

УДК: 615.035

ВЫБОР И СОЧЕТАНИЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

О. В. АВЕРКОВ

*Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова,
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

Представлено современное состояние антитромбоцитарной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Обсуждается возможность замены клопидогрела, одного из элементов этой терапии, на более новые и мощные антиагреганты тикагрелор и празугрел. Приведена доказательная база каждого из препаратов. Анализу подвергнуты результаты исследований, посвященных сравнению клопидогрела с тикагрелором и празугрелом. Подчеркивается, что всерьез на место клопидогрела может претендовать только тикагрелор и только в рамках стратегии, основанной на первичном чрескожном коронарном вмешательстве. В рамках остальных стратегий, включающих тромболитическую терапию, фармакоинвазивный подход и вынужденное воздержание от реперфузии, клопидогрел остается безальтернативным элементом двойной антитромбоцитарной терапии больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Констатируется, что с внедрением двойной антитромбоцитарной терапии, целесообразность широкого использования блокаторов GPIIb/IIIa во время чрескожных внутрикоронарных процедур у обсуждаемых больных существенно изменилась.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, тикагрелор, празугрел, блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов.

CHOICE AND COMBINATION OF ANTIPLATELET MEDICATIONS IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

O. V. AVERKOV

*City Clinical Hospital № 15 n. a. O. M. Filatov
and People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

The state of the art in antiplatelet therapy in ST elevation myocardial infarction patients was reviewed. The possibility of clopidogrel substitution for the newer and more potent antiplatelet drugs such as ticagrelor and prasugrel was discussed. The rationale for the use of each medication was presented. The results of clinical trials comparing clopidogrel with ticagrelor and prasugrel were analyzed. It was highlighted that only ticagrelor can substitute clopidogrel and only in primary coronary intervention setting. In other settings including thrombolytic therapy, pharmacoinvasive approach or no reperfusion, clopidogrel has no alternatives as a part of dual antiplatelet therapy in ST elevation myocardial infarction. It was observed that with dual antiplatelet therapy the rationale for GPIIb/IIIa inhibitors use during percutaneous coronary interventions became significantly different in the category of patients under discussion.

Key words: myocardial infarction, antiplatelet therapy, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, GPIIb/IIIa inhibitors.

Инфаркт миокарда (ИМ) – очень распространенное и угрожающее жизни проявление коронарной болезни сердца, практически всегда обусловлен тромбозом в бассейне одной из коронарных артерий. Механическое или фармакологическое разрушение тромба с одновременным предотвращением прогрессирования тромбоза – в основе ведения больных с ИМ. Обязательной частью лечения ИМ является воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза. С этой целью предлагается использовать сочетание ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y₁₂- и GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Использование блокаторов GPIIb/IIIa, вводимых внутривенно,

было особенно актуальным до появления так называемой двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), включавшей до недавнего времени сочетание ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов клопидогрела. В последние годы появилась информация об убедительных преимуществах новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – тикагрелора и празугрела. Агрессивное внедрение этой информации создало впечатление, что для клопидогрела не осталось места в ДАТ больных с ИМ. Несколько оправдан полный отказ от использования клопидогрела в составе ДАТ с заменой его на тикагрелор или празугрел у больных с ИМ?

Возможные варианты реперфузионной терапии у больных с ИМ

Современные рекомендации по реперфузионной терапии при ИМ с подъемом сегмента ST отдают предпочтение так называемым первичным чрескожным внутрикоронарным вмешательствам (ЧКВ) [2, 3], но при условии соблюдения целого ряда временных и организационных требований, обеспечивающих преимущество этих вмешательств перед медикаментозной реперфузией. В некоторых странах с хорошо отлаженной помощью больным с ИМ и с возможностями для соблюдения этих требований у большинства больных частота применения первичных ЧКВ в последние годы близка к 100 %. Тем не менее, отчетливо осознавая невозможность поголовного применения первичных ЧКВ при ИМ, эксперты, создававшие новые европейский и американский рекомендательные документы [2, 3], допускают, что в значительной части случаев ИМ с подъемом сегмента ST начальной реперфузионной стратегией в ближайшие годы останется тромболитическая терапия. «Нововведением» в рекомендательных документах последних лет является так называемый фармакоинвазивный подход, т. е. обязательность выполнения ЧКВ после тромболитической терапии: в пределах 24 часов в случае успешного тромболитического и максимально быстро при его неэффективности. В идеальном сценарии ведения ИМ с подъемом сегмента ST абсолютное большинство больных должны быть подвергнуты первичному ЧКВ, а остальные – лечению с применением фармакоинвазивного подхода. В реальности существенная доля больных получает только тромболитическую терапию (без последующих ЧКВ), а некоторые остаются без любого реперфузионного вмешательства.

Таким образом, на практике оказываются возможными несколько стратегий начального лечения ИМ с подъемом сегмента ST: первичное ЧКВ, тромболитическая терапия, сочетающая их фармакоинвазивный подход с начальным лечением в виде тромболитической терапии и, наконец, вынужденный отказ от любой реперфузионной терапии. Каковы варианты ДАТ в каждой из представленных выше стратегий? Анализ замысла и результатов последних исследований, посвященных сравнению клопидогрела с новыми блокаторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме, позволяет всерьез обсуждать замену клопидогрела на тикагрелор лишь в рамках стратегии, предусматривающей первичные ЧКВ. А место празугрела в современном ле-

чении острых коронарных синдромов из-за своеобразия дизайна исследования TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction – исследование по оценке улучшения исходов лечения через оптимизацию подавления тромбоцитов празугрелом – тромболитическое при инфаркте миокарда) представляется неопределенным, несмотря на приоритетное положение этого блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в некоторых новых рекомендательных документах [3].

