

Улучшение прогноза у пациентов с различными формами ИБС: составляющие успеха

По материалам научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии» (11 июня, г. Киев)

Антитромбоцитарная терапия для пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска является жизненно важным лечением. От регулярности и длительности приема антиагрегантов во многом зависит течение ишемической болезни сердца (ИБС) и прогноз при этом заболевании. Оптимизации антитромбоцитарной терапии при разных формах ИБС были посвящены доклады известных украинских ученых-кардиологов, прозвучавшие в ходе конференции.

Вопросам диагностики и лечения стабильной ИБС был посвящен доклад **заведующего кафедрой функциональной диагностики Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Олега Иосифовича Жаринова.**



— Стабильная ИБС достаточно разнообразна с точки зрения механизмов возникновения ишемии (основным все же является стенозирующий стеноз коронарных артерий) и с точки зрения клинических проявлений. В целом же стабильная ИБС — это определенный этап между двумя периодами нестабильности заболевания, и врачам следует помнить об этом, назначая лечение таким пациентам.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 года стратегия ведения пациентов со стабильной ИБС ориентирована на достижение двух задач — уменьшение симптомов стенокардии и предупреждение СС-осложнений, то есть улучшение прогноза. Коррекция факторов риска, в том числе с помощью усилий, направленных на повышение информированности пациентов, — важный аспект ведения таких больных. Что касается медикаментозной терапии, обладающей доказанной эффективностью в снижении риска СС-событий, то мы можем принципиально рассматривать назначение трех групп препаратов: антиагрегантов, статинов и при наличии показаний (сопутствующая артериальная гипертензия, фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, диабет или хроническая почечная недостаточность) — блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) — важный компонент лечения пациентов с ИБС, и соотношение польза/риск при ее длительном применении определяется прежде всего степенью СС-риска пациента. Чем больше оснований для опасений по поводу дестабилизации ИБС, тем более убедительной является необходимость длительного назначения ДАТ. Главным аргументом для добавления к схеме антитромбоцитарной терапии второго компонента (чаще всего — клопидогреля) является доказанное улучшение прогноза выживания у пациентов, перенесших острые формы ИБС. Так, в исследовании CURE добавление клопидогреля к ацетилсалициловой кислоте (АСК) при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (ОКСбпST) обеспечивало преимущества в снижении риска ишемических осложнений (СС-смерти, инфаркта миокарда — ИМ или инсульта) уже в первые часы после развития события, которые сохранялись в течение всего периода приема ДАТ — 12 мес. Снижение риска развития ишемических событий на фоне ДАТ с клопидогрелем в этом исследовании составило 20% по сравнению со стандартной терапией ОКСбпST.

Улучшение прогноза по крайней мере в течение 1 года при проведении ДАТ с клопидогрелем было показано и в других клинических рандомизированных исследованиях с участием пациентов с различными формами ОКС и разными стратегиями ведения. В настоящее время для больных с ОКС экспертами ESC (2014) рекомендовано добавление клопидогреля к АСК как можно раньше и проведение ДАТ на протяжении как минимум 12 мес, то есть в период, когда пациенты переходят в категорию стабильных больных, но существует высокий риск дестабилизации.

Вопрос о возможности продления ДАТ у пациентов, имеющих очень высокий риск ишемических осложнений, особенно активно обсуждается в последнее время. Чаще всего такой вопрос возникает в отношении больных, перенесших ОКС и/или стентирование коронарных артерий. Для того чтобы получить на него ответ, было организовано исследование DAPT, включившее пациентов с имплантированными стентами, 43% из которых перенесли ОКС. В этом исследовании изучали эффекты продленной до 30 мес ДАТ с использованием тиенопиридина и АСК (в 65% случаев использовали оригинальный клопидогрель, Плавикс®). Как показали результаты исследования DAPT, продление ДАТ до 30 мес способствовало достоверному уменьшению риска развития тромбоза стентов (на 71%), ИМ (на 53%) и комбинированной конечной точки — смерти/ИМ/инсульт (табл. 1).

