

Плавикс® (клопидогрель): 15 лет применения в клинической практике

С момента выхода на международный фармацевтический рынок ингибитора аденозиндифосфатных P2Y12-рецепторов тромбоцитов клопидогреля (оригинальный препарат — Плавикс) прошло 15 лет. Какой путь за этот период прошел клопидогрель и какое место он занимает в современной клинической практике, рассказала в интервью нашему корреспонденту доктор медицинских наук, профессор Харьковской академии последипломного образования Вера Иосифовна Целуйко.

— Как в целом можно охарактеризовать эволюцию применения клопидогреля в лечении острого коронарного синдрома (ОКС)?



— 15 лет — срок более чем достаточный, чтобы оценить эффективность и безопасность любого препарата не только в специально спланированных исследованиях, но и в клинической практике. В некоторых разделах медицины за такой отрезок времени могут произойти революционные изменения в подходах к лечению пациентов в связи с появлением новых препаратов. Клопидогрель, пройдя столь длинный путь становления, и сегодня во многих клинических ситуациях является препаратом выбора среди ингибиторов P2Y12-рецепторов, как обладающий наиболее широкой доказательной базой в лечении больных ОКС. В течение прошедших лет исследования с использованием клопидогреля не только не становились поводом для разочарования, но и способствовали расширению показаний к его назначению при ОКС. Безусловно, эволюция применения клопидогреля в лечении ОКС — это история успеха, которая продолжается и по сей день.

— Какое место занимает в настоящее время клопидогрель (Плавикс) в арсенале врача-практика и какие данные доказательной медицины послужили основанием для этого?

— Сегодня клопидогрель — препарат номер один среди ингибиторов P2Y12-рецепторов в лечении широкого круга больных, и показания к его применению не ограничиваются только ОКС. Клопидогрель может применяться в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоте (АСК) во вторичной профилактике при хронической форме ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с непереносимостью, резистентностью к АСК или с противопоказаниями к ее назначению. Кроме того, клопидогрель может быть назначен при вазоспастической стенокардии, при которой АСК противопоказана.

Клиническая эффективность монотерапии клопидогрелем у больных хронической ИБС или ее эквивалентами была показана в многоцентровом исследовании CAPRIE. В это исследование были включены более 19 тыс. пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза, получавшие клопидогрель в дозе 75 мг/сут или АСК в дозе 325 мг/сут длительно — на протяжении 1–3 лет. Прием клопидогреля привел к значимому снижению частоты новых ишемических осложнений (инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, сердечно-сосудистой (СС) смерти). Наиболее значимая польза достигнута в отношении снижения риска ИМ (на 19,2%). При проведении анализа в подгруппах больных высокого риска (перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), с наличием более одного ишемического события в анамнезе, поражением нескольких сосудистых бассейнов, сахарным диабетом или гиперхолестеринемией) было показано, что у таких пациентов польза от применения клопидогреля наиболее ощутима. Результаты этого исследования продемонстрировали, что клопидогрель, по крайней мере, не менее эффективен во вторичной СС-профилактике по сравнению с АСК, и стали основанием для предположения о том, что у больных с очень высоким риском повторных событий (особенно после АКШ) этот препарат может обеспечивать даже более выраженный ответ.

Важным свидетельством эффективности клопидогреля в снижении риска атеротромботических осложнений при стабильном течении ИБС являются результаты исследования CREDO, в котором участвовали пациенты, направленные на чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или имевшие высокую вероятность выполнения этой процедуры. В ходе этого исследования были получены доказательства более высокой эффективности сочетанного применения клопидогреля и АСК по сравнению с монотерапией АСК не только при ОКС, но и у больных со стабильным течением ИБС, у которых клопидогрель снижал риск серьезных неблагоприятных событий в той же степени, что и пациентов с ОКС.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения целесообразность использования клопидогреля в составе двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрель) в лечении больных ОКС независимо от формы заболевания — с элевацией или без элевации сегмента ST (ОКСпST, ОКСбпST). Доказательная база эффективности двухкомпонентного антитромбоцитарного лечения с использованием

клопидогреля при ОКСбпST включает исследования CURE, PCI-CURE, CREDO (более 50% пациентов с нестабильной стенокардией). В исследованиях PCI-CURE и CREDO доказана клиническая польза от добавления клопидогреля к терапии АСК до и после проведения ЧКВ при ОКСбпST, которая реализовалась в дополнительное снижение риска таких важных конечных точек, как СС-смерть, ИМ, инсульта. При этом не было показано достоверного увеличения риска развития кровотечений.