Одно из важнейших требований современной доказательной медицины – полученные в крупных клинических исследованиях данные должны применяться больным, соответствующим критериям включения и исключения этих исследований. Как прицельная оценка замысла и результатов недавних крупных клинических исследований с блокаторами P2Y₁₂ при остром коронарном синдроме может повлиять на использование клопидогрела, тикагрелора и празугрела у больных с ИМ, нуждающихся в экстренной реперфузионной терапии?

Основания для применения клопидогрела у больных с ИМ, получающих тромболитическую терапию

В исследовании CLARITY (CLpidogrelas Adjunctive ReperfusIon TherapY – клопидогрел как дополнение к реперфузионной терапии) у больных с острым ИМ была продемонстрирована эффективность добавления клопидогрела к фибринолитической терапии и ацетилсалициловой кислоте [3]. В это исследование включались больные от 18 до 75 лет в пределах 12 часов от появления симптомов острого коронарного синдрома с подъемами сегмента ST на ЭКГ ($\geq 0,1$ мВ в 2 сопряженных стандартных или усиленных отведениях и/или $\geq 0,2$ мВ в 2 грудных отведениях) или новой полной блокадой левой ножки пучка Гиса. Всем больным была назначена ацетилсалициловая кислота, планировалось применение тромболитика и при наличии показаний – антикоагулянта. Не включались больные, получавшие перед включением в исследование клопидогрел или блокаторы гликопротеиновых P_{2b}/P_{3a}-рецепторов тромбоцитов, с противопоказаниями к тромболитику, ацетилсалициловой кислоте или антикоагулянту; 3 491 больной были случайным образом разделены на две группы: 1 752 – к лечению клопидогрелом (первый прием 300 мг, далее 75 мг 1 раз в день), а 1 739 – к приему плацебо по той же схеме. Все больные получали тромболитические средства (конкретный препарат назначался на усмотрение лечащего врача) и ацетилсалицило-

вую кислоту (первая доза 150–325 мг, далее 75–162 мг в день). В случае применения фибринспецифичного тромболитика требовалось применение нефракционированного гепарина. Низкомолекулярный гепарин вместо нефракционированного, как и любой антитромбин в сочетании со стрептокиназой, использовались по усмотрению лечащего врача. Ключевым и обязательным элементом исследования была коронароангиография, которая выполнялась не ранее 48 часов и не позднее 192-го часа от начала исследуемого лечения. Ангиографическое исследование ранее 48 часов допускалось, но только по клиническим показаниям, чаще всего при очевидной неэффективности тромболитической терапии. В случае выполнения коронарного стентирования по итогам коронарографии было рекомендовано продолжить открытый прием клопидогрела. Наблюдение продолжалось 30 суток с момента рандомизации. Больные, которым по какой-либо причине ангиография не выполнялась, принимали исследуемый препарат 8 дней или до выписки из стационара, если она происходила раньше чем через 8 суток. Первичная конечная точка исследования CLARITY включала сумму случаев окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (кровоток по шкале TIMI равный 0 или 1), смертей от всех причин или рецидивов ИМ до выполнения запланированной коронарографии. У больных, не подвергнутых коронарографии, конечной точкой наблюдения считали случаи смерти или рецидива ИМ до 8-го дня или до выписки из стационара, если последняя происходила раньше. Тромболитик был введен 99,7 % больных. В 68,8 % случаев тромболитик был фибринспецифичным (почти у половины исследуемых это была тенектеплаза). Стрептокиназу получили более 30 % больных. Коронароангиография выполнена у 94 % больных. Первичная конечная точка исследования (отсутствие кровотока по артерии кровоснабжающей зону ИМ, по данным коронарографии, рецидив ИМ или смерть) зарегистрирована в 21,7 % случаев в группе плацебо и в 15 % случаев в группе клопидогрела. Абсолютное снижение риска составило 6,7 %, относительное – 36 % ($p < 0,001$). Из отдельных компонентов первичной конечной точки наибольшая разница зарегистрирована для частоты случаев окклюзий артерии (18,4 % в группе плацебо, 11,7 % в группе клопидогрела, $p < 0,001$). Кроме этого в группе клопидогрела достоверно чаще встречался полноценный кровоток по артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (III степень по шкале TIMI, $p < 0,001$), и реже – ангиографические признаки коронарного тромбоза. Получавшие клопидогрел больные значительно реже нуждались в

экстренной коронарографии (15,4 % против 18,6 %, $p = 0,01$) и неотложной реваскуляризации в период первичной госпитализации (19,5 % против 23,3 %, $p = 0,005$). К 30-му дню наблюдения у больных, рандомизированных к приему клопидогрела, суммарная частота неблагоприятных событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, рецидив ИМ или повторные эпизоды ишемии, требовавшие неотложной реваскуляризации) составила 11,6 %. Она была ниже, чем в группе плацебо (14,1 %, $p = 0,03$) (рис. 1). Обсуждая безопасность клопидогрела в составе ДАТ в дополнение к тромболитической терапии, следует подчеркнуть, что в группах сравнения исследования CLARITY не отмечено достоверных различий в частоте крупных и мелких кровотечений. Согласно результатам этого исследования, использование клопидогрела у больных с ИМ, получивших тромболитическую терапию, оказалось способным улучшить проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ, через 48–192 часа от начала лечения.