Увеличение частоты умеренных кровотечений на фоне продленной ДАТ было ожидаемым, и это подчеркивает необходимость тщательного отбора больных для такой терапии. Очевидно, что у пациентов со стабильным течением ИБС наличие высокого риска ее дестабилизации и развития ишемических осложнений может служить основанием для продления ДАТ при условии низкого риска кровотечений.

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор **Вера Иосифовна Целуйко** сделала акцент на важности сохранения приверженности к длительной ДАТ у пациентов с высоким риском СС-событий и рассмотрела пути ее повышения.



— Больные, перенесшие стентирование коронарных артерий, относятся к особой категории в связи с наличием высокого риска атеротромботических осложнений. Согласно рекомендациям ESC/EACTS 2014 года таким пациентам ДАТ (АСК + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов) должна быть назначена как можно раньше на длительный срок, и эти рекомендации имеют высший уровень доказательств (табл. 2).

Показатель	ДАТ 30 мес, n=5020 (%)	ДАТ 12 мес, n=4941 (%)	ОР (95% ДИ)	P
Тромбоз стента	0,4	1,4	0,29 (0,17-0,48)	<0,001
Смерть/ИМ/Инсульт	4,3	5,9	0,71 (0,59-0,85)	<0,001
Инфаркт миокарда	2,1	4,1	0,47 (0,37-0,61)	<0,001
Тяжелое кровотечение	0,8	0,6	0,2 (0,37-0,61)	0,15
Умеренное кровотечение	1,7	1,0	0,7 (0,2-1,2)	0,004

* 65% — клопидогрель + АСК; 35% — прасугрель + АСК.

Рекомендации	Класс рекомендаций
ОКСбпST	
АСК в нагрузочной дозе 150-300 мг. Далее — 75-100 мг/сут	I A
Добавление ингибиторов P2Y ₁₂ к АСК как можно раньше на 12 мес, если нет противопоказаний, например, чрезмерного риска развития кровотечений	I A
Ингибитор P2Y ₁₂ должен быть принят пациентом во время первого контакта с медицинским работником	I B
ОКСбпST	
АСК в нагрузочной дозе 150-300 мг. Далее — 75-100 мг/сут	I A
Добавление ингибиторов P2Y ₁₂ к АСК как можно раньше на 12 мес, если нет противопоказаний, например, чрезмерного риска развития кровотечений	I A

У больных высокого риска регулярный и длительный прием антиагрегантов означает возможность улучшения прогноза и сохранение жизни, тогда как отказ от этого вида терапии влечет увеличение риска СС-осложнений и смерти. Это было продемонстрировано, в частности, в исследовании R. Rossini et al. (2011) по изучению влияния длительности ДАТ на течение заболевания у пациентов со стентами с лекарственным покрытием (DES). Показано, что при ранней отмене ДАТ риск развития осложнений (смерть, серьезные СС-события, ИМ с подъемом сегмента ST) достоверно увеличивается, при этом частота событий зависит от времени отмены терапии — чем раньше произошла отмена, тем выше риск осложнений (рис. 1).

Вопрос о возможном продлении ДАТ на срок более 12 мес у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, возник в связи с получением данных о сохранении высокого риска тромботических осложнений. Так, результаты реестра, в котором изучали исходы у пациентов с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) на протяжении 2 лет после процедуры (Real World Paris Registry), показали, что частота СС-событий через 1 год и через 2 года после ЧКВ возрастает более чем в 2 раза (с 23 до 57%) (R. Mehran, 2011) (рис. 2).

В рамках этого реестра проанализировали также связь между приверженностью больных к ДАТ и частотой крупных СС-событий. Оказалось, что у пациентов с плохой приверженностью к лечению достоверно возрастала частота развития спонтанного ИМ, тромбозов стентов, потребности в реваскуляризации, больших кровотечений.