В исследованиях COMMIT-CCS-2, CLARITY-TIMI-28 у больных с ИМпST клопидогрель в составе двойной антитромбоцитарной терапии продемонстрировал эффективность в снижении риска первичных конечных точек при краткосрочном применении (на госпитальном этапе). В исследовании COMMIT-CCS-2 было установлено, что клопидогрель одинаково эффективен в снижении совокупного риска СС-событий (нефатального рецидива ИМ или инсульта) и смерти от любых причин у пациентов, как получавших, так и не получавших тромболитическую терапию (ТЛТ). В исследовании CLARITY-TIMI-28 практически все больные с ОКСпST получали ТЛТ (преимущественно — фибринспецифический тромболитик), однако даже у них краткосрочное применение клопидогреля (от 48 ч до 8 сут) с использованием нагрузочной дозы 300 мг способствовало улучшению ангиографической картины коронарного русла и снижению частоты неотложных инвазивных процедур в первые 48 ч.

Клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг использовали также в исследованиях PCI-CURE, CREDO и PCI-CLARITY, в которых продемонстрирована эффективность данной стратегии перед осуществлением ЧКВ при ОКС в снижении риска СС-смерти и ИМ в первые 30 дней от начала лечения. Сегодня применение клопидогреля в нагрузочной дозе — стандартный подход в терапии пациентов, подвергающихся ЧКВ.

Таким образом, клопидогрель — препарат, который может применяться при различных стратегиях лечения ОКСпST и ОКСбпST — инвазивной, консервативной, а также у больных, не прошедших процедуру реваскуляризации вследствие позднего обращения или наличия других причин, препятствующих ее осуществлению. На сегодня клопидогрель — единственный ингибитор P2Y12-рецепторов, который можно использовать для проведения двойной антитромбоцитарной терапии с АСК у пациентов, получивших ТЛТ. Учитывая, что в Украине далеко не в каждом специализированном центре есть возможность круглосуточного проведения ЧКВ 7 дней в неделю, и, кроме того, существует ряд других причин, ограничивающих доступность этой процедуры, клопидогрель в большинстве ситуаций будет являться препаратом выбора в лечении больных с ОКСпST.

Еще одна важная ниша использования клопидогреля — включение в состав тройной антитромботической терапии у пациентов, нуждающихся в длительном приеме пероральных антикоагулянтов. В первую очередь к ним относятся больные с фибрилляцией предсердий (ФП) и протезированными клапанами сердца, у которых также может возникнуть необходимость стентирования коронарных артерий. Только для клопидогреля получены доказательства эффективности применения в схеме тройной антитромботической терапии, включающей АСК и пероральный антикоагулянт варфарин. Более того, показано, что комбинация клопидогреля с пероральным антикоагулянтом может служить более безопасной альтернативой тройной антитромботической терапии в случае высокого риска кровотечений или наличия противопоказаний к приему АСК. В многоцентровом исследовании WOEST пациентам, принимавшим пероральный антикоагулянт в связи с ФП или наличием протезированного сердечного клапана, выполняли ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Больные были рандомизированы в группу двухкомпонентной терапии (антикоагулянт + клопидогрель) и группу трехкомпонентного лечения (антикоагулянт + клопидогрель + АСК). Прием препаратов продолжали в течение одного месяца после имплантации цельнометаллических стентов и на протяжении одного года — после имплантации стентов с лекарственным покрытием.

Как и ожидалось, двойная терапия клопидогрелем и варфарином оказалась более безопасной по сравнению с трехкомпонентным антитромботическим лечением, включающим АСК, в отношении риска развития кровотечений. Частота всех кровотечений, возникших в течение года на фоне применения комбинации клопидогреля и варфарина составила 19,5%, тогда как в группе тройной терапии этот показатель достиг 44,9%. Более детальный анализ показал, что большие кровотечения встречались почти в 6% случаев на фоне

трехкомпонентного антитромботического лечения и в 3% — при использовании комбинации клопидогреля и варфарина. При этом снижение риска кровотечений в группе двойной терапии не сопровождалось увеличением частоты тромботических осложнений.

