

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, общей практики и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Современные антитромбоцитарные препараты: общий взгляд, возможности применения АСК и тиенопиридинов

В настоящей статье пойдет речь об одной из насущных проблем сегодняшней кардиологии – применении антитромбоцитарных препаратов. Мы сочли уместным в начале работы кратко напомнить читателю о некоторых патофизиологических процессах, происходящих при тромбообразовании, далее рассматриваются позиции наиболее употребляемых антитромбоцитарных средств – ацетилсалициловой кислоты (АСК) и тиенопиридиновых производных. Еще одна группа антитромбоцитарных препаратов – ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов – в этой статье не упоминается. Изложение материала построено в виде ответов на вопросы, которые могли бы возникнуть в процессе дискуссии на рассматриваемую тему.



А.Э. Багрий

Как происходит формирование тромба?

Повреждение эндотелия коронарных артерий с последующим формированием интракоронарного тромба является важнейшим элементом патогенеза как острых, так и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС). В соответствии с распространенной сейчас моделью (N. Mackman et al., 2007) в формировании внутрисосудистого (для обсуждаемых случаев – интракоронарного) тромба выделяют четыре этапа (в табл. 1 приведены лишь основные процессы, детали либо рассматриваются ниже, либо не представлены):

агрегации и адгезии. Выделяют несколько типов тромбоцитарных рецепторов (табл. 2). Блокирование некоторых из них составляет основу действия так называемых антитромбоцитарных препаратов. Антагонисты других типов рецепторов (например, таких, с которыми связываются коллаген, фактор Виллебранда, тромбоксан A_2 (TXA_2)) пока не разработаны.

Какова роль аденозиндифосфата (АДФ)?

АДФ высвобождается из тромбоцитов в процессе их активации и взаимодействует с двумя типами рецепторов на

значительными позитивными эффектами на прогноз. Так, метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), включивший 135 тыс. лиц из 283 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), и еще один (2009), включивший 112 тыс. лиц из 22 РКИ, подтвердили профилактические сердечно-сосудистые эффекты АСК после перенесенного инфаркта миокарда, при стабильной и нестабильной стенокардии, после аортокоронарного шунтирования и коронарного стентирования, после ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки, при поражениях периферических артерий; эффективность препарата при этих ситуациях была показана для лиц обоего пола. АСК также улучшает прогноз для больных с артериальной гипертензией (после достижения контроля артериального давления) и у лиц с сахарным диабетом. Он также может использоваться в ряде случаев при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (то есть у тех пациентов, которые их еще не имели), но это касается лишь лиц с достаточно высоким сердечно-сосудистым риском. Основной проблемой при применении АСК является соотношение его позитивных (снижение сердечно-сосудистого риска) и негативных эффектов (основу которых составляет желудочно-кишечная кровоточивость; значительно реже имеют место геморрагические инсульты). Если при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний позитивные эффекты практически всегда многократно преобладают, то при первичной профилактике их преобладание становится ощутимым лишь у лиц группы высокого сердечно-сосудистого риска.

Каков механизм антитромбоцитарного действия АСК?

АСК необратимо ацетилирует фермент циклооксигеназу (ЦОГ) в тромбоцитах (в значительно большей степени изоформу ЦОГ-1 в сравнении с ЦОГ-2). Следствием ингибирования ЦОГ-1 является

угнетение функции еще одного фермента – тромбосансинтетазы и, в результате, уменьшение образования тромбоксана A_2 (TXA_2 , играющего важную роль в активации и агрегации тромбоцитов); кроме того, имеет место увеличение уровня антиагрегационного простагландина PGI_2 (простациклина). Суммарно эти эффекты реализуются в отчетливом уменьшении TXA_2 -индуцируемой агрегации тромбоцитов. Следует отметить, что под влиянием АСК механизмы активации тромбоцитов подавляются лишь частично; антитромбоцитарный эффект АСК может быть нивелирован другими проагрегационными стимулами, например АДФ или тромбонином. Это объясняет желательность использования комбинации антитромбоцитарных препаратов для более полного подавления агрегации тромбоцитов (что особенно актуально во время и после острых сосудистых поражений, таких как острый коронарный синдром, стентирование). АСК блокирует ЦОГ-1 необратимо, на весь период их существования, то есть на 8-10 дней. Поэтому его действие на тромбоциты длительное: тромбоциты не способны к синтезу новой ЦОГ-1 и, таким образом, восстановление активности тромбоцитарной ЦОГ-1 становится возможным лишь с образованием новых тромбоцитов в отсутствие контакта с аспирином.

Какие эффекты, кроме антитромбоцитарного, имеет АСК?

Наиболее важным в клиническом отношении среди таких эффектов является неблагоприятное влияние препарата на слизистую желудочно-кишечного тракта. Этот эффект, как и антитромбоцитарный,

Продолжение на стр. 6.