Тем более важными являются результаты исследования DAPT, которые продемонстрировали возможности, связанные с продлением ДАТ до 30 мес у пациентов, перенесших стентирование. Это исследование охватило 452 клинических центра из 11 стран и почти 10 тыс. пациентов с имплантированными металлическими стентами и стентами с лекарственным покрытием, с ОКСбпST и ОКСпST, стабильной и нестабильной стенокардией в анамнезе. Снижение риска развития наиболее частых осложнений у этих больных на фоне продленной ДАТ — ИМ, тромбозов стентов, смерти — свидетельствует о наличии неиспользованного потенциала в лечении пациентов высокого и очень высокого риска.

Однако возникает другой вопрос — как обеспечить приверженность таких пациентов к длительной ДАТ? О том, что приверженность к приему антитромбоцитарных препаратов у многих пациентов с ОКС снижается вскоре после выписки из стационара, свидетельствуют результаты как зарубежных, так и украинских исследований. По данным украинского реестра STIMUL (С.В. Валуева, 2012), включившего более 1 тыс. пациентов с острым Q-ИМ, только 20% больных принимают ДАТ с клопидогрелем через 6 мес после развития события, через 12 мес количество таких больных минимально.

Результаты ретроспективного анализа реального приема клопидогреля пациентами с ОКСбпST и медикаментозной стратегией ведения (более 16 тыс. участников) показали, что только 30% из них продолжили лечение клопидогрелем сразу после выписки из стационара. 2/3 больных прервали прием указанного препарата сразу

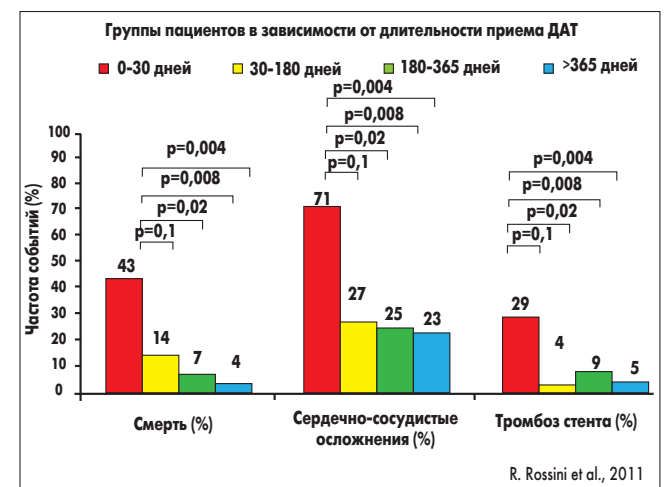


Рис. 1. Влияние длительности ДАТ на частоту осложнений у пациентов после стентирования с DES

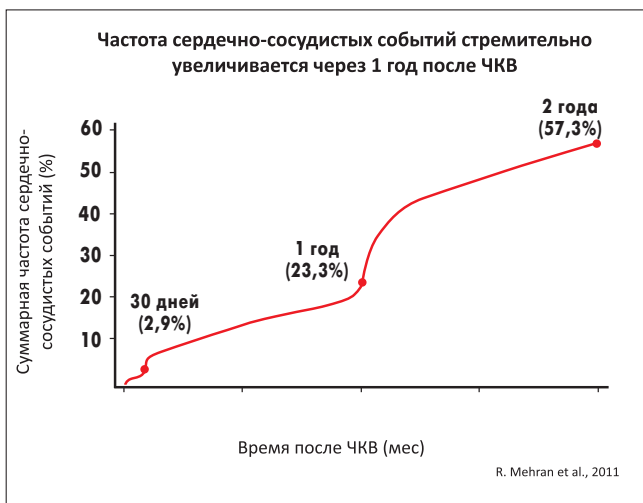


Рис. 2. Двухлетнее проспективное обсервационное исследование приема ДАТ (регистр PARIS)

