

Современная антиагрегантная терапия у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

Д.А.Напалков[✉]

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В данном обзоре литературы анализируются имеющаяся доказательная база и рекомендации по применению основных антиагрегантов, используемых в реальной клинической практике. Приводятся сведения о современных представлениях в отношении применения ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Обсуждается пошаговый подход к индивидуальной оценке пользы от применения ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике, предложенный Рабочей группой по тромбозам Европейского общества кардиологов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, сердечно-сосудистая заболеваемость, первичная профилактика, вторичная профилактика, оценка риска, безопасность.

[✉]dminap@mail.ru

Для цитирования: Напалков Д.А. Современная антиагрегантная терапия у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 36–39.

Modern antiplatelet therapy in patients at high cardiovascular risk

D.A.Napalkov[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

This literature review examines the available evidence base and recommendations for the use of basic antiplatelet agents used in clinical practice. Data on the current understanding on the use of acetylsalicylic acid (ASA) for primary prevention of cardiovascular events is reviewed. We discuss the step-wise approach to the individual assessment of benefits from the use of ASA in primary prevention, proposed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology.

Key words: aspirin, clopidogrel, ticagrelor, cardiovascular disease, primary prevention, secondary prevention, risk assessment, safety.

[✉]dminap@mail.ru

For citation: Napalkov D.A. Modern antiplatelet therapy in patients at high cardiovascular risk. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 36–39.

Тромбоциты являются центральным звеном патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС). В последние годы гораздо чаще стала назначаться разная антиагрегантная (в том числе и комбинированная) терапия для снижения сердечно-сосудистого риска у различных групп пациентов [1]. Индивидуализация выбора антиагрегантов – основная проблема современной кардиологии. Противоречивые и не всегда однозначные данные исследований и метаанализов, к сожалению, приводят к тому, что врачи не назначают антиагреганты даже в тех случаях, когда сомнений в правильности этого действия быть не должно.

Антиагреганты ингибируют разные звенья тромбоцитарного ответа. Любая длительная терапия данным классом препаратов актуализирует необходимость поддержания баланса между риском атеротромбоза и геморрагических событий.

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – широко назначаемый препарат из класса антиагрегантов. После приема внутрь пиковая концентрация в крови достигается уже через 30 мин [2]. В низких дозах АСК ацетилирует циклооксигеназу 1-го типа (ЦОГ-1) тромбоцитов, что приводит к необратимому, почти тотальному ингибированию продукции тромбоксана А₂ [3]. С учетом невозможности синтеза новой ЦОГ-1 антиагрегантный эффект АСК сохраняется намного дольше периода полувыведения препарата вплоть до появления в организме нового пула тромбоцитов (через 7–10 дней) [4, 5].

В ряде исследований и метаанализов было изучено влияние АСК на профилактику развития разных форм ИБС [6, 7]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, т.е. для вторичной профилактики ИБС, применение АСК на 25% достоверно снижает относительный риск повторных сосудистых событий (инфаркты, инсульты, в целом – сосудистую смертность) [6]. Аналогичное снижение риска отмечено и в других когортах пациентов, имеющих в анамнезе нестабильную стенокардию и перенесенный инсульт

[6, 7]. Таким образом, АСК имеет убедительную доказательную базу по вторичной профилактике ИБС.

Что касается первичной профилактики ишемических событий, где частота самих событий (1 на 1 тыс. пациентов) существенно ниже, чем в когортах пациентов, уже перенесших сосудистую катастрофу в прошлом (10–60 на 1 тыс. пациентов), то она постоянно вызывает вопросы и споры. Недавно проведенный анализ исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включавший 95 тыс. пациентов, продемонстрировал снижение относительного риска сосудистых событий на фоне приема АСК на 12% (снижение абсолютной частоты произошло с 0,57 до 0,51%), а также снижение числа коронарных событий – на 18%, но главным образом за счет нефатальных инфарктов. Динамики показателей смертности отмечено не было, а абсолютное количество кровотечений возросло с 0,07 до 0,1% [7].

По-видимому, столь противоречивые данные связаны с тем, что анализировались очень разнородные группы пациентов. Ожидаемо, что с увеличением сердечно-сосудистого риска будет более очевидна и польза от длительной терапии АСК. С другой стороны, известно, что многие факторы риска атеротромбоза также предрасполагают и к повышению риска кровотечений. Кроме того, в последнее время много говорится о резистентности, а точнее, о псевдорезистентности к АСК. Так, у пациентов с сахарным диабетом антиагрегантный эффект АСК значительно слабее, чем у пациентов с нормальным углеводным обменом. Больные, вынужденные находиться на постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств, также могут оказаться в состоянии клинической резистентности к АСК: данные препараты, конкурируя за связывание с ЦОГ-1 тромбоцитов, «вытесняют» АСК и, следовательно, снижают ее эффективность [2].