Обнадеживают и результаты, полученные при оценке эффективности двух тактик лечения: в группе двухкомпонентной терапии частота дополнительной комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность, частоту развития ИМ, инсульта, тромбозов стента и повторной реваскуляризации в области ранее выполненного ЧКВ, составила 11,3%, тогда как в группе трехкомпонентного лечения — 17,7% соответственно ($p=0,025$). Этот факт требует дополнительного изучения в специально спланированных исследованиях. И не исключено, что в будущем эксперты придут к выводу о целесообразности проведения двойной терапии с использованием клопидогреля у пациентов, подвергающихся ЧКВ и нуждающихся в длительном приеме пероральных антикоагулянтов.

В настоящее время клопидогрель наряду с другими препаратами адьювантного лечения ОКС — гепаринами, АСК — является обязательным компонентом аптечки бригады скорой медицинской помощи. Врачи-практики должны помнить, что даже при полном восстановлении кровотока в инфарктзависимой коронарной артерии отсутствие адекватного медикаментозного сопровождения и длительной антитромбоцитарной терапии в последующем сводит к нулю полученные результаты.

— Какой точки зрения вы придерживаетесь в отношении длительности двухкомпонентного антитромбоцитарного лечения у пациентов после ОКС?

— В современных руководствах рекомендуется прием двойной антитромбоцитарной терапии не менее 12 мес, и данная рекомендация основана на результатах клинических исследований, в которых период наблюдения составлял один год. Однако в дальнейших исследованиях, посвященных этой проблеме, показано, что, например, при имплантации покрытых стентов в отношении антитромбоцитарного лечения действует принцип «чем дольше, тем лучше», поскольку более длительный прием антиагрегантов способствует увеличению выживаемости и снижению частоты осложнений, таких как ИМ и инсульт. На мой взгляд, при возможности более длительного приема двойной антитромбоцитарной терапии это следует делать, поскольку высокий риск повторных событий у больных, перенесших ОКС, сохраняется на протяжении длительного времени.

— Повлияло ли появление новых антитромбоцитарных препаратов — тикагрелора и прасутреля — на место клопидогреля в лечении ОКС?

— Клопидогрель обладает более весомой доказательной базой, согласно которой этот препарат можно назначать пациентам с ОКСбпST с низким риском повторных событий, сочетать с ТЛТ, применять при консервативной тактике ведения больных ОКС, при плановых ЧКВ, а также включать в схему тройной антитромботической терапии.

Новым препаратам в связи с небольшим количеством исследований, которые выполнялись преимущественно у больных с ОКС, на сегодня трудно существенно потеснить клопидогрель в клинической практике. Например, в исследовании PLATO применение ТЛТ было критерием исключения из наблюдения, и эффекты этого препарата не изучены у пациентов с ОКС, получавших тромболитис. В настоящее время тикагрелор рекомендован для применения только при инвазивной стратегии лечения ОКС. Отсутствуют данные, свидетельствующие о возможности использования новых антитромбоцитарных препаратов в составе тройной антитромботической терапии, и клопидогрель сегодня остается препаратом выбора у пациентов, нуждающихся одновременно в приеме антикоагулянтов и двойной антитромбоцитарной терапии.

— Тем не менее в европейских рекомендациях по лечению ОКСбпST, в отличие от американских, позиции клопидогреля несколько уступают таковым тикагрелора...

— Расхождение в руководствах Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (ACCF/ANA, 2012) и Европейского общества кардиологов (ESC, 2011) в отношении места клопидогреля в лечении ОКСбпST вызвали много дискуссий в научной среде, как и результаты исследования PLATO, на которых они были основаны. Различная трактовка данных одного исследования обусловлена разными данными в отношении эффективности тикагрелора, которые зависели от географического региона. Например, в США, Канаде, Израиле, Италии, России, Австралии и в странах Южной Африки не было достоверной разницы между тикагрелором и клопидогрелем в отношении их эффективности, тогда как в целом по странам Европы разница оказалась достоверной в пользу тикагрелора, что и нашло отражение в европейском руководстве.

— Каким, на ваш взгляд, должен быть идеальный антитромбоцитарный препарат для терапии пациентов с ОКС?

— Больные, перенесшие ОКС, относятся к категории очень высокого СС-риска, и золотым стандартом лечения сегодня является назначение им комбинации клопидогреля и АСК длительно. Назначение фиксированной комбинации этих препаратов (на украинском рынке сегодня зарегистрирован препарат Коплавикс) повысит приверженность пациентов к терапии, которая во многом зависит от количества принимаемых лекарственных средств.

Подготовила Наталья Очеретяная