после выписки. В последующем возобновили лечение клопидогрелем только 10,8% пациентов, и почти в 40% случаев это было обусловлено необходимостью проведения ЧКВ, выполненного в течение 23 дней после выписки у каждого 4-го больного, прекратившего прием клопидогреля. Эти же авторы показали, что **удержание пациентов на длительной терапии клопидогрелем приводит к снижению риска смерти от всех причин (M. Solomon et al., 2014).**

По нашим собственным наблюдениям, сделанным в рамках небольшого исследования с включением пациентов, перенесших ИМ, только 5% из них сохраняли приверженность к приему жизненно важных препаратов в течение 3 лет. Около 30% больных были относительно привержены к назначенной терапии (принимали 3 группы препаратов, включая антиагреганты, но не всегда в адекватных дозах). Сравнение исходов через три года у пациентов, выполнявших назначения врачей, и у пациентов с плохой приверженностью (принимали ≤ 2 препаратов) показало, что у последних достоверно чаще развивался ИМ с необходимостью повторной госпитализации.

Таким образом, низкая приверженность к приему жизненно важных препаратов — ведущая причина развития осложнений и смерти после выписки у больных с ОКС, и важной задачей врача, помимо назначения терапии, является обеспечение реального соблюдения рекомендаций пациентами.

Как показали результаты исследования M. Brown, на приверженность пациентов к длительной медикаментозной терапии влияют несколько факторов, среди которых: наличие знаний о влиянии препаратов на течение заболевания

и прогноз, способность к самоконтролю приема препаратов, влияние окружения и стоимость лечения. Очевидно, что на часть этих факторов врач может повлиять, к примеру, разъясняя больным, что отказ от приема препаратов сопряжен с ухудшением их состояния и может стоить им жизни. От настойчивости врача во многом зависит ответственное отношение пациента к соблюдению рекомендаций. По данным нашего собственного исследования, ежемесячное напоминание по телефону пациентам с ИМ о важности приема назначенных препаратов обеспечивает более высокую приверженность к антитромбоцитарной терапии через 6 мес после выписки из стационара. Еще больший эффект обуславливает активное вмешательство — регулярное обследование пациентов с проведением ЭКГ-исследования, оценки уровня липидов, глюкозы крови и т.д. **В целом у пациентов с постоянным активным контролем процесса лечения через 6 мес после выписки приверженность к приему препаратов составляла 80%, в группе контроля — 40%. Но самое важное, что активный врачебный контроль и связанная с ним более высокая приверженность к терапии привели к достоверному снижению частоты развития суммарной конечной точки (нестабильная стенокардия/повторный ИМ, госпитализация по поводу стабильной стенокардии или сердечной недостаточности, острые нарушения мозгового кровообращения, СС-смерть).**

Еще один механизм влияния на приверженность больных к лечению — назначение качественного препарата, обладающего убедительной доказательной базой эффективности и безопасности при длительном применении. Это требование должно соблюдаться особенно жестко в отношении пациентов с высокими рисками — перенесших ОКС, стентирование коронарных артерий, с сосудистыми событиями или кровотечениями в анамнезе. Если терапия пациенту высокого риска назначается с целью продления жизни (а именно для этого назначается ДАТ), единственным правильным решением является использование оригинальных препаратов, для которых в рандомизированных контролируемых исследованиях были получены доказательства влияния на выживаемость. Учитывая, что проблема биоэквивалентности оригинальных и генерических препаратов остро стоит во всем мире, мы не можем экстраполировать результаты, полученные в исследованиях с оригинальными молекулами, на генерики и, соответственно, при применении последних нельзя ожидать эффектов, которые были получены в исследованиях с оригинальными средствами. Кроме того, в исследованиях с использованием генерических препаратов (если таковые вообще проводятся) длительность наблюдения всегда небольшая, а жесткие клинические

точки не исследуются.

В качестве примера можно привести клопидогрель — препарат, который имеет большое количество генериков.

При сравнении результатов лечения оригинальным клопидогрелем (гидрогенсульфатная соль) и его генериками (другие фармацевтически приемлемые соли) у более 1,5 тыс. пациентов с различными формами ОКС было показано, что антитромбоцитарная активность генерических препаратов существенно ниже по сравнению с оригинальным — препаратом Плавикс®, что свидетельствует о необходимости более тщательного постмаркетингового контроля генерических препаратов клопидогреля (D. Caldeira, 2013).