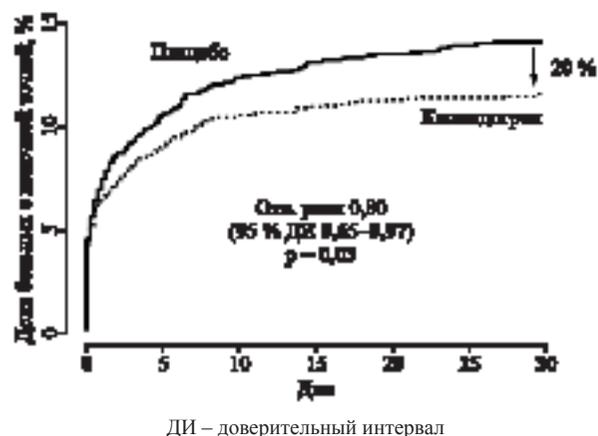


Рисунок 1. Сердечная смерть, рецидив инфаркта миокарда, рефрактерная ишемия, повлекшая неотложную реваскуляризацию, к 30-му дню наблюдения в исследовании CLARITY [4]

Вполне очевидно, что ангиографический эффект клопидогрела, отмеченный у больных с острым ИМ в исследовании CLARITY, нуждался в более убедительных доказательствах клинической эффективности препарата. Эти доказательства были получены в проводимом одновременно с исследованием CLARITY крупномасштабном испытании клопидогрела COMMIT CCS2 (CLOpidogrel & Metoprolol in Myocardial Infarction Trial – клопидогрел и метопролол при ИМ), выполненном в Китае [3]. В COMMIT CCS2 было включено 45 852 больных. Были выбраны очень широкие критерии для включения в исследование, поводом для рандомизации стало подозрение на острый ИМ (изменения сегмента ST или предположи-

тельно новая блокада БЛНПГ) в пределах 24 часов от начала симптомов. Не включались больные с планируемым экстренным внутрикоронарным вмешательством (т. е. с первичным ЧКВ) и высоким риском кровотечений. Больные случайным образом делились на две группы: получавших клопидогрел 75 мг в день (без нагрузочной дозы) и получавших плацебо. Непродолжительно применялся препарат (до 4 недель или до выписки, если она наступала ранее 4 недель), что в медиане составило 15 дней (у выживших). Учитывали смертельные исходы, рецидивы ИМ, инсульты и геморрагические осложнения. Более половины из включенных в COMMIT CCS2 (54,5 %) получили тромболитик (в основном урокиназу). В исследовании в целом было отмечено достоверное снижение частоты суммы событий составивших главную конечную точку (смерть, рецидив ИМ и инсульт) (рис. 2). В группе получавших клопидогрел за период наблюдения до 28 дней такие события зарегистрированы у 2 121 больного, в группе получавших плацебо у 2 310 больных (снижение относительного риска на 9 %). Кроме того, было отмечено достоверное снижение смертности (на 7 %) (рис. 3). Таким образом, клопидогрел, назначенный тысяче больных с подозрением на инфаркт миокарда в дополнение к аспирину, предотвращал 3 рецидива инфаркта ($p = 0,01$), 1 инсульт ($p = 0,3$) и 5 смертельных исходов ($p = 0,03$).

При анализе подгрупп действие клопидогрела на первичную (объединенную) конечную точку оказалось статистически значимым у больных, получивших тромболитик, и сходным по направлению, но уже недостоверным у больных без тромболитического лечения (рис. 4). Положительное статистически значимое влияние клопидогрела на смертность и комбинированную первичную конечную точку в исследовании COMMIT CCS2 (рис. 2, 3) не сопровождалось существенным увеличением риска крупных кровотечений или геморрагического инсульта.

Примечательно, что у больных с ИМ, принимавших популярную до недавнего времени в России стрептокиназу, в исследовании CLARITY получены наиболее впечатляющие результаты оценки эффективности клопидогрела. В специальном субисследовании программы CLARITY сравнивалась проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ, у больных, получавших клопидогрел в дополнение к стрептокиназе и фибринспецифичным тромболитикам (альтеплазе, ретеплазе, а в основном – тенектеплазе). Использование фибринспецифичных тромболитиков сопровождалось более высокой частотой исчезновения подъемов сегмен-

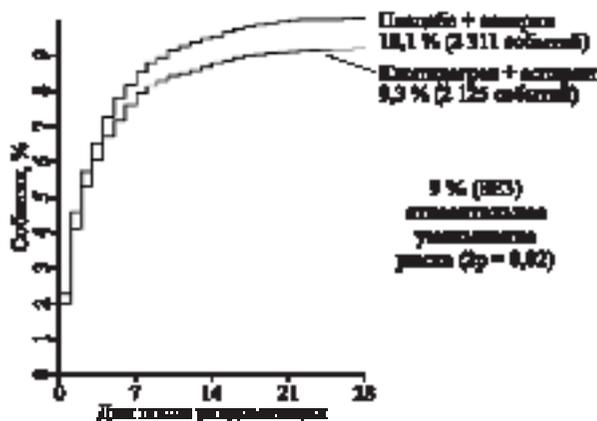


Рис. 2. Кривые накопления неблагоприятных событий (смерть, рецидив инфаркта или инсульт) в группах клопидогрела и плацебо в исследовании COMMIT CCS2 [5]

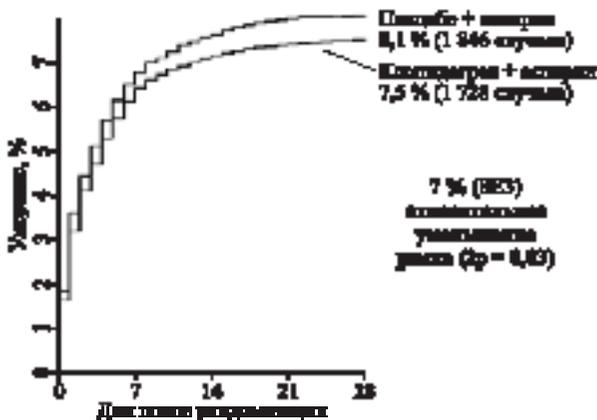


Рис. 3. Кривые накопления смертельных исходов в группах клопидогрела и плацебо в исследовании COMMIT CCS2 [5]

