAST, в котором изучались эффекты прасугреля при назначении пациентам с нестабильной стенокардией и не-Q ИМ на этапе клинического подтверждения диагноза (до проведения коронарографии – КВГ). Исследование было остановлено досрочно в связи с тем, что данная тактика приводила к трехкратному увеличению частоты крупных кровотечений и пятикратному – жизнеугрожающих по сравнению с тактикой, предусматривающей назначение прасугреля после КВГ при одинаковой эффективности в отношении снижения частоты развития первичных конечных точек (кардиальная смерть, ИМ, инсульт, ургентная реваскуляризация). Что касается тикагрелора, то при анализе результатов исследования PLATO с участием больных с ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST) и запланированной инвазивной

стратегией возник вопрос по поводу различий его эффективности в зависимости от географического региона, что было обусловлено применением высоких доз АСК в некоторых странах.

Какие позиции занимают ингибиторы АДФ P2Y12-рецепторов в современных европейских и американских рекомендациях по лечению ОКСбпСТ?

В руководстве ACCF/ANA 2012 г. по лечению ОКСбпСТ отсутствуют указания на предпочтение одного из ингибиторов АДФ P2Y12-рецепторов. В этих рекомендациях указывается на то, что у пациентов с переносимостью АСК следует использовать клопидогрель (класс рекомендации I, уровень доказательств B), прасугрель (у пациентов, подвергаемых ЧКВ, IC) или тикагрелор (IC). Больные с умеренным или высоким риском, у которых избрана инвазивная стратегия, должны получать двойную антитромбоцитарную терапию с обязательным использованием АСК (IA). В качестве второго компонента до осуществления ЧКВ могут быть использованы: клопидогрель (IB), тикагрелор (IB), или ингибитор GP IIb/IIIa-рецепторов (IA). Во время ЧКВ следует применять: клопидогрель (если лечение этим препаратом не было начато перед ЧКВ; IA), прасугрель (IB), тикагрелор (IB) или ингибитор GP IIb/IIIa-рецепторов (IA). У пациентов с ОКСбпСТ с неинвазивной стратегией к АСК и антикоагулянтной терапии должен быть добавлен второй антитромбоцитарный препарат – клопидогрель или тикагрелор как можно быстрее в нагрузочной дозе и затем – в поддерживающей дозе до 12 мес (IB). Отмечу также, что клопидогрель сохраняет свои позиции и в рекомендациях ACCF/ANA по лечению ОКС с подъемом сегмента ST 2013 г., в том числе – у больных с цельнометаллическими и покрытыми стентами.

В европейских рекомендациях 2011 г. по лечению ОКСбпСТ в качестве второго компонента антитромбоцитарной терапии также рекомендованы все три препарата, хотя клопидогрелю отводится роль альтернативного антиагреганта (это вызвало дискуссию среди экспертов, поскольку клопидогрель имеет убедительную доказательную базу), который следует добавлять к АСК при невозможности получения пациентами тикагрелора и прасугреля (IA).

По этому поводу отмечу, что прасугрель и тикагрелор, с одной стороны, более мощные антиагреганты, а с другой – усиление антитромботического эффекта сопряжено с повышением риска кровотечений, и в реальной клинической практике данная закономерность означает ограничение круга больных, у которых можно использовать такие препараты.

Какую позицию занимают сегодня международные эксперты в отношении применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с ОКС, получающих клопидогрель?

Этот вопрос вызвал в свое время большое количество дискуссий, поскольку результаты клинических исследований позволили предположить наличие выраженного взаимодействия между клопидогрелем и представителями класса ИПП, которое обуславливает уменьшение антитромбоцитарного эффекта клопидогреля. В качестве объяснения этого феномена рассматривались несколько гипотез. Предполагается, в частности, что ИПП могут препятствовать образованию активного метаболита клопидогреля. Кроме того, рассматривается вероятность ошибок при анализе результатов исследований (например, не учтено воздействие факторов, влияющих на исходы ОКС). Однако четких выводов по поводу клинического значения фармакокинетического взаимодействия препаратов на сегодня не существует. В то же время в нашем распоряжении данные о наличии взаимодействия клопидогреля и ИПП омепразола и об отсутствии его взаимодействия с ИПП пантопрололом. Хочу напомнить, что сегодня возможно минимизировать вероятность развития кровотечений при использовании двойной антитромбоцитарной терапии, применяя современную шкалу CRUSADE для стратификации риска этих осложнений, а также существуют эффективные методы их профилактики.

Таким образом, правильно оценивая все риски у пациентов с ОКСбпСТ и используя индивидуализированный подход при выборе тактики лечения, мы сможем максимально снизить вероятность неблагоприятных исходов у этих больных и улучшить их выживаемость.

Подготовила Наталья Очеретяная