По данным сравнительного анализа результатов применения генерического и оригинального клопидогреля (J.C. Kovacic, S. Mehran et al., 2014), проведенного у пациентов с ЧКВ в клинике Mount Sinai Hospital (г. Нью-Йорк, США), использование генерического клопидогреля ассоциировалось с резким увеличением (в 2,7 раза) частоты развития тромбозов стента даже с учетом всех поправок на генетические и другие факторы риска.

Плавикс® — это препарат, назначая который, мы не опасаемся непредвиденных побочных реакций и можем быть уверенными в эффективности терапии, а уверенность врача — это важное условие убежденности пациента в необходимости выполнения рекомендаций.

Еще одним шагом в сторону увеличения приверженности пациентов высокого риска к ДАТ стало появление на украинском рынке оригинальной фиксированной комбинации клопидогреля и АСК — препарата Коплавикс®. Использование фиксированных комбинаций положительно влияет на приверженность к терапии — чем меньшее количество таблеток вынужден принимать пациент, тем лучше он придерживается рекомендаций врача. Так, прием фиксированной комбинации клопидогреля и АСК (Коплавикс®) более чем в 2 раза снижает количество больных с недостаточной приверженностью к терапии (P. Degaro et al., 2014).

Таким образом, назначение ДАТ пациентам высокого риска является сегодня стандартным подходом, и необходимость продления такой терапии после первого года лечения в ряде случаев становится все более очевидной. Приверженность пациентов к постоянной и длительной ДАТ — фактор, определяющий эффективность лечения и, следовательно, влияющий на прогноз пациентов. Убежденность врача и больного в том, что назначенная терапия поможет избежать развития серьезных осложнений — важное условие строгого соблюдения всех назначений и достижения главной цели лечения — продления и сохранения жизни.

По окончании конференции авторы докладов ответили на несколько вопросов, расставив важные акценты в области проведения антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого тромботического риска в реальной клинической практике.

Как часто возникают кровотечения при приеме ДАТ, и какова тактика прекращения/возобновления ДАТ после кровотечения?

Профессор О.И. Жаринов:

— Безусловно, проблема геморрагических осложнений при одновременном применении двух антитромбоцитарных препаратов реально существует. В то же время в крупном исследовании DAPT (2014) частота больших кровотечений на фоне ДАТ (АСК + клопидогрель либо прасугрель) не превышала 0,8%, умеренных — 1,7% в год. Следовательно, у пациентов с высоким риском атеротромботических событий польза ДАТ может быть существенно большей, чем риск кровотечений. Логично предположить, что **частота кровотечений может увеличиваться при применении препаратов, более выражено ингибирующих агрегацию тромбоцитов (прасугрель, тикагрелор).**

При развитии острого кровотечения прием ДАТ следует прекратить незамедлительно. После остановки желудочно-кишечного кровотечения антитромбоцитарная терапия АСК может быть возобновлена уже через 24 часа на фоне приема ингибитора протонной помпы (например, пантопразола); добавить клопидогрель можно через 3-5 дней. При возникновении кровотечения на фоне использования одной из современных схем ДАТ (например, АСК + тикагрелор) не исключена возможность применения в будущем другой схемы, для которой доказан меньший риск развития кровотечений (АСК + клопидогрель). Если же у пациента сохраняется высокий риск рецидива кровотечения, возникшего во время проведения ДАТ,

то в дальнейшем возможен переход на монотерапию клопидогрелем как более безопасным препаратом.

Насколько опасной может быть замена оригинального клопидогреля на генерический препарат?