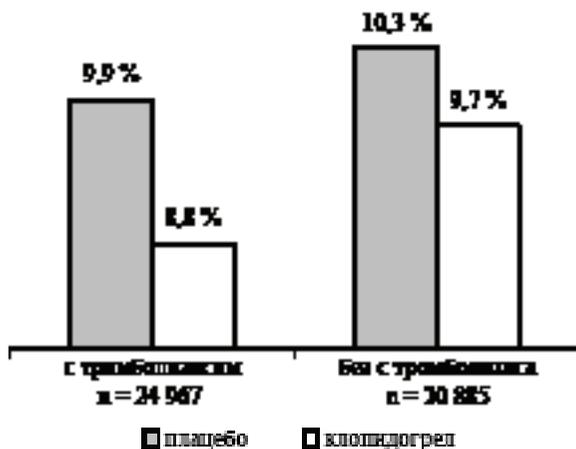


Рис. 4. Влияние клопидогрела на частоту неблагоприятных исходов (смерть, рецидив инфаркта и инсульт) у больных, получавших и не получавших тромболитик, в исследовании COMMIT CCS2 [5]

та ST на ранних ЭКГ (независимо от использования клопидогрела). Комбинация клопидогрела со стрептокиназой продемонстрировала лучшую проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ, чем при использовании фибринспецифичных тромболитиков в сочетании с плацебо клопидогрела (рис. 5).

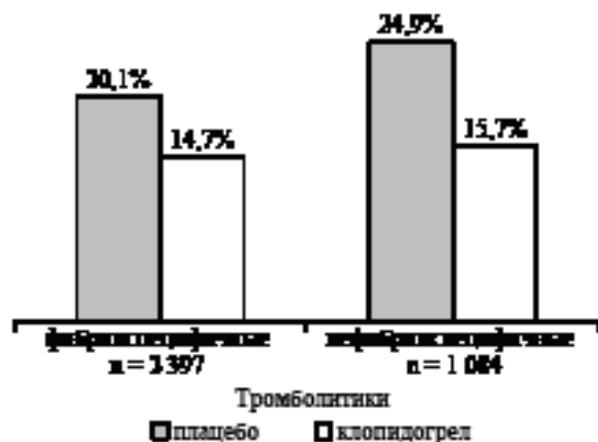


Рис. 5. Влияние клопидогрела на частоту неблагоприятных исходов (кровоток 0–1 по TIMI, или смерть, или рецидив инфаркта) у больных, получавших фибринспецифичные (в основном тенектеплазу) и нефибринспецифичные (стрептокиназу) тромболитики в исследовании CLARITY [4]

Таким образом, в двух независимых друг от друга исследованиях, включавших почти 50 тысяч больных с ИМ, была продемонстрирована способность клопидогрела снижать риск осложнений ИМ, включая риск смерти. Дополнительные расчеты позволяют оценить эффект такой ДАТ у больных с ИМ. На каждую тысячу больных ДАТ, включающая клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту, при сравнении с использованием только ацетилсалициловой кислоты позволяет предотвратить 5 смертельных исходов. Важно, что при краткосрочном применении клопидогрела (около 2 недель) эти эффекты достигаются без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений.

Есть ли основания для использования новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов у больных с ИМ, получающих тромболитическую терапию?

Приоритетное положение реперфузии миокарда с помощью первичных ЧКВ привело к тому, что замыслом исследования PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes – подавление тромбоцитов и исходы у больных), которое сравнивало тикагрелор и клопидогрел у больных с острым

коронарным синдромом [3], предусматривалось включение больных с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергаемых реперфузии исключительно с помощью первичного ЧКВ [3]. Более того, одним из критериев исключения PLATO было использование тромболитической терапии в ближайшие к рандомизации 24 часа. Это значит, что никаких данных, описывающих эффективность и безопасность тикагрелора у больных с ИМ, получивших реперфузию в виде тромболизиса, нет, и, что не менее важно, не ожидается в обозримом будущем. Это не помешало в рамках начальных маркетинговых мероприятий позиционировать тикагрелор как более эффективную замену клопидогрела для любой стратегии ведения больных с острым коронарным синдромом. К настоящему времени нет никаких оснований для использования тикагрелора у больных с ИМ с подъемом ST в фармакологической реперфузии, фармакоинвазивном подходе и у не получающих реперфузионную терапию.

Положение празугрела в фармакологической реперфузии и в фармакоинвазивном подходе при ИМ еще менее понятно. Результаты сравнения празугрела и клопидогрела у больных с ИМ с подъемом сегмента ST в рамках исследования TRITON-TIMI 38 чаще всего преподносятся как убедительная победа празугрела с явным преимуществом [3]. На деле подгруппа из 3 534 больных с ИМ с подъемом ST в этом исследовании слишком мала и разнородна по стратегиям для того чтобы анализировать преимущество одного препарата перед другим на уровне клинических событий. Следует напомнить, что в обсужденном выше исследовании CLARITY, включавшем 3 481 больного, в качестве основного элемента главной конечной точки рассматривались результаты ангиографии, а не клинические события [4].