В научной литературе появляется информация о том, что АСК в кишечнорастворимой форме имеет существенно меньшую биодоступность, чем АСК, всасывающаяся в желудке [2]. Так, в исследовании 400 здоровых добровольцев, у

которых после приема антиагрегантов определялась агрегация тромбоцитов, оказалось, что в группе, принимавшей АСК в кишечнорастворимой форме, была отмечена резистентность (у 49% человек). У этих же лиц, которым была назначена АСК немедленного высвобождения (всасывание из желудка), резистентность к АСК не была зарегистрирована ни в одном случае (!) [8]. Таким образом, речь может идти о «псевдорезистентности» к АСК на фоне применения не всегда адекватных форм ее доставки в организм.

Тем не менее Рабочая группа по тромбозам Европейского кардиологического общества в 2014 г. разработала согласительный документ, на основании которого считается, что наиболее целесообразно использовать индивидуальный, а не групповой подход при принятии решения о назначении АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [9]. Несмотря на то что в популяции пациентов без ССЗ сердечно-сосудистые риски несоизмеримо ниже, тем не менее необходимо выделять из общей массы тех больных, у которых применение АСК позволит предотвратить первый инфаркт или первый инсульт. Это можно назвать стратегией персонализированной медицины. АСК уже и раньше предлагали рассматривать как «гендерный» препарат: предотвращение первого инфаркта у мужчин и неэффективность для этой цели у женщин, предотвращение первого инсульта у женщин и неэффективность у мужчин. Однако дальше ряда публикаций дело не пошло.

Предложенный экспертами «пошаговый подход» к определению целесообразности назначения АСК может быть вполне успешно использован и в российской практике, особенно в ходе программы диспансеризации населения, направленной как раз на активное выявление лиц с факторами риска для проведения своевременных немедикаментозных и медикаментозных мероприятий (см. рисунок).

В последнее время большое внимание уделяется не только целесообразности применения АСК, но и его разным формам, которые, будучи сопоставимыми по эффективности, различаются по безопасности. В той же самой «промежуточной» группе риска (10–20%) при первичной профилактике, назначая АСК, любой врач постарается выбрать наиболее безопасную форму: баланс между пользой и риском и так слишком хрупок. В этом вопросе большинство исследований показывают преимущество так называемой буферной формы АСК, т.е. содержащей антацид (например, гидроксид магния).

В ретроспективном исследовании Y.Nirata и соавт. [10] анализировались 1402 пациента, наблюдаемые в течение 3–8 лет, которые получали низкие дозы АСК и без терапии антиагрегантами. В группе АСК, в сравнении с контрольной группой, достоверно чаще выявлялись кровотечения и латентное падение уровня гемоглобина, но среди пациентов, получавших АСК с антацидом, по сравнению с больными, которые принимали кишечнорастворимые формы АСК, была отмечена тенденция ($p=0,06$) к меньшей частоте снижения показателей красной крови.

В недавно опубликованном исследовании M.Takada и соавт. [11] изучалась огромная база данных (2005–2011 гг.) рецептурного назначения разных форм АСК и сопутствующих препаратов (преимущественно ингибиторов протонной помпы и ингибиторов H_2 -гистаминовых рецепторов), а также проводился анализ медицинских карт для выявления появляющихся в них гастроэнтерологических диагнозов на фоне длительного приема АСК. Результаты исследования показали, что применение кишечнорастворимых форм АСК приводило к достоверному возрастанию риска появления диагноза «язвенная болезнь» через полгода терапии в 1,58 раза и через год – в 1,39 раза, диагноза «гастрит» или «дуоденит» – в 1,3 раза. В 14 раз возрастал риск возникновения мелены через полгода терапии, а через 1 год он повышался уже 20-кратно. Терапия «буфер-

ной» формой АСК (АСК в сочетании с антацидом) сопровождалась снижением риска появления диагноза «язвенная болезнь» в 1,96 раза через полгода и в 1,79 раза – через 1 год терапии. Случаев мелены на подобной терапии зафиксировано не было, а общее число желудочно-кишечных кровотечений при использовании обеих форм АСК было сопоставимым. Таким образом, с позиции профилактики потенциального язвенного действия АСК, необходимого довольно большому пулу пациентов, особенно в уязвимых группах больных, лекарственная форма АСК с антацидом в одной таблетке, по современным представлениям, может считаться более предпочтительной.

