

# КАРДИОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## Низкие дозы прасургреля уменьшают высокую активность тромбоцитов, сохраняющуюся на фоне приема клопидогреля у пожилых пациентов

Прасургрель – антагонист рецепторов P2Y<sub>12</sub>, который, как и клопидогрель, относится к тиенопиридинам. Прасургрель необратимо связывается с рецепторами АДФ тромбоцитов. По сравнению с клопидогрелем применение прасургреля приводит к более стойкому и выраженному подавлению функции тромбоцитов, что обуславливает снижение риска развития инфаркта миокарда и тромбозов стентов, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), которым выполняются чрескожные коронарные вмешательства.

В настоящее время в США прасургрель в целом не рекомендуется пациентам с ОКС в возрасте 75 лет и старше, однако может применяться при наличии дополнительных факторов высокого риска ишемических событий, в частности при наличии инфаркта миокарда или сахарного диабета в анамнезе. В Европе препарат у таких больных также в целом не рекомендуется, а если и используется, то в половинной дозе (5 мг).

Ученые из Греции предположили, что у пожилых пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов, сохраняющейся на фоне приема клопидогреля в стандартной дозе (75 мг/сут), использование прасургреля в низкой дозе (5 мг/сут) будет более эффективным, чем удвоение дозы клопидогреля (150 мг/сут). Авторы наблюдали 63 пациентов с ОКС в возрасте 75 лет и старше, которым через 24 ч после чрескожного коронарного вмешательства была проведена оценка реактивности тромбоцитов с помощью агрегометрии (тест VerifyNow). У 30 (47,6%) больных была зафиксирована высокая реактивность (определенная как  $\geq 230$  единиц реактивности P2Y<sub>12</sub>), из них 27 пациентов включили в перекрестное рандомизированное исследование, в ходе которого сравнивали реактивность тромбоцитов после 15 дней терапии прасургрелем 5 мг/сут или клопидогрелем 150 мг/сут.

Первичная конечная точка – реактивность тромбоцитов в конце двух периодов лечения – была ниже после приема низкой дозы прасургреля, чем после приема высокой дозы клопидогреля (191 vs 241 соответственно,  $p=0,008$ ). Кроме того, на фоне терапии прасургрелем было ниже количество пациентов с сохранявшейся высокой реактивностью тромбоцитов.

Таким образом, у пожилых пациентов с ОКС, демонстрирующих высокую реактивность тромбоцитов на фоне лечения стандартной дозой клопидогреля, назначение низкой дозы прасургреля является более эффективным, чем удвоение дозы клопидогреля, заключили авторы.

*Alexopoulos D., Xanthopoulos I., Plakomyti T.-E. et al. Pharmacodynamic effect of prasugrel 5 mg vs clopidogrel 150 mg in elderly patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. American Heart Journal. Опубликовано онлайн 16 ноября 2012 г.*

## Лечение статинами во время беременности не повышает риска врожденных пороков

Статины являются основными препаратами для лечения дислипидемии. В рандомизированных клинических исследованиях была продемонстрирована их высокая эффективность по снижению показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности, что сопровождалось снижением частоты сердечно-сосудистых событий (повторных инфарктов миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной смерти) более чем на 25-40%.

Все статины, доступные на рынке, относятся к категории X по классификации FDA («исследования на животных или у людей выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения препарата у людей; риск применения у беременных превышает любую возможную пользу; препарат противопоказан беременным и женщинам, которые могут забеременеть»). В то же время, учитывая, что большинство беременностей являются незапланированными, многие женщины, находящиеся на терапии статинами, прекращают их прием уже после того, как узнают, что беременны. Таким образом, продолжение изучения потенциальных неблагоприятных эффектов статинов на плод и исходы беременности является чрезвычайно актуальным.

Целью исследования, проведенного американскими учеными, было оценить потенциальную связь между приемом статинов в период гестации и частотой врожденных пороков. Для этого авторы проанализировали данные, накопленные в 11 тератологических центрах за 19 лет. За это время сюда обратились 249 женщин, подвергшихся воздействию статинов в первый триместр беременности. Этих пациенток сопоставили с 249 женщинами, которые обратились в тот же центр с вопросом относительно воздействия заведомо нетератогенных препаратов.

Большинство различий в исходах между группами были небольшими и статистически не значимыми. Частота тяжелых врожденных пороков составила 4,1% в группе статинов и 2,7% в контрольной группе, однако разница была недостоверной ( $p=0,43$ ).

В заключение авторы указывают, что в соответствии с современными рекомендациями статины не должны назначаться во время беременности, так как было установлено, что прекращение их приема в период гестации не имеет значимого влияния на долгосрочную терапию дислипидемии. Тем не менее в данном исследовании было продемонстрировано, что непреднамеренный прием статинов на ранних сроках беременности не несет существенных рисков для плода.