В исследовании TRITON-TIMI 38, посвященном сравнению празугрела и клопидогрела при остром коронарном синдроме [3], только 2 438 из 3 534 больных с ИМ с подъемом ST были подвергнуты первичным ЧКВ. У 1 094 больных ЧКВ было вторичным. Главным разделителем для первичности и вторичности ЧКВ была временная граница в 12 часов: ЧКВ в пределах этого времени (от начала симптомов) считалось первичным, а ЧКВ, осуществленное в пределах 12 часов – 14 дней (от начала симптомов), – вторичным. Примечательно, что львиная доля «преимущества» празугрела в подгруппе больных с ИМ с подъемом сегмента ST в этом исследовании была получена при вторичных ЧКВ. Частота главной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) в этой группе больных составила 9,6 %

у получавших празугрел и 14,1 % у получавших клопидогрел (снижение риска в абсолютных цифрах на 4,5 %, $p = 0,0154$). «Преимущество» празугрела перед клопидогрелом в группе больных с первичными ЧКВ было малоубедительным: частота той же конечной точки за период исследования составила 10,2 % в группе празугрела и 11,6 % в группе клопидогрела (снижение риска в абсолютных цифрах на 1,4 % статистически незначимо, $p = 0,266$) (рис. 6).

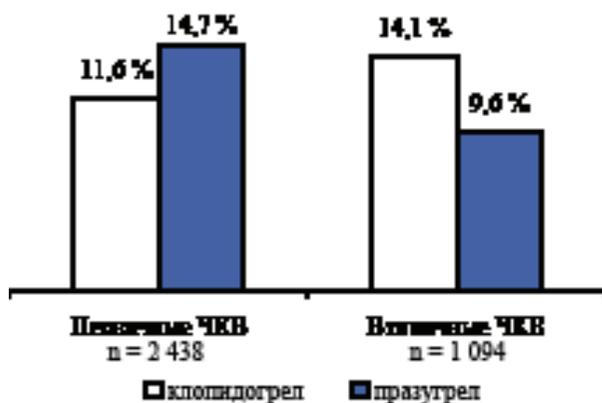


Рис. 6. Частота главной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) при первичных и вторичных ЧКВ у больных с подъемом сегмента ST в исследовании TRITON-TIMI 38, посвященном сравнению клопидогрела и празугрела

При интерпретации результатов этого исследования следует подчеркнуть, что термин «вторичное ЧКВ» применительно к больным с ИМ используется нечасто и не имеет общепризнанного определения. Понять, какими больными была представлена подгруппа больных с вторичными ЧКВ в исследовании TRITON-TIMI 38, зная критерии отбора в исследование, крайне трудно. Около трети из 1 094 больных (375 – 34 %) составили получившие тромболитик. При этом критерием исключения из исследования стало применение фибринспецифичного тромболитика в пределах 24 часов до рандомизации и нефибринспецифичного тромболитика в пределах 48 часов до рандомизации. Это значит, что оценки празугрела в рамках рекомендуемого фармакоинвазивного подхода не было. Вообще вторичные ЧКВ не имеют никакого отношения к реперфузионной терапии при ИМ: современные рекомендации фактически запрещают внутрисосудистые манипуляции на окклюзированной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, после 24 часов от начала симптомов у больных с неосложненным течением ИМ. Если ЧКВ выполняются у больных с сохраняющимися симптомами ишемии, то в случае с отсроченными (вторичными) вмешательствами речь идет уже

не о лечении ИМ, а о лечении постинфарктной стенокардии. Еще один критерий исключения TRITON-TIMI 38 – использование тиенопридинов (читай клопидогрела) в пределах 5 суток до рандомизации. Он делает труднообразимым образ больного с ИМ, подходящего для вторичного ЧКВ по критериям TRITON-TIMI 38. Больной, не получивший первичное ЧКВ и тромболитическую терапию в острый период болезни, умудрившийся не получать клопидогрел вопреки действующим рекомендациям, подвергается отсроченной ангиографии, из результатов которой следует необходимость в ЧКВ, и фактически на ангиографическом столе «нагруженный» блокатором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, не укладывается ни в одну из современных стратегий ведения больных с ИМ. Но именно у таких больных празугрел имел убедительное преимущество перед клопидогрелом, почему-то позволившее экспертам по обе стороны Атлантического океана [2, 3] рассматривать его в качестве предпочтительного блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при первичных ЧКВ у больных с ИМ с подъемом ST.

Каковы позиции клопидогрела, тикагрегора и празугрела в рамках фармакоинвазивного подхода к ведению больных с ИМ с подъемом сегмента ST?

Следует признать, что исследований, специально спланированных для оценки клинической эффективности и безопасности ДАТ с использованием различных блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых тромболитису и последующему ЧКВ в рекомендуемые сроки (24 часа от начала симптомов), не было. Это положение касается прямого сравнения обсуждаемых препаратов и их сравнения с плацебо.

Исходя из результатов исследований CLARITY и COMMIT CCS2 (см. выше), вполне очевидно, что оставить таких больных без блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов практически невозможно, они должны получать ДАТ до или во время тромболитической терапии. Ясно, что из имеющейся к настоящему времени доказательной базы, вытекает необходимость использования при фармакоинвазивном подходе только клопидогрела. Результаты его сравнения с плацебо у больных с ИМ, получивших тромболитик и слегка отсроченные ЧКВ в исследовании CLARITY, достаточно наглядны [1]. Как сказано выше, больные, получившие ацетилсалициловую кислоту, были рандомизированы к приему клопидогрела (300 мг – нагрузочная доза, далее 75 мг в день) и к плацебо. Их прием начинался вместе с тромболитической терапией и продолжал-