Таблица 1. Четыре этапа интракоронарного тромбообразования

<p>1. Высвобождение тканевого фактора из места повреждения сосуда. При разрыве (изъязвлении) атеросклеротической бляшки происходит повреждение эндотелия сосуда; высвобождающийся при этом тканевый фактор вступает в контакт с кровью.</p>
<p>2. Каскадная активация факторов коагуляции. Образование тромбина. Образование фибрина. При контакте тканевого фактора с кровью быстро активируется каскад факторов коагуляции (последовательно – VII, VIIa, X, IX, Xa, IXa), что в конечном итоге приводит к образованию тромбина из протромбина. Тромбин, в свою очередь, стимулирует трансформацию фибриногена в фибрин. Образование нитей фибрина является необходимым элементом формирования тромба. Тромбин также является мощным фактором активации, агрегации и адгезии тромбоцитов.</p>
<p>3. Адгезия, активация и агрегация тромбоцитов. Первичный тромбоцитарный тромб. В тромбоцитах, расположенных вблизи места повреждения эндотелия, эти процессы начинаются очень быстро и происходят практически одновременно под влиянием высвободившегося тромбина. В процессе активации тромбоцитов увеличивается содержание в них кальция, что индуцирует активность их сократительных протеинов, приводит к изменениям формы тромбоцитов с появлением отростков, к значительному повышению подвижности, к увеличению площади поверхности и к активации рецепторного аппарата. Эти изменения способствуют агрегации тромбоцитов (присоединению их друг к другу), их адгезии (присоединению к структурам поврежденной сосудистой стенки), привлечению новых тромбоцитов из циркуляции и формированию первичного «сгустка» – первичного тромбоцитарного тромба. Активация, агрегация и адгезия тромбоцитов являются взаимно поддерживающими и взаимно перекрещивающимися процессами, в ходе которых тромбоциты высвобождают биологически активные субстанции, в еще большей степени усиливающие активность тромбоцитов, препятствующие лизису тромба (ингибитор активатора плазминогена – PAI-1), а также способствующие вазоконстрикции (тромбоксан A_2).</p>
<p>4. Окончательное формирование фибриново-тромбоцитарного тромба. Дистальная эмболизация. Образующиеся под действием тромбина фибриновые нити формируют сетевидную структуру, укрепляющую исходно рыхлый первичный тромбоцитарный тромб. Тромб не является свободно плавающим, но прикреплен к участку, где имеется повреждение сосудистой стенки. Фрагменты тромба и тромбоцитарные агрегаты могут отделяться от основной его структуры и эмболизировать, стимулируя вазоконстрикцию и потенциально вызывая инфаркты вследствие окклюзии дистальных отделов микрососудистого русла.</p>

Что представляет собой тканевый фактор?

Это – гликопротеин клеточной поверхности, который в больших количествах экспрессируется на поврежденных эндотелиальных клетках, а также в субэпителиальных структурах, и в структурах атеросклеротических бляшек. Он может вступать во взаимодействие с кровью как фиксируясь в этих структурах, так и высвобождаясь в циркуляцию из поврежденной бляшки в виде микрочастиц. Взаимодействие тканевого фактора с VII фактором коагуляции является начальным этапом активации коагуляционного каскада.

Ряд препаратов действует на рецепторы тромбоцитов. Что это такое? Рецепторы тромбоцитов представляют собой гликопротеины (GP), расположенные на мембране тромбоцитов; при активации клетки и ее конформационных изменениях (с приобретением отросчатой формы) активируются и рецепторы; они непосредственно регулируют участие тромбоцита в реакциях дальнейшей активации,

поверхности самих же тромбоцитов: $P2Y_1$ и $P2Y_{12}$. Активация $P2Y_1$ -рецепторов способствует изменениям формы тромбоцитов и активации GP IIb/IIIa-рецепторов, активация $P2Y_{12}$ -рецепторов поддерживает активность GP IIb/IIIa и выражено стимулирует агрегацию тромбоцитов. Кроме этих эффектов АДФ способствует быстрой активации внутрисосудистого тканевого фактора. Препараты, блокирующие $P2Y_{12}$ -рецепторы, могут, таким образом, существенно уменьшать агрегацию тромбоцитов, но в то же время оказывать прямые подавляющие эффекты на ранние этапы тромбообразования.

АСК

Какое место в клинической практике занимает АСК?

АСК является фундаментальным компонентом лечения пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это почетное место обосновано его убедительно продемонстрированными

Таблица 2. Рецепторы тромбоцитов и их функции

Рецептор	Функция	Препараты
GP IIb/IIIa	Рецептор адгезии Связывание фактора Виллебранда	Нет
GP VI/FcR-γ	Связывание коллагена Активация интегрин	Нет
GP IIb/IIIa	Связывание фибриногена и фактора Виллебранда Формирование фибриновой сети и тромбоцитарного свертка Адгезия тромбоцитов	Абсиксимаб Тирофибан Эптифибатид
GP Ia/IIa	Рецептор коллагена	Нет
$P2Y_1$ и $P2Y_{12}$ (рецепторы АДФ)	Активация тромбоцитов (для $P2Y_{12}$ -рецепторов – уменьшение циклического аденозинмоно-фосфата)	$P2Y_1$ – нет $P2Y_{12}$: Клопидогрел Тиклопидин Празугрел Кангрелор Тикагрелор
PAR (протеиназо-активируемый рецептор, рецептор тромбина, рецептор TXA_2)	Связывание с TXA_2 и тромбином, активация тромбоцитов	АСК (косвенно, за счет блокады синтеза TXA_2)

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, общей практики и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Современные антитромбоцитарные препараты: общий взгляд, возможности применения АСК и тиенопиридинов

Продолжение. Начало на стр. 5.

связан с ингибированием ЦОГ-1; он является не локальным, а системным (то есть не зависит от пути введения АСК — перорально или парентерально). В сочетании с присущим АСК антитромбоцитарным действием, это повышает риск желудочно-кишечных кровотечений. Так, желудочно-кишечные кровотечения, требующие госпитализации, возникают (по данным крупных регистров западных стран) у 2 из 1000 больных при лечении низкими дозами аспирина на протяжении года. Риск кровоточивости зависит от дозы: считают, что частота желудочно-кишечных кровотечений удваивается при увеличении дозы АСК с 75-100 мг/сут до 200 мг/сут. Подчеркнем здесь еще раз, что в ситуациях вторичной профилактики польза от АСК многократно превосходит риск кровотечений: так, у постинфарктных больных это соотношение (польза/риск) составляет около 100. Лекарственные формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, или со щелочным буфером способны уменьшать частоту диспептических нарушений, но на риск развития язв, кровотечений и перфораций, по мнению экспертов ESC (2008), значимо не влияют.