*Winterfeld U., Allignol A., Panchaud A. et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Опубликовано онлайн 30 ноября 2012 г.*

## У женщин с синдромом поликистозных яичников оральные контрацептивы могут повышать риск венозной тромбоэмболии

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) продолжает оставаться одной из важнейших клинических проблем с учетом высоких показателей заболеваемости и смертности. В понятие ВТЭ входят тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Синдром поликистозных яичников (СПКЯ; синдром Штейна-Левенталя) – полиэндокринный синдром, сопровождающийся нарушениями функции яичников (отсутствием или нерегулярностью овуляции, повышенной секрецией андрогенов и эстрогенов), поджелудочной железы (гиперсекреция инсулина), коры надпочечников (гиперсекреция надпочечниковых андрогенов), гипоталамуса и гипофиза. СПКЯ является одним из наиболее распространенных эндокринных расстройств у женщин – он определяется у 5-10% женщин репродуктивного (12-45 лет) возраста. Одними из наиболее эффективных препаратов для лечения СПКЯ считаются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – к ним чувствительные 60-100% пациенток. Связь между СПКЯ, приемом КОК и риском ВТЭ остается малоизученной.

Ученые из Управления по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) установили, что среди 43 506 пациенток с диагнозом СПКЯ, получающих КОК, риск развития нефатальной ВТЭ был более чем в 2 раза выше по сравнению с таковым у 43 506 сопоставимых по основным клинико-демографическим показателям женщин, принимающих КОК, но не страдающих СПКЯ. Заболеваемость ВТЭ составила 237 случаев на 100 тыс. в год у больных СПКЯ vs 109 случаев на 100 тыс. в год у женщин без СПКЯ. Наличие диагноза СПКЯ в отсутствие приема КОК ассоциировалось с повышением риска развития ВТЭ в 1,5 раза. По мнению экспертов CDC, прием КОК у женщин с СПКЯ может оказывать синергетическое неблагоприятное влияние на частоту ВТЭ, причины которого остаются не установленными [1].

Несколько иные данные получили ученые из Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), которые проанализировали крупную медицинскую базу данных за 2003-2008 гг. Было установлено, что частота ВТЭ у женщин в возрасте 18-46 лет с СПКЯ составляет 374,2 случая на 100 тыс. в год, в то время как у женщин без СПКЯ этот показатель равняется 193,8 случая на 100 тыс. в год [2]. Тем не менее в отличие от исследования, проведенного FDA, в анализе CDC применение КОК у пациенток с СПКЯ не увеличивало риска ВТЭ, а даже демонстрировало протекторный эффект (относительный риск 0,8).

Таким образом, для подтверждения наличия либо отсутствия повышенного риска ВТЭ вследствие приема КОК у женщин с СПКЯ необходимы дальнейшие исследования.

*1. Bird S.T., Hartzema A.G., Brophy J.M. et al. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. Canadian Medical Association Journal. Опубликовано онлайн 3 декабря 2012 г.*

*2. Okoroh E.M., Hooper W.C., Atrash H.K. et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003-2008. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2012; 207 (5): 377.*

## Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II улучшают прогноз пациентов без сердечной недостаточности

Ранее было установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) улучшают клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Ученые из Италии провели метаанализ, с помощью продемонстрировали, что эти препараты также улучшают прогноз с нормальной функцией сердца.

Метаанализ охватил 26 исследований, включивших более 108 тыс. пациентов высокого риска без СН. Авторы оценили влияние ингибиторов АПФ и БРА на комбинированную конечную точку (все случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, смерти от любых причин, а также случаи развития СН и сахарного диабета).

Как показали результаты, ингибиторы АПФ снижали риск комбинированного исхода на 14,9% по сравнению с плацебо ( $p=0,001$ ). Относительно отдельных компонентов первичной конечной точки, ингибиторы АПФ не имели статистически значимого влияния на риск сердечно-сосудистой смерти, однако достоверно снижали риск инфаркта миокарда на 17,7%, инсульта на 19,6%, смерти от всех причин на 8,3%, а также риск развития СН и диабета на 20,5 и 13,7% соответственно.

БРА тоже значительно снижали частоту первичной конечной точки – на 7% по сравнению с плацебо ( $p=0,005$ ). Кроме того, БРА достоверно уменьшали риск инсульта на 9,1% и риск развития диабета на 10,6%, однако не оказывали статистически значимого эффекта на риск инфаркта миокарда, общую смертность и риск развития СН.

По мнению авторов, главный вывод проведенного метаанализа состоит в том, что независимо от наличия СН ингибиторы АПФ должны рассматриваться как более предпочтительные препараты, чем БРА, у всех пациентов, которые могут их переносить, так как применение ингибиторов АПФ значительно снижает основные клинические исходы, в том числе общую смертность.

*Savarese G., Costanzo P., Franklin Cleland J.G. et al. A Meta-Analysis Reporting Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure. Journal of American College of Cardiology. Опубликовано онлайн в декабре 2012 г.*

Подготовил **Алексей Терещенко**