ся до ангиографии, которая, согласно протоколу исследования, была обязательным элементом обследования больных и выполнялась через 2–8 дней после тромболитика. Значительная часть больных ($n = 1863$) по результатам этой ангиографии была подвергнута коронарному стентированию, из-за которого обеим группам рекомендовался открытый прием клопидогрела (сразу после диагностической ангиографии, включая нагрузочную дозу, фактически повторную для тех, кто уже получил ее в рамках исследования). В группе больных с ИМ, подвергнутых тромболитису в острый период и подготовленных к стентированию несколькими днями приема клопидогрела, частота неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) после ЧКВ к 30 дню после рандомизации была ниже, чем у тех, кто после тромболитика до ангиографии клопидогрела не получал: 34 события в группе клопидогрела (3,6 %) и 58 событий в группе плацебо (6,2 %); относительный риск составил 0,54 (95 % доверительный интервал 0,35–0,85, $p = 0,008$). Частота крупных и мелких кровотечений (по критериям TIMI) в сравниваемых группах была практически идентичной 18 (2,0 %) в группе клопидогрела и 17 (1,9 %) в группе плацебо ($p > 0,99$).

Ясно, что представленные данные исследования CLARITY-PCI не имеют прямого отношения к фармакоинвазивному подходу (ЧКВ выполнялись несколько позже, чем того требуют действующие рекомендации), но и в таком виде они могут быть хоть каким-то основанием для использования клопидогрела при фармакоинвазивном варианте лечения ИМ. Следует напомнить, что данных о возможности использования тикагрелора у больных, получивших тромболитик, нет, а значит, нет информации об эффективности и безопасности тикагрелора при фармакоинвазивном подходе и отсроченных ЧКВ у больных с ИМ с подъемом ST.

Данные для применения празугрела при фармакоинвазивном подходе или отсроченных ЧКВ после тромболитической терапии крайне скудны: в рамках исследования TRITON-TIMI 38 речь идет о 184 больных, получивших после тромболитика клопидогрел, и о 187 больных, получивших празугрел. Сроки выполнения ЧКВ и частота событий в этих двух небольших группах не опубликованы. Все это говорит о том, что к настоящему времени оснований для использования празугрела в рамках фармакоинвазивного подхода у больных с ИМ нет.

Каковы позиции клопидогрела, тикагрелора и празугрела при первичных ЧКВ?

Следует признать, что у клопидогрела никогда не было серьезных оснований для использова-

ния при первичных ЧКВ у больных с ИМ. Исследований, специально предназначенных для оценки его эффективности и безопасности на уровне клинических событий, в этой категории не проводилось. Данные, полученные в достаточно многочисленной подгруппе больных с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичным ЧКВ в рамках исследования CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events / Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions – использование оптимальной нагрузочной дозы клопидогрела для уменьшения повторных событий / оптимальная антитромбоцитарная стратегия для вмешательства), не могут служить основанием для подобного использования, так как исследование было проведено не с целью выяснения эффективности препарата, а для сравнения двух режимов использования клопидогрела при остром коронарном синдроме [2].

Несмотря на отсутствие доказательной базы, клопидогрел достаточно долго входил в состав ДАТ у больных с ИМ, подвергаемых первичным ЧКВ. Более того, в недавних рекомендательных документах по ведению таких больных использование препарата при первичных ЧКВ имело наивысший, первый, класс рекомендаций, но уровень доказательств был наихудшим из допустимых – С [4, 5]. Подобное положение определялось тем, что при первичных ЧКВ, как правило, использовались коронарные стенты. Результаты ранее выполненных исследований с клопидогрелом у других категорий больных с ИБС, подвергаемых коронарному стентированию, указывали на способность клопидогрела, используемого в составе ДАТ, снижать риск тромбоза стента и ишемических событий. Эти косвенные по отношению к первичным ЧКВ доказательства наряду с длительным отсутствием альтернативы клопидогрелу и крайне высоким риском тромбоза стента именно при первичных ЧКВ определяли обязательность использования препарата у больных с ИМ и реперфузией в виде первичного ЧКВ.

Широкое применение клопидогрела при первичных ЧКВ в реальной практике и его высокое положение в недавних рекомендациях по ведению больных с ИМ, предопределили его место в качестве препарата сравнения в клинических исследованиях, посвященных оценке новых блокаторов $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов тикагрелора и празугрела.

Вполне ожидаемо, что эти новые, более мощные средства оказались в некоторых аспектах лучше клопидогрела, в том числе и при первичных ЧКВ.

Наиболее внушительными представляются преимущества тикагрелора над клопидогрелом у больных, подвергнутых первичным ЧКВ в рамках исследования PLATO [6]. Из 18 624 включенных в основное исследование PLATO больных с острым коронарным синдромом 7 544 (40,5 %) имели ИМ с подъемом сегмента ST и планировались к лечению с помощью первичных ЧКВ; 44 % больных до рандомизации успели получить клопидогрел в рамках обычного лечения. Главная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, рецидив ИМ, инсульт) зарегистрирована у 9,4 % больных из группы тикагрелора и у 10,8 % больных из группы клопидогрела (снижение абсолютного риска на 1,4 %, относительный риск 0,87, 95 %-ный доверительный интервал 0,75–1,01, $p = 0,07$, то есть с точки зрения доказательной медицины преимущество недостоверно). При применении тикагрелора была меньшей частота тромбоза стентов и ИМ. Своеобразной ложкой дегтя для тикагрелора следует признать достоверно большую частоту инсультов при его использовании у этой категории больных (1,7 % против 1 % в группе клопидогрела, относительный риск 1,63, 95 %-ный доверительный интервал 1,07–2,48, $p = 0,02$). Но в случае первичных ЧКВ тикагрелор на основании результатов прямого сравнения представляется предпочтительным клопидогрелу. В связи с этим крайне важно, что при использовании тикагрелора отмечена достаточно убедительная тенденция к снижению общей смертности (5,0 % в группе тикагрелора и 6,1 % в группе клопидогрела, относительный риск 0,82, 95 %-ный доверительный интервал 0,67–1,00, $p = 0,05$).