АСК имеет и ряд других эффектов, которые упомянем здесь лишь кратко. Он ингибирует ЦОГ-1 в сосудистом эндотелии; уменьшает тромбоцитарно-нейтрофильные взаимодействия; оказывает локальные и системные противовоспалительные эффекты. Регулярное использование АСК снижает риск развития колоректального рака, но только у лиц с гиперэкспрессией ЦОГ-2.

Как следует использовать АСК при вторичной профилактике?

АСК показан всем больным с имеющимися сердечно-сосудистыми поражениями атеросклеротической природы — у этих больных он снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений примерно на 1/4. При хронической ИБС у лиц, уже получающих β-адреноблокаторы, АСК в дозе 75 мг/сут уменьшает риск инфаркта миокарда и внезапной смерти на 34% в сравнении с плацебо. Снижение риска является значительным и для лиц с нестабильной стенокардией (46%), после чрескожного коронарного вмешательства (53%), у постинфарктных больных (25%), у лиц после ишемических инсультов или транзиторных ишемических атак (22%), у пациентов с поражениями периферических артерий (23%).

Тиклопидин

Каково место тиклопидина в современном лечении ИБС?

Различными авторами констатируется существенное снижение интереса к этому препарату за последние годы, что связано с повсеместным утверждением точки зрения о явном превосходстве клопидогрела над тиклопидином (в первую очередь, в отношении переносимости, особенно при длительном приеме). Тиклопидин, как и клопидогрел, является тиенопиридиновым дериватом, необратимо блокирующим связывание АДФ с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов и уменьшающим агрегацию тромбоцитов. При сочетанном применении с АСК тиклопидин обеспечивает дополнительное уменьшение

агрегации тромбоцитов, что способствует уменьшению сердечно-сосудистого риска. Основные показания для использования тиклопидина в настоящее время:

— состояния после коронарного стентирования в сочетании с АСК (для тех, кто не переносит клопидогрел);

— состояния после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки для тех, кто не переносит АСК;

— ОКС без стентирования вместе с АСК (для тех, кто не переносит клопидогрел).

Первые два показания одобрены и в США (FDA) и в странах Европы, треть — в странах Европы. В последние годы обсуждается возможность некоторого расширения применения тиклопидина за счет случаев, резистентных к клопидогрелу (Opie L.H., Gersh B.J., 2009). Начальный курс приема тиклопидина для достижения максимального ингибирования агрегации тромбоцитов должен составлять 4-7 дней (при использовании стандартной дозы по 500 мг/сут в сочетании с аспирином). Более быстрый ответ можно получить при применении нагрузочной дозы 500 мг (затем через 12 ч, как обычно — по 250 мг 2 раза в сутки). Период полувыведения препарата составляет 4-5 дней. Побочные эффекты тиклопидина включают нейтропению, нарушения функции печени, тромбоцитопеническую пурпуру. Среди них наибольшее внимание (ввиду частоты развития, достигающей 2,4%) привлекает нейтропения; наиболее частый период ее развития — первые 3 месяца приема препарата. Развернутый анализ крови с лейкоцитарной формулой проводят до начала лечения, далее — каждые 2 недели до завершения 3 месяцев, потом — каждые 3 месяца.

Клопидогрел

Каким представляется место клопидогрела в кардиологической практике?

В настоящее время клопидогрел является одним из стандартных, обязательных компонентов лечебной тактики при различных вариантах ОКС; он также находит широкое применение при процедурах коронарного стентирования и после их проведения. С учетом весомой доказательной базы в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза, а также хорошей переносимости, клопидогрел включен во все мировые и отечественные рекомендации по лечению указанных категорий больных. Его позиции в лечении этих пациентов выглядят настолько прочными, что появление новых тиенопиридиновых производных (например, празугрела) еще не скоро сможет их ослабить.

Как действует клопидогрел?

Как и тиклопидин, клопидогрел является тиенопиридиновым дериватом и необратимым ингибитором связывания АДФ с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов. Реализация этого эффекта приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов, что в условиях острого коронарного повреждения (ОКС, стентирование) позволяет позитивно влиять на темп развития внутрисосудистого тромбообразования и тем самым оказывать благоприятный эффект на сердечно-сосудистый прогноз. В сравнении с тиклопидином клопидогрел гораздо лучше переносится, он также обеспечивает более выраженные преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистого риска (метаанализ Bhatt D.L.,

2002; Opie L.H., Gersh B.J., 2009), что обеспечивает ему приоритетное место в лечении кардиологических больных.

Клопидогрел является пролекарством, требующим для активации окисления *in vivo* печеночными и/или кишечными изоэнзимами цитохрома P450 — CYP3A4 и CYP2C19. При приеме внутрь однократно 75 мг действие на тромбоциты начинается через несколько часов, для достижения устойчивого ингибирования агрегации тромбоцитов препарат необходимо принимать в течение 3-7 дней. Скорость развития эффекта значительно увеличивается при использовании нагрузочных доз. Так, максимальное подавление агрегации тромбоцитов при применении клопидогрела в дозе 300 мг достигается уже через 24-48 ч, а 600 мг — через 2 ч. Обе нагрузочные дозы клопидогрела обеспечивают гораздо более быстрое наступление антитромбоцитарного эффекта в сравнении с нагрузочной дозой тиклопидина.