Тиенопиридиновые ингибиторы $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов

Тиенопиридины необратимо блокируют $P2Y_{12}$ -рецепторы тромбоцитов, пожизненно блокируя их АДФ-опосредованную активацию [12, 13]. Первым препаратом данной группы был **тиклопидин**, снижавший частоту сосудистых событий и смертность в разных группах пациентов, однако необходимость двукратного приема и серьезные побочные эффекты (выраженная нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура) привели к его повсеместной замене на клопидогрел [12].

Клопидогрел всасывается в кишечнике как пролекарство и, попадая в плазму, быстро трансформируется эстеразами в конечное вещество [14]. В зависимости от величины нагрузочной дозы (600 или 300 мг) пиковая концентрация препарата в плазме возникает через 2–6 ч [15].

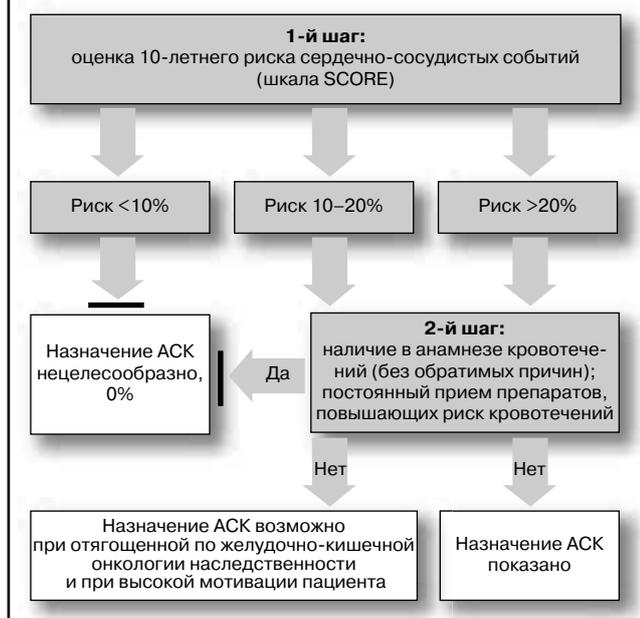
В исследовании CAPRIE изучалась доза клопидогрела 75 мг/сут как альтернатива АСК в дозе 325 мг/сут у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, имеющих ИБС, перенесенный инсульт или заболевание периферических артерий в анамнезе. В результате на клопидогреле было отмечено несколько меньшее (на 8,7%) число ишемических событий, а геморрагические риски в группах АСК и клопидогрела были сопоставимыми. Таким образом, клопидогрел в качестве альтернативы может использоваться для вторичной профилактики ИБС у пациентов высокого риска, не переносящих АСК [16].

В исследовании CURE было показано, что комбинированная терапия клопидогрелом и АСК (двойная антиагрегантная терапия) в течение 1 года после острого коронарного синдрома (ОКС) на 20% снижает риск сосудистых событий, а после чрескожного васкулярного вмешательства – даже на 31%. Несмотря на увеличение общего числа больших кровотечений (с 2,7% на монотерапии до 3,7% – на двойной антиагрегантной), число жизнеугрожающих кровотечений и внутричерепных кровоизлияний было сопоставимым [17].

Преимущества двойной антиагрегантной терапии не распространяются на всех без исключения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. В исследовании CHARISMA изучалась эффективность комбинации клопидогрел + АСК и монотерапии АСК у стабильных пациентов для первичной и вторичной профилактики ИБС. Пациенты с ОКС и после стентирования в исследование не включались. При одинаковой частоте конечных точек на фоне двух схем антиагрегантной терапии умеренные кровотечения достоверно чаще фиксировались на двойной антиагрегантной терапии. Из субанализа стало ясно, что у пациентов, получавших терапию для первичной профилактики ИБС, назначение двух антиагрегантов не добавляло никакой пользы, но увеличивало риск кровотечений. А вот у больных, имевших в анамнезе ишемические события, усиленная терапия была более эффективной (6,6% против 8,3% пациентов с событиями на монотерапии) [18].

Таким образом, клопидогрел, в основном в поддержку АСК, остается неотъемлемым компонентом двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острой коронарной

Пошаговый подход к индивидуальной оценке целесообразности применения АСК для первичной профилактики ССЗ (адаптировано из [9]).



патологией. Кроме того, комбинация АСК + клопидогрел считается возможной для тромбопрофилактики у пациентов с фибрилляцией предсердий при невозможности назначения антикоагулянтной терапии.