Что касается празугрела, то его возможности в рамках стратегии с использованием первичного ЧКВ не столь убедительны и уже обсуждались выше (рис. 6). Достоверно больший возраст больных с ИМ с подъемом сегмента ST, рандомизированных в группу клопидогрела, менее 2,5 тыс. больных, участвовавших в сравнении, не очень убедительное преимущество празугрела перед клопидогрелом именно в подгруппе первичных ЧКВ позволяют скептически смотреть на появление празугрела в новых рекомендательных документах по ведению больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Несмотря на неоднозначность результатов сопоставления клопидогрела с новыми блокаторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в подгруппах больных с ИМ с подъемом сегмента ST в исследованиях TRITON-TIMI 38 и PLATO, рекомендации европейского кардиологического общества 2012 года указывают на предпочтительность тикагрелора и празугрела [3]. Традиционно более взвешенный американский документ, дати-

руемый 2013 годом, не выделяет новые антиагреганты и допускает использование любого из трех обсуждаемых препаратов при первичных ЧКВ фактически на равных [2].

Почему от клопидогрела нельзя отказаться даже в инвазивном учреждении, способном выполнять первичные ЧКВ абсолютному большинству больных с ИМ с подъемом ST?

Приоритетное положение новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при первичных ЧКВ в новых рекомендательных документах позволяет задуматься о возможности полного отказа от использования клопидогрела (прежде всего при первичных ЧКВ), особенно в учреждениях, способных реализовать поголовное применение первичных ЧКВ в режиме 24 часа в сутки 7 дней в неделю.

Внимательный анализ замысла сравнительных исследований блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме, результатов этих исследований (не только в отношении эффективности, но и в отношении безопасности и переносимости) позволяет утверждать, что у ощутимой доли больных с ИМ с подъемом сегмента ST, реперфузируемых с помощью первичных ЧКВ, должен использоваться клопидогрел, а не его конкуренты.

Применительно к празугрелу следует вспомнить, что одновременно с демонстрацией его преимуществ перед клопидогрелом в исследовании TRITON-TIMI 38 выяснилось: у некоторых больных его геморрагическая безопасность оказалась неприемлемой. Это особенно актуально для больных старше 75 лет, лиц, перенесших в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку, и больных с низкой массой тела. Во всех этих случаях использование празугрела фактически противопоказано.

У тикагрелора с точки зрения безопасности подобных ограничений нет, но в ходе наблюдения за больными, получающими его в рамках исследования PLATO, выяснилось, что у части больных развивается затруднение дыхания, иногда требующее отмены тикагрелора и возвращения к приему/назначению клопидогрела. Согласно результатам исследования, подобная замена может потребоваться у 9 больных из каждой тысячи получающих тикагрелор. Еще одно побочное действие тикагрелора – способность вызывать непродолжительные и бессимптомные эпизоды асистолии желудочков сердца, обнаруженная на ранних этапах изучения препарата, – привело к тому, что среди критериев исключения исследования PLATO оказался повышенный риск событий, обусловленных брадикар-

дией. Это значит, что к еще одной, сравнительно небольшой группе больных, результаты PLATO, касающиеся преимуществ тикагрелора, не могут быть применены. Тикагрелор нельзя использовать у больных с синдромом слабости синусового узла и АВ-блокадой 2–3-й степени, а также у больных с анамнестическими указаниями на синкопальные состояния, вызванные брадикардией, не имеющих искусственного водителя ритма сердца.

Еще одна категория больных с ИМ с подъемом сегмента ST, у которых недопустимо применение ДАТ с использованием тикагрелора или празугрела, – это те, кто нуждается в длительной постоянной антикоагулянтной терапии, например в связи с фибрилляцией/трепетанием предсердий, наличием искусственных клапанов сердца, рецидивирующих венозных тромбозов и эмболий. Необходимость длительной антикоагулянтной терапии была критерием исключения в исследованиях по сравнению тикагрелора и празугрела с клопидогрелом у больных с острым коронарным синдромом. Справедливости ради следует признать, что и у клопидогрела для использования его у подобных больных оснований немного. Известно, что одновременное применение ДАТ, включающей клопидогрел, и антикоагулянта для приема внутрь сопряжено с серьезным увеличением риска крупных кровотечений. Тем не менее, некоторые согласительные документы допускают использование тройной антитромботической терапии у больных, подвергнутых коронарному стентированию. Здесь в качестве компонентов ДАТ рассматриваются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, а не тикагрелор и празугрел.

У больных с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты единственной альтернативой считается тот же клопидогрел. Оснований для использования в этом случае монотерапии тикагрелором и празугрелем пока нет.

Из представленных выше фактов становится очевидным, что полностью отказаться от применения клопидогрела, перейдя на тикагрелор или празугрел, у больных с ИМ с подъемом ST, подвергаемых первичным ЧКВ, не представляется возможным.

Применение какого-либо из трех блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора или празугрела) уместно у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, не получивших реперфузионной терапии?

Вполне очевидно, что наличие таких больных отражает, прежде всего, несовершенство системы по оказанию помощи больным с ИМ. Тем не менее подобные больные в небольшой доле представлены в популяции больных с ИМ в любой стране.