Существуют ли у клопидогрела плейотропные эффекты?

В последние годы появились свидетельства возможного наличия у клопидогрела таких не связанных с его основным действием эффектов. Механизмы развития дополнительных многообразных биологических эффектов клопидогрела и их клиническая значимость во многом остаются неясными. К числу его плейотропных действий (отчасти пока гипотетических) относят: увеличение образования оксида азота (NO), уменьшение уровня C-реактивного белка, снижение экспрессии тканевого фактора, подавление образования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и др. (Yungar S., Rabbany L.E., 2009).

Почему клопидогрелу отводится столь важное место в лечении больных с сердечно-сосудистыми поражениями?

Клопидогрел обладает большой доказательной базой по улучшению сердечно-сосудистого прогноза у различных категорий больных. Клиницисты располагают результатами ряда крупных РКИ, в которых назначался оригинальный клопидогрел (Плавикс) и эти исследования демонстрируют снижение сердечно-сосудистого риска на фоне использования клопидогрела у больных с ОКС без элевации сегмента ST как получавших, так и не получавших лечение с использованием чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) (CURE, PCI-CURE, CURRENT); у больных с ОКС с элевацией сегмента ST, получавших и не получавших лечение с применением ЧКВ и/или тромболитических препаратов (CLARITY, COMMIT, CURRENT); у перенесших ишемические инсульты или транзиторные ишемические атаки (PROFESS); у пациентов с хронической ИБС (CAPRIE, подгруппы больных с высоким сердечно-сосудистым риском в исследовании CHARISMA). Данные этих исследований являются основанием для выбора клопидогрела в качестве одного из основных подходов к антитромбоцитарной терапии у многих категорий больных с сердечно-сосудистыми поражениями.

Каковы показания к применению клопидогрела?

Они включают (утверждены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США, FDA):

1. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, ишемические инсульты, сердечно-сосудистая смерть) у больных с недавно перенесенными ИМ, ишемическими инсультами, а также у пациентов с установленным поражением периферических артерий.

2. Лечение ОКС без элевации сегмента ST в сочетании с АСК независимо от того, получают ли они только медикаментозную терапию, либо им проводится ЧКВ (со стентированием или без него) или аортокоронарное шунтирование (АКШ).

3. Лечение ОКС с элевацией сегмента ST в сочетании с АСК независимо от того, получают ли они только лекарственную терапию, или им проводится реперфузионное лечение (ЧКВ или тромболитис).

4. Предупреждение позднего тромбоза стента после стентирования (особенно с использованием покрытых стентов) в сочетании с АСК.

5. Резистентность к АСК (хотя нет исследований по оценке влияния на прогноз); непереносимость АСК.

В каких дозах используется клопидогрел?

Пациенты с ОКС и перенесенным инфарктом миокарда — это пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности, поэтому такой категории больных необходимо рекомендовать препарат клопидогрела с доказанной эффективностью и безопасностью, каковым является оригинальный Плавикс.

Выбор дозы препарата определяется клинической ситуацией: для больных с ОКС и/или стентированием используют нагрузочные дозы (кроме лиц в возрасте ≥75 лет), в остальных ситуациях (после ОКС, стентирования, ишемического инсульта, а также в острых случаях у больных в возрасте ≥75 лет) применяется стандартная доза — 75 мг/сут. Нагрузочные дозы также варьируют. Если при ОКС проведенные ЧКВ не предполагается, то нагрузочная доза составляет 300 мг (в Украине зарегистрирован и уже доступен для пациентов Плавикс 300 мг — специально созданная дозировка для приема нагрузочных доз), в том числе при проведении тромболитической терапии. При выполнении ЧКВ нагрузочная доза увеличивается до 600 мг (если больной ранее уже принял нагрузочную дозу 300 мг, рекомендован ее повтор до достижения суточной дозы 600 мг). Между приемом нагрузочной дозы 600 мг клопидогрела и проведением ЧКВ нет необходимости в создании специального интервала времени (ранее некоторые исследователи обосновывали желательность 2-часового интервала для достижения максимального антитромбоцитарного эффекта препарата, но сейчас эта точка зрения категорически не поддерживается действующими рекомендациями).

Говоря о дозах клопидогрела после ЧКВ, необходимо упомянуть о завершившемся в 2009 г. масштабном исследовании CURRENT-OASIS 7. В нем участвовали 25 087 больных с ОКС (как с элевацией сегмента ST, так и без нее), которым планировалось проведение первичного ЧКВ. В добавление к стандартной антитромботической и адьювантной терапии, пациентов дважды рандомизировали:

- по режиму приема клопидогрела —
 - прием клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг, затем по 75 мг/сут;
 - прием клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 150 мг/сут — до 7 дней, далее по 75 мг/сут;
- по режиму приема АСК —
 - прием АСК в стандартной дозе 75-100 мг/сут;
 - прием АСК в увеличенной дозе 300-325 мг/сут — до 30 дней, далее по 75-100 мг/сут.