Третий представитель класса **празугрел** также применялся в дополнение к АСК в качестве нагрузочной дозы 60 мг с переходом на поддерживающую – 10 мг в сравнении с клопидогрелом (300 мг нагрузочная доза с переходом на 75 мг поддерживающей в исследовании TRITON-TIMI 38) [19]. На комбинации АСК + празугрел число событий у пациентов с ОКС, перенесших чресконтное коронарное вмешательство, оказалось на 20% ниже, чем на комбинации АСК + клопидогрел, но при этом достоверно возросло число геморрагических событий, включая фатальные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Преимущество новой комбинации исчезало у пациентов старше 75 лет и массой тела менее 60 кг, а у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе исходы были даже хуже. В настоящее время применение празугрела лимитировано.

Нетиенопиридиновые ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Прямые обратимые ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в последнее время изучались в клинических исследованиях. С учетом их краткосрочного действия на тромбоциты они сочетают в себе баланс эффективности и минимизированного риска неконтролируемых кровотечений. **Тикагрелор** является аналогом аденозинтрифосфата и обратимо блокирует рецепторы тромбоцитов на срок 1–2 дня. Некоторым неудобством данного антиагреганта, отличающего его от остальных, является необходимость двукратного приема в течение суток.

В исследовании PLATO тикагрелор (нагрузочная доза – 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки) назначался в комбинации с АСК у пациентов с ОКС, другой группе пациентов назначалась стандартная комбинация АСК + клопидогрел (нагрузочная доза – 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут). Через 1 год терапии в группе АСК + тикагрелор число сосудистых событий оказалось достоверно на 16%

меньше при отсутствии различий по числу геморрагических осложнений. Было также отмечено снижение общей смертности: 4,5% на комбинации АСК + тикагрелор против 5,9% на комбинации АСК + клопидогрел. Когда из анализа были исключены кровотечения после планового проведения у ряда пациентов аортокоронарного шунтирования, оказалось, что число больших кровотечений на тикагрелоре достоверно выше, чем ожидалось (4,5% против 3,8%) [20]. Таким образом, данный антиагрегант также балансирует на грани эффективности и безопасности, поэтому для уточнения показаний к его применению необходимы дальнейшие исследования и данные реальной клинической практики.

Существуют также внутривенные антиагреганты – кангрелор и элиногрел (в России не зарегистрированы), ингибитор гликопротеиновых рецепторов P_{2b}/P_{3a}-типа – эптифибатид, применяемый для ведения пациентов с ОКС и чресконтным коронарным вмешательством (на нем также отмечается большое количество кровотечений), ингибитор фосфодиэстеразы дипиридамаол, пролонгирующая форма которого используется в составе комбинированной терапии с АСК для вторичной профилактики ишемического инсульта у пациентов с синусовым ритмом [1].

В ближайшее десятилетие нам предстоит узнать результаты большого количества не завершенных к данному моменту исследований с применением разных антиагрегантов, которые, возможно, проложат дорогу к персонализированной антиагрегантной терапии – выбору конкретного препарата в конкретной клинической ситуации. А до тех пор в качестве фундамента антиагрегантной терапии по-прежнему остается АСК, появившаяся в аптеках в далеком 1899 г. и спасающая за это время не один миллион жизней.

Литература/References

- Kolandaivelu K, Bhatt DL. Antiplatelet therapy in Coronary Heart Disease Prevention. *Cardiol Clin* 2011; 29: 71–85.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (22): 2373–83.
- Patrono C, Rocca B. The future of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2010; 61: 49–61.
- Sakhuja R, Yeh RW, Bhatt DL. Antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35 (3): 123–70.
- Campbell CL, Smyth S, Montalescot G et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297 (18): 2018–24.
- Baigent C, Sudlow K, Collins R et al. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329): 71–86.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
- Grosser T, Fries S, Lawson JA et al. Drug resistance and pseudoresistance. An unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013; 127: 377–85.
- Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention: A Position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 319–27.
- Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroent* 2011; 46: 803–9.
- Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharm Ther* 2014; 52 (3): 181–91.
- Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9 (2): 154–69.
- Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (1): 15–28.
- Kolandaivelu K, Bhatt DL. Overcoming «resistance» to antiplatelet therapy: targeting issue of nonadherence. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7 (8): 461–7.
- Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600- and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005; 112 (19): 2946–50.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345 (7): 494–502.
- Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation* 2007; 116 (17): 1952–65.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 116 (25): 2923–32.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045–57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dminap@mail.ru