В России в силу полной несостоятельности системы по оказанию помощи больным с ИМ эта доля особенно велика. Из трех обсуждаемых антиагрегантов только клопидогрел имеет хоть какие-то аргументы для применения его у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, не получивших реперфузионного вмешательства. Формальным основанием для этого является сравнение клопидогрела с плацебо у 20 885 больных, участвовавших в обсуждаемом выше исследовании COMMIT-CCS2 (рис. 4) [5]. Поводов для использования у этой категории больных тикагрелора и празугрела нет и не будет.

Каково место блокаторов GPIIb/IIIa в современном лечении больных с ИМ с подъемом сегмента ST?

Пик интереса к этой группе препаратов, используемых только в связи с ЧКВ, в целом уже пройден. Звездный час блокаторов GPIIb/IIIa пришелся на время, когда они входили в схему лечения таких больных в качестве второго антитромбоцитарного средства, используемого в дополнение к ацетилсалициловой кислоте. Тем не менее если где и осталась целесообразность использования этих средств, то в популяции больных с ИМ с подъемом сегмента ST (в случае неотложного инвазивного лечения), где и в настоящее время этот класс препаратов представляется важным. Возможность очень быстрого наступления эффекта, практически полное подавление активности тромбоцитов делает применение блокаторов GPIIb/IIIa особенно актуальным при любых неотложных ЧКВ, не позволяющих дожидаться или получить полноценный эффект от таблетированных антиагрегантов. Типичным примером такого ЧКВ является вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST, особенно в случае осложнений в виде шока или более легких форм сердечной недостаточности, способных негативно повлиять на всасывание средств, предназначенных для приема внутрь. Но в условиях агрессивной ДАТ присоединение мощного третьего антиагреганта сопряжено с существенным, иногда неприемлемым, увеличением риска кровотечений. Возможно, поэтому в современных рекомендательных документах применение этих средств даже в случае первичных ЧКВ не является обязательным. Европейские рекомендации допускают использование любого из трех общепризнанных представителей этого класса антиагрегантов, абциксимаба, тирофибана или эптифибатида как аварийного средства (bail-out) лишь при ангиографических признаках массивного тромбоза, медленном кровотоке по артерии, ангиографическом феномене «no-reflow» или при тромботическом

осложнении ЧКВ (класс доказательств IIa, уровень доказательств высокий – А). Этот документ с гораздо меньшим уровнем доказанности (IIb) допускает рассмотрение рутинного использования блокатора GPIIb/IIIa при первичном ЧКВ, выполняемом с использованием старого антикоагулянта – нефракционированного гепарина. Более того, с таким же уровнем доказанности в рекомендациях допускается широкое (upstream) использование блокатора GPIIb/IIIa в ожидании ЧКВ. Указано, что он предпочтительнее на уровне рентгеноперационной у больных высокого риска, подвергаемых переводу для первичного ЧКВ [3]. Принципиально важно, что в случае необходимости введения блокатора GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов в дополнение к ДАТ при ИМ с подъемом ST, оно уместно и тогда, когда в качестве второго компонента ДАТ выступают тикагрелор и празугрел: доля таких больных в исследованиях PLATO и TRITON была достаточно большой. В случае необходимости выбора у больных с ИМ с подъемом ST предпочтителен прием абциксмаба. В целом важно помнить, что блокаторы GPIIb/IIIa уместны только при выполнении ЧКВ. Они особенно важны в отсутствие блокаторов P2Y₁₂ (в дополнение к аспирину), а в присутствии блокатора P2Y₁₂ должны использоваться как аварийное средство в сложных ситуациях (явный тромбоз артерии, осложнения ЧКВ). При подобном сценарии их применение оправдано при ЧКВ, выполняемых после неэффективного тромболитического и в рамках фармакоинвазивного подхода.

Заключение

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту и один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, является обязательной при лечении больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Выбор антиагреганта, используемого в дополнение к ацетилсалициловой кислоте, во многом определяется избранной стратегией реперфузии. При проведении тромболитической терапии, фармакоинвазивном подходе и вынужденном воздержании от реперфузионной терапии безальтернативным средством является клопидогрел. В случае первичного ЧКВ, выбранного в качестве способа реперфузии, предпочтительным считается тикагрелор, а альтернативой ему в части случаев, обусловленных противопоказаниями или побочными действиями тикагрелора, а также особыми клиническими ситуациями, остается клопидогрел. Третий антиагрегант, в виде одного из блокаторов GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, должен быть использован во время ЧКВ в дополнение к двойной

антитромбоцитарной терапии, но не поголовно, а в качестве аварийного средства в сложных ситуациях (явный тромбоз артерии, осложнения ЧКВ).

ЛИТЕРАТУРА

1. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Kushner F. G. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. P. 2205–2241.
2. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / O’Gara P. T. [et al.] // Circulation. 2013. Vol. 127, № 4. P. 529–555.
3. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) / Steg G. [et al.] // European Heart Journal. 2012. Vol. 33. P. 2569–2619.
4. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation / Sabatine M. S. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1179–1189.
5. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial / COMMIT collaborative group // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 1607–1621.
6. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial / James S/ [et al.] // Am. Heart J. 2009. Vol. 157. P. 599–605.
7. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial / Mehta S. R. [et al.] // Lancet. 2010. Vol. 76. P. 1233–1243.
8. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study / Sabatine M. S. [et al.] // J. Am. Med. Assoc. 2005. Vol. 294. P. 1224–1232.
9. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / Van De Werf F. [et al.] // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. P. 2909–2945.
10. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial / Montalescot G. [et al.] // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 723–731.
11. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / Wiviott S. D. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 2001–2015.

Статья поступила 19.04.2013