В этом исследовании лишь 13 608 пациентов получили лечение с ЧКВ. Остальные лечились медикаментозно. У них назначение более высоких нагрузочных и промежуточных (до 7 дней) доз клопидогрела, а также более высоких доз АСК (до 30 дней) не приводило к существенному улучшению прогноза, поэтому стратегия нагрузочной дозы

300 мг и далее по 75 мг/сут будет оставаться неизменной. У 13 608 больных, которым выполняли ЧКВ, удалось достичь положительного влияния на прогноз на фоне более активной антитромбоцитарной терапии. Так, частота первичной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смертность, несмертельный ИМ и инсульт, уменьшилась на 15% по сравнению с группой, где применялись обычные дозы препаратов, и на 21% — при терапии более высокими дозами АСК; частота тромбоза стента снизилась соответственно на 42% и на 51% — при использовании более высокой дозы АСК. Важно, что этот эффект был получен без существенного увеличения риска больших и смертельных кровотечений (тенденция к возрастанию отмечена, но она не была статистически значимой). Результаты исследования CURRENT-OASIS 7 позволяют рекомендовать использование промежуточной повышенной поддерживающей дозы клопидогрела в течение первой недели после ЧКВ (по 150 мг/сут), однако пока эти рекомендации не являются общепринятыми.

Какова длительность применения клопидогрела?

В действующих рекомендациях продолжительность использования клопидогрела регламентируется по-разному для различных категорий пациентов. Для больных ОКС, получавших медикаментозное лечение без ЧКВ (независимо от использования тромболитика), этот срок составляет не менее 2 недель, желательнее — до 12 месяцев; для тех, кому был имплантирован непокрытый стент, — не менее 1 недели, лучше — от 1 до 12 месяцев; для пациентов после имплантации покрытого стента (независимо от его вида), — не менее 12 месяцев (но без установления четкой предельной границы).

Крайне важно более подробно рассмотреть вопрос об обязательной двойной антитромбоцитарной терапии (АСК и клопидогрел) у больных после имплантации покрытого стента. Имплантация таких стентов ассоциирована (особенно при ОКС, но возможно и при хронической ИБС) с увеличением риска внутривенного тромбирования (что обозначается как стент-тромбоз и клинически сопровождается отчетливым ухудшением прогноза). Это связывают с тем (Stahl В.Е. et al, 2009), что высвобождающиеся из покрытого стента антипролиферативные препараты уменьшают скорость реэнтелизации, снижают темпы миграции эндотелиальных клеток, уменьшают привлечение эндотелиальных клеток-предшественников и увеличивают высвобождение тканевого фактора коагуляции. Все это приводит к необходимости проведения активной, длительной и непрерывной антитромбоцитарной терапии, и важным является назначение препарата с доказанной эффективностью, такого как

Плавикс. Этот вопрос настолько важен, что эксперты American Heart Association/American College of Cardiology сочли необходимым создать специальные Рекомендации по предотвращению преждевременной отмены двойной антитромбоцитарной терапии у больных со стентами в коронарных артериях (2007). Некоторые положения этого документа представлены в таблице 3. Основываясь на строгом соблюдении приведенных рекомендаций, кардиологи стремятся продлить сроки применения клопидогрела свыше 12 месяцев после имплантации покрытого стента, о чем свидетельствует множество работ. Показательно исследование Schulz S. et al (2009), в котором проанализированы результаты 4-летнего непрерывного применения клопидогрела у 6800 больных, перенесших имплантацию открытого стента, которые демонстрируют достаточно хорошую переносимость препарата. Однако эти работы обычно носят ретроспективный характер, не заменяют РКИ и в качестве базы для формирования новой редакции рекомендаций использоваться не могут.

Почему следует отменять клопидогрел перед АКШ и каким образом это правильно сделать?

Прием клопидогрела должен быть прекращен перед проведением АКШ для снижения риска геморрагических осложнений. Поскольку влияние клопидогрела на тромбоциты необратимое, а для образования около 50% новых тромбоцитов требуется примерно 5 дней, то именно этот период времени (5 дней) принят в качестве стандартного для отмены клопидогрела перед АКШ. Подсчитано, что такая отмена позволяет достоверно снизить риск серьезных кровотечений.

Нужно ли больному после АКШ принимать клопидогрел?

Решение этого вопроса зависит от особенностей больного. Если у него имеются стандартные показания для приема клопидогрела (перенесенный ОКС давностью менее 12 мес, наличие имплантированного покрытого стента давностью до 12 месяцев), то прием препарата может быть возобновлен после АКШ при отсутствии кровотечений (и больший далее будет получать «двойную антитромбоцитарную терапию» — т.е. АСК + клопидогрел). Если же больной таких показаний не имеет, то после АКШ ему следует проводить антитромбоцитарную терапию АСК (лишь при его непереносимости — клопидогрелом). В 2009 г. завершилось РКИ CASCADE, в котором больные с хронической ИБС после АКШ получали либо АСК, либо АСК с клопидогрелом (гипотеза исследователей состояла в том, что добавление клопидогрела к АСК может уменьшить риск развития окклюзии шунта). Различий между группами в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений

выявлено не было, но в группе «двойной» терапии повышался риск кровотоциности. С учетом этих данных, проведение «двойной антитромбоцитарной терапии» (АСК + клопидогрел) всем больным после АКШ не рассматривается сейчас в качестве стандартного лечебного подхода.

Что такое резистентность к антитромбоцитарным препаратам и какова ее практическая значимость?