Профессор О.И. Жаринов:

— Как правило, после реваскуляризационных вмешательств в реальной клинической практике мы предпочитаем использовать оригинальный клопидогрель, который обеспечивает более предсказуемый эффект угнетения агрегации тромбоцитов. Существует немало доказательств того, что переход с генерических форм клопидогреля на оригинальный препарат ассоциируется с дополнительным снижением активности тромбоцитов. Таким образом, отказ от оригинального клопидогреля в пользу генерика может быть сопряжен с повышением риска атеротромботических осложнений, что особенно опасно в течение первого года после перенесенных событий либо реваскуляризационных вмешательств.

За последние несколько лет накоплен достаточный опыт применения антитромбоцитарного препарата тикагрелора при стентировании коронарных артерий. Но в реальной практике врачи сталкиваются с необходимостью его отмены как по медицинским, так и по социальным показаниям. Какую антитромбоцитарную терапию Вы бы посоветовали продолжить принимать пациенту после прекращения приема тикагрелора? Как при этом максимально снизить риск тромбоза стента?

Профессор В.И. Целуйко:

— В Украине единственным ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, который можно назначить после отмены тикагрелора, связанной с его непереносимостью или другими причинами, является клопидогрель. Для снижения риска тромбоза стента в течение первых недель после установки стента лучше применять нагрузочную дозу клопидогреля — 600 мг. Тикагрелор — оригинальный препарат, и переход необходимо осуществлять на оригинальный клопидогрель — это логично. Тем более, что цена препарата Плавикс® для пациентов, участвующих в медико-социальной программе «Помощь сердцу», сегодня не превышает таковую некоторых европейских генериков клопидогреля.

В уже упоминавшемся реестре (С. Kovacic, S. Mehran et al., 2014) **риск тромбоза стентов у пациентов, подвергшихся ЧКВ, увеличился почти в 3 раза при переводе с оригинального клопидогреля на генерический, что объясняют разным влиянием препаратов на агрегацию тромбоцитов.** Для сравнения — в исследовании PLATO у пациентов с ОКС с планируемым коронарным вмешательством разница в снижении риска тромбозов стентов между группами тикагрелора и клопидогреля была не настолько велика — 1,3 и 1,9% соответственно. Прежде чем назначить генерический клопидогрель в ситуации, когда риск атеротромботических событий особенно высок, каждому из нас следует ответить на вопрос — действительно ли исчерпаны все аргументы в попытках убедить пациента и его родственников в необходимости приема качественного оригинального препарата с доказанной эффективностью и безопасностью? Врач, назначающий генерический клопидогрель пациенту после ЧКВ, должен отдавать себе отчет в том, какому риску он подвергает больного.

К какой схеме двойной антитромбоцитарной терапии более привержены пациенты — АСК + тикагрелор или АСК + клопидогрель? Не отражается ли более сложная схема приема тикагрелора на приверженности к лечению в реальной клинической практике?

Профессор В.И. Целуйко:

— Мы назначаем нашим пациентам с ИБС, ОКС, установленными стентами 4-5 лекарственных средств (антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы), и каждое из них следует принимать длительно. Учитывая, что большинство этих больных пожилого возраста, и многие из них имеют церебральные осложнения, сопряженные с ухудшением когнитивных функций, максимально упрощенный режим приема препаратов — важное условие их регулярного приема. Тикагрелор принимается 2 раза в сутки, а отдельный прием АСК еще более усложняет схему терапии, и этот фактор не способствует сохранению приверженности к ней пациентов. Назначение фиксированной комбинации АСК и клопидогреля (Коплавикс) для приема однократно в течение суток — это тот шаг, который позволяет в реальной практике повысить вероятность соблюдения наших рекомендаций, и эту возможность, безусловно, следует использовать.

Еще один момент, о котором следует помнить, — далеко не всегда приверженность пациентов к терапии зависит от ее стоимости. В одном из зарубежных исследований показано, что даже наличие медицинской страховки и полная компенсация затрат на медикаментозную терапию не являются гарантией четкого выполнения пациентами врачебных назначений. Очевидно, что во многих случаях большую роль все же играет убежденность врача и степень авторитетности его мнения для больного.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