Этот термин достаточно часто используется в современной кардиологической литературе, но остается нечетко определенным и весьма противоречивым. В каждом случае, когда предполагается сниженный ответ на действие антитромбоцитарных препаратов (резистентность), следует в первую очередь исключить нарушение приверженности больного к лечению. Действие различных антитромбоцитарных препаратов (АСК, тиенопиридиновых производных, ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) на функцию тромбоцитов, по лабораторным данным, широко варьирует. Такая вариабельность не представляет собой феномена «все или ничего» (с возможностью выделения «ответчиков» и «не-ответчиков»), но, скорее, проявляется разной степенью ответа тромбоцитов. Причины вариабельности ответа разнообразны и недостаточно изучены, в части случаев они связаны с генетическими факторами (для клопидогрела, например, наличие генотипа цитохрома CYP2C19*2 ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в 1,53 раза, а для празугрела такая зависимость от этого генотипа отсутствует). Для АСК обсуждаемые механизмы резистентности включают: полиморфизм рецепторов тромбоцитов, возможность активации тромбоцитов посредством других (не зависящих от циклооксигеназы-1) механизмов, повышение воспалительного ответа с увеличением экспрессии циклооксигеназы-2 и др. Данные о частоте выявления резистентности к антитромбоцитарным препаратам зависят от метода ее диагностики: для АСК, тиклопидина и клопидогрела (как в нагрузочных дозах 300 и 600 мг, так и в стандартной поддерживающей дозе 75 мг) лабораторно выявляемое снижение подавляющего эффекта на агрегацию тромбоцитов регистрируется в 4–20% наблюдений. Также выявляются случаи перекрестного снижения ответа тромбоцитов и на АСК, и на клопидогрел (т.е. лабораторная резистентность к «двойной антитромбоцитарной терапии»). Распространенность клинически-значимого снижения ответа тромбоцитов на антитромбоцитарные препараты остается неустановленной. Возможная связь лабораторно-выявляемой резистентности тромбоцитов к действию антитромбоцитарных препаратов является предметом дискуссии. Для ситуаций с острым сосудистым повреждением (ОКС, стентирование) такая связь просматривается более отчетливо, для хронических (хроническая ИБС) — пока неубедительна. В течение последнего времени представлены данные о том, что лабораторное выявление сниженного ответа на аспирин и тиенопиридиновые препараты может быть использовано при ОКС и стентировании для выявления лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, продемонстрировано, что у больных со сниженным ответом тромбоцитов на АСК или клопидогрел после имплантации покрытого стента отчетливо возрастает риск стент-тромбоза. В США и ряде других стран для определения чувствительности тромбоцитов к действию антитромбоцитарных препаратов уже внедрены тест-системы (например,

система «VerifyNow», отдельно для АСК, клопидогрела и ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов). Представлены первые (пока предварительные, на нескольких сотнях больных; недавнее исследование POPular, США — 1069 больных) данные об их способности идентифицировать лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Некоторые исследователи полагают возможным в таких ситуациях говорить о целесообразности изменения антитромбоцитарной тактики (например, о повышении доз АСК или клопидогрела, о замене клопидогрела на празугрел и проч.). В то же время пока официальная позиция по поводу использования определения резистентности к антитромбоцитарным препаратам в клинической практике остается более чем сдержанной. В 2009 г. Европейская рабочая группа по резистентности к антитромбоцитарным препаратам констатировала:

- В настоящее время отсутствуют данные крупных проспективных клинических исследований, которые бы показывали, что рутинное или даже спорадическое определение/мониторирование функции тромбоцитов в процессе лечения антитромбоцитарными препаратами, а также принятие на этой основе лечебных решений, ведут к получению каких-либо значимых клинических преимуществ. В отсутствие таких данных... какие-либо рекомендации на этот счет, даже в жизнеугрожающих ситуациях, являются преждевременными; на современном уровне знаний их фактически невозможно воплотить в практику.

- Немедленным следствием возникновения предположения о «резистентности», по данным лабораторных тестов, должна быть оценка приверженности больного приему соответствующих препаратов.

- В академических центрах с опытом оценки функции тромбоцитов в отдельных случаях индивидуальный подбор дозы антитромбоцитарных препаратов на основании такой оценки является возможным..., но эти действия должны рассматриваться лишь как исследовательские, и не базирующиеся на доказательствах об эффективности (такого подхода).

В последнее время в литературе появилась информация о нежелательности сочетания клопидогрела с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Как поступать практикующему врачу? Взаимодействие ИПП продемонстрировано не только с клопидогрелом, но с различными тиенопиридиновыми производными. Это взаимодействие состоит (O'Donoghue M.L. et al., 2009) в снижении абсорбции принимаемых внутрь тиенопиридинов, а также (возможно) в изменении их активации, индуцируемой цитохромом P450; оба этих фармакодинамических эффекта потенциально могут ослаблять влияние тиенопиридина на P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов и, тем самым, уменьшать антитромбоцитарное действие тиенопиридина. С учетом известной вариабельности ответа на различные антитромбоцитарные препараты, этот эффект может представлять особую опасность для лиц, показывающих сниженный ответ на действие таких лекарственных средств. Следует, однако, отметить, что точка зрения о том, что взаимодействие тиенопиридинов с ИПП выходит за рамки фармакодинамики в клиническую практику, поддерживается не всеми крупными кардиологами. В частности, приводятся данные ряда вполне репрезентативных исследований (например, COGENT — 3627 больных, TRITON-TIMI 38 — 13 608 больных), в которых не было показано ослабления степени сердечно-сосудистой протекции

Таблица 3. Некоторые положения Рекомендаций АНА/ACC, 2007

- Перед имплантацией стента обсудить с больным необходимость двойной антитромбоцитарной терапии. Если ожидается, что пациент не будет в течение 12 месяцев принимать тиенопиридин (клопидогрел) по экономическим или другим причинам, следует избегать имплантации покрытого стента.
- Если известно, что в течение ближайших 12 месяцев будут проводить инвазивные или хирургические вмешательства, то таким кандидатам на ЧКВ не следует рутинно имплантировать покрытые стенты.
- Перед выпиской настойчиво разъяснять больному причины назначения клопидогрела и риск, связанный с его преждевременной отменой. Инструктировать об обязательности контакта с кардиологом в случае необходимости неожиданной отмены.
- Плановые процедуры, при которых имеется высокий риск пери-/постоперационных кровотечений, предпочтительно отсрочить до завершения соответствующего курса клопидогрела.
- Если все же необходима в преждевременной отмене клопидогрела возникнет, то АСК необходимо продолжать насколько возможно и возобновить прием клопидогрела сразу, как только это станет возможно.
- ...Принять во внимание, что стоимость препарата (клопидогрел) не должна вынуждать больного преждевременно прекращать его прием и тем самым подвергаться риску развития некурабельных катастрофических сердечно-сосудистых осложнений.

Продолжение на стр. 8.

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, общей практики и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Современные антитромбоцитарные препараты: общий взгляд, возможности применения АСК и тиенопиридинов

Продолжение. Начало на стр. 5.

при применении ИПП совместно с тиенопиридинами в сравнении с использованием тиенопиридинов без ИПП; важно, что риск желудочно-кишечных осложнений (суммарно – кровотечений, язвенных обструкций и перфораций) был ниже в группах, где использовались ИПП. Ряд авторов (O'Donoghue M.L. et al., 2009; Bhatt D. et al., 2009) высказывают точку зрения о том, что лишь для лиц с подтвержденным снижением ответа на тиенопиридины прием ИПП может быть нежелательным; либо же при назначении таким больным ИПП следовало бы применять те из них, которые с меньшей вероятностью будут взаимодействовать с тиенопиридинами (не омепразол и не эзомепразол). Несмотря на эти умеренные высказывания, регуляторными организациями Европы и США (соответственно EMEA и FDA) в 2009 г. принято следующее решение: «Информация для всех клопидогрелсодержащих лекарственных средств должна быть дополнена, с тем чтобы не рекомендовать сопутствующее применение ИПП, кроме случаев, когда это абсолютно необходимо». Отмечается, что в качестве альтернативы ИПП следует использовать другие гастропротективные препараты, однако нет указаний на то, какая из групп этих средств могла бы рассматриваться как предпочтительная.

ряда новых препаратов, которые пока на отечественном фармацевтическом рынке не присутствуют (табл. 4). Более подробно говорить об этих препаратах заставляет то, что с ними уже проведен ряд масштабных РКИ; они в перспективе могут занять достаточно широкое место в кардиологической практике. Пока в действующих Рекомендациях по ведению больных с ОКС они не представлены, однако празугрел уже одобрен FDA США для лечения больных с ОКС, которые будут подвергаться процедуре ЧКВ (после исследования TRITON-TIMI 38), а решения по тикагрелору (исследование PLATO) и кангрелору (исследование CHAMPION) пока ожидаются.

Представляется целесообразным кратко рассмотреть основные данные РКИ TRITON-TIMI 38 (празугрел vs клопидогрел) и сопоставить их с результатами упоминавшегося ранее недавнего РКИ CURRENT-OASIS 7 (удвоенные нагрузочные и начальные дозы клопидогрела vs обычные нагрузочные и поддерживающие дозы). Категории включавшихся в исследования больных были сходными – это были лица с ОКС (как с элевацией, так и без элевации ST), которым планировалось проведение ЧКВ. В исследование TRITON-TIMI 38 вошли 13 608 больных, у которых в добавление к АСК и иному «стандартному» лечению использовали либо (1) празугрел в нагрузочной дозе 60 мг, далее по 10 мг/сут, либо (2) клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, далее по 75 мг/сут. Результат оказался в пользу празугрела: риск «первичной конечной точки» (сердечно-сосудистая смерть + несмертельный ИМ + несмертельный инсульт) был на 19% ниже, $p < 0,001$. Этот позитивный эффект был достигнут ценой повышения риска кровотечений: в «группе празугрела» частота «больших кровотечений» (по шкале TIMI) оказалась на 32% выше, чем в «группе клопидогрела», $p = 0,03$. При сравнении этих данных с подобными из РКИ CURRENT-OASIS 7 (табл. 5) отмечаем, что выигрыш празугрела в сравнении

Таблица 4. Краткая характеристика известных и «новых» ингибиторов АДФ

Препарат	Связывание с P2Y ₁₂ -рецептором	Метод применения
Тиклопидин	Необратимое	Внутрь
Клопидогрел	Необратимое	Внутрь
Празугрел	Необратимое	Внутрь
Тикагрелор	Обратимое, на уровне Gi-протеина	Внутрь
Кангрелор	Обратимое, на уровне Gi-протеина	Внутривенно

Таблица 5. Сравнение некоторых результатов CURRENT и TRITON (приведены сравнения исследуемых режимов с обычным режимом использования клопидогрела при ОКС с ЧКВ: нагрузочная доза 300 мг, далее по 75 мг/сут; адаптировано из Serebrany V.L., 2009)

Показатель	CURRENT (ветвь ЧКВ: N=17,232)	TRITON (N=13,608)
Сердечно-сосудистая смерть + несмертельный ИМ + несмертельный инсульт	↓ 15% (↓ 21% при высоких дозах АСК)	↓ 19%
Определенный диагноз стент-тромбоза	42% (↓ 51% при высоких дозах АСК)	↓ 58%
«Большие» кровотечения, TIMI	Не повышались	↑ 32%
Кровотечения, связанные с АКШ	Не повышались	↑ в 4 раза
Кангрелор	Не повышались	↑ в 4 раза

Примечания: ↓ – снижение; ↑ – повышение; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Что представляют собой новые ингибиторы АДФ?

За последние несколько лет активный поиск антитромбоцитарных средств, которые обладали бы более высокой скоростью начала действия и меньшей вариабельностью эффекта, чем клопидогрел, привел к появлению

с клопидогрелем не кажется столь уж внушительным.

Резюмируя обсуждение новых ингибиторов АДФ, нельзя не признать их перспективность; результаты дополнительных РКИ (которые сейчас активно проводятся) позволят более точно указать на их место в лечебной практике.

Кардиология • Новости

Распространенность традиционных и новых факторов риска и их связь с последующими кардиоваскулярными событиями у пациентов с ОКС (по данным исследования PROVE IT-TIMI 22)

В действующих руководствах рекомендовано проводить стратификацию риска пациентов с учетом традиционных факторов риска, включенных в Фремингемскую шкалу риска (Framingham Risk Score). Группа американских ученых изучила распространенность 12 традиционных и нетрадиционных маркеров риска (возраст ≥ 65 лет, мужской пол, ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе, уровень ЛПНП ≥ 70 мг/дл, ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин, систолическое артериальное давление выше 130 мм рт. ст., сахарный диабет, курение, С-реактивный протеин ≥ 2 мг/л, триглицериды > 150 мг/дл, предиабет, диагностированный по уровню глюкозы натощак 100-125 мг/дл или гликозилированный гемоглобин > 6 , индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) у 3675 пациентов, участвующих в исследовании PROVE IT-TIMI 22, и оценила риск кардиоваскулярных событий, стратифицированный по количеству факторов риска. Среднее количество факторов риска у одного пациента составило 5. У пациентов мужского пола, курильщиков, с артериальной гипертензией и повышенным уровнем ЛПНП перечисленные факторы риска редко сочетались с другими. У больных с сахарным диабетом, повышенным уровнем триглицеридов, С-реактивного протеина и ожирением отмечали и другие факторы риска. Увеличение количества факторов риска с 0 до ≥ 9 было связано с повышением риска смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта и реваскуляризации от 0% до 38,6% ($p < 0,0001$) в течение 2 лет.

В заключении авторы пришли к выводу о необходимости проведения всеобъемлющего обзора традиционных и новых факторов риска, поскольку в данном анализе установлено, что факторы риска «группируются» в определенных комбинациях, а риск повышается даже при наличии у пациента одного фактора.

Acharjee S. et al. Am J Cardiol. 2010 Mar 1; 105 (5): 619-23

Анализ влияния ранних оперативных вмешательств на госпитальную летальность пациентов с бактериальным эндокардитом нативных клапанов

На сегодняшний день влияние ранних оперативных вмешательств у пациентов с бактериальным эндокардитом нативных клапанов (БЭНК) на смертность точно не установлено. В связи с этим было проведено исследование, в котором сравнили эффективность хирургического и медикаментозного лечения БЭНК, а также определили «портрет» пациентов, которым целесообразно проведение раннего хирургического лечения. В исследовании участвовали 1552 пациента с БЭНК, у 720 (46%) из которых было проведено раннее оперативное вмешательство, у 832 (54%) – медикаментозное лечение. Сравнительный анализ показал, что у пациентов, которым проводили хирургическое лечение, уровень смертности оказался наиболее низким в популяции исследования (12,1% [87/720] vs 20,7% [172/832]). При коррекции результата с учетом сопутствующих факторов обнаружили, что раннее оперативное лечение привело к снижению абсолютного риска (САР) смерти на 5,9% ($p < 0,001$). Результаты анализа в подгруппах продемонстрировали, что хирургическое лечение оказалось наиболее

эффективным у пациентов с более высокой приверженностью оперативному вмешательству (САР 10,9% для четвертого и пятого квинтилей, $p = 0,002$), с параклапанными осложнениями (САР 17,3%, $p < 0,001$), с системной эмболией (САР 12,9%, $p = 0,002$), БЭНК, вызванным S. aureus (САР 20,1%, $p < 0,001$) и после инсульта (САР 13%, $p = 0,02$). Однако не были выявлены существенные различия между двумя лечебными стратегиями у больных с перфорацией клапана или застойной сердечной недостаточностью. Таким образом, раннее оперативное вмешательство ассоциировано со снижением смертности у пациентов с БЭНК.

Lalani T. et al. Circulation. 2010 Mar 2; 121 (8): 1005-13

Передплатити журнал

«СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

можна з II півріччя 2010 р. у будь-якому відділенні «Укрпошти» за передплатним каталогом у розділі «Охорона здоров'я. Медицина» (передплатний індекс – 49291), а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України» (тел. (044) 391-54-76)

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
СЕРДЕЧНА НЕДОСТАТОЧНОСТЬ • HEART FAILURE

Добування проби в оцінці життєздатності міокарда
Блокада ренин-ангіотензин-альдостеронової системи при ХСН
Діастолічна серцева недостатність
Національні рекомендації з діагностики і лікування ХСН 2009

№ 1 • Листопад • 2009
Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
СЕРДЕЧНА НЕДОСТАТОЧНОСТЬ • HEART FAILURE

ХСН та дисфункція нирок
Аневризматичне ураження лівого шлуночка
Левосимендан при гострій СН
Блокатори рецепторів ангіотензину II та ХСН
Національні рекомендації з діагностики і лікування гострої СН 2009

№ 2 • Грудень • 2009
Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН