

И.С. ЯВЕЛОВ, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

# ДЛИТЕЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

## ПРИ НЕИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

**В России большинство больных с острым коронарным синдромом (ОКС) лечатся неинвазивно, особенно в случаях, когда нет показаний для срочного восстановления проходимости окклюзированной коронарной артерии. И поэтому возможность уменьшения частоты неблагоприятных исходов за счет своевременно выполненной реваскуляризации миокарда оказывается упущенной.**

**В этих условиях особую важность приобретает строгое следование принципам надлежащего медикаментозного лечения заболевания. Одним из наиболее хорошо изученных способов улучшить прогноз при неинвазивном лечении ОКС является достаточно длительное использование двойной антитромбоцитарной терапии — сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату клопидогрела. Доказательная база сочетания этих препаратов охватывает полный спектр клинических проявлений заболевания и подходов к ведению больных, включая консервативное (неинвазивное) лечение заболевания. Сведения об эффективности и безопасности подобного сочетания лекарственных средств получены как в ходе специально спланированных крупных клинических испытаний, так и из повседневной врачебной практики.**

*Ключевые слова: острый коронарный синдром, неинвазивная терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел*

**Н**есмотря на значительные усилия по увеличению доступности инвазивного лечения коронарной болезни сердца, большинство больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в нашей стране продолжают лечиться неинвазивно, особенно в случаях, когда нет показаний для срочного восстановления проходимости окклюзированной коронарной артерии [1,2]. Соответственно, для большинства больных с ОКС возможность уменьшения частоты неблагоприятных исходов за счет своевременно выполненной реваскуляризации миокарда оказывается упущенной. Очевидно, что в этих условиях особую важность приобретает строгое следование принципам надлежащего медикаментозного лечения заболевания, чтобы не упустить оставшиеся возможности положительно воздействовать на прогноз.

Одним из наиболее хорошо изученных способов улучшить прогноз при неинвазивном лечении ОКС является достаточно длительное использование двойной антитромбоцитарной терапии — сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату клопидогрела. Польза и риск добавления клопидогрела к АСК оценивались в крупных контролируемых клинических исследованиях при различных подходах к лечению ОКСбпСТ у больных с разным риском неблагоприятного течения заболевания, а также при тромболитической терапии и отсутствии реперфузионного лечения ОКСбпСТ [3–7]. Это разностороннее изучение было в основном закончено к 2005 г. В итоге сочетание АСК и клопидогрела стали рекомендовать к широкому использованию при ОКСбпСТ с

2002 г. [8, 9], при ОКСпСТ — с 2008 г. [10, 11]. С этого времени анализируются сведения о результатах использования подобного сочетания лекарственных средств в повседневной врачебной практике. В частности, стала более очевидной опасность преждевременного прекращения двойной антитромботической терапии и уточнена роль геморрагических осложнений [12–15].

Ни один из новых ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату (prasugrel, тикагрелор) не имеет столь широких показаний для использования при ОКС, как клопидогрел, и сведения об эффективности и безопасности каждого из этих подходов в основном получены в ходе одного достаточно крупного («регистрационного») клинического испытания (*табл.*) [16, 17, 18].

### СОЧЕТАНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ С ОКС БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Целесообразность добавления клопидогрела к АСК при ОКСбпСТ стала очевидной в 2001 г., когда были опубликованы результаты крупнейшего исследования CURE [3]. В это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание было включено 12 562 больных ОКСбпСТ в пределах 24 часов после появления симптомов. Большинство из них имели ишемические изменения на ЭКГ или повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови. После рандомизации в одних случаях с самого начала лечения осуществляли монотерапию АСК, в других использовали сочетание АСК и клопидогрела (первая доза 300 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки).

*Общие результаты исследования.* В целом за период лечения от 3 до 12 (в среднем за 9) месяцев добавление клопидогрела к АСК обеспечивало достоверное снижение относительного риска серьезных сосудистых осложнений (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта) на 20%. При этом наиболее выраженное положительное воздействие двойная антитромбоцитарная терапия оказывала на частоту крупноочаговых ИМ (с наличием зубцов Q на ЭКГ), а также на возникновение ишемии миокарда во время первоначальной госпитализации (включая наиболее тяжелые ее проявления), за счет чего реже возникала потребность в реваскуляризации миокарда. Кроме того, при использовании сочетания АСК и клопидогрела во время первоначальной госпитализации реже отмечалась сердечная недостаточность (по-видимому, за счет меньшей встречаемости ишемии миокарда). Добавление клопидогрела к АСК у больных с ОКСбпСТ существенно не повлияло на сердечно-сосудистую смертность и частоту инсультов.

При более детальном анализе оказалось, что, с одной стороны, результат, полученный в исследовании в целом, распространяется на больных, которые лечились неинвазивно, с другой — справедлив вне зависимости от риска неблагоприятного течения заболевания (низкий, умеренный или высокий) [3, 4].

Согласно результатам исследования CURE, положительное воздействие добавления клопидогрела к АСК на клинически важные неблагоприятные исходы проявляется рано, по меньшей мере к концу первых суток после начала лечения. Так, через 24 часа отмечалось достоверное уменьшение относительного риска сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ, инсульта или тяжелой ишемии миокарда на 34%, причем кривые накопления неблагоприятных исходов стали расходиться уже через несколько часов после приема нагрузочной дозы клопидогрела [19]. Очевидно, чтобы не упустить этот ранний положительный эффект лечения, не следует откладывать добавление клопидогрела к АСК у больных ОКСбпСТ.

Прием двух антиагрегантов приносил пользу не только в ранние сроки заболевания, но и на протяжении значитель-

ного периода времени: достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ или инсульта, отмеченное через 30 суток от начала лечения, продолжало нарастать и в последующем [19].

*Соотношение пользы и риска длительной двойной анти-тромбоцитарной терапии.* При длительном использовании двойной антитромбоцитарной терапии отмечалось достоверное увеличение относительного риска крупных кровотечений (на 38%), что в абсолютном выражении соответствовало 10 таким событиям на каждую 1 000 леченных больных, в 6 из которых потребовалось переливание крови [3]. С другой стороны, сочетание АСК и клопидогрела позволяло предотвратить 21 случай сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ или инсульта на каждую 1 000 леченных больных (и 23 клинически важных осложнения при учете рефрактерной ишемии миокарда в стационаре). Соответственно, в общем виде польза подобного подхода как минимум в 2 раза превосходила риск геморрагических осложнений [19]. Оценивая соотношение эффективности и безопасности лечения, стоит также учитывать, что частота кровотечений, угрожающих жизни или требующих операции, не увеличилась. Не увеличилась и частота геморрагических инсультов.

Тем не менее очевидно, что существуют больные, у которых с самого начала опасность кровотечений достаточно высока и оценка соотношения пользы и риска длительной двойной антитромбоцитарной терапии становится затруднительной. Представляется, что при этом стоит принять во внимание следующие соображения.

С одной стороны, несмотря на то что добавление клопидогрела к АСК приносит пользу всем больным ОКСбпСТ вне зависимости от тяжести проявлений заболевания, наибольшую выгоду получают лица с высоким риском неблагоприятного исхода. Так, по данным исследования CURE, при сходном относительном снижении риска сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ или инсульта у больных с невысокими значениями индекса риска TIMI (от 0 до 2) удавалось предотвратить 16 неблагоприятных исходов на каждую 1 000 леченных. В то же время при наличии 5–7 факторов риска это число достигало 48 [20]. С другой сторо-

**Таблица. Клопидогрел, прасугрел и тикагрелор в добавление к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме**

Контингент больных	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
ОКСбпСТ: больные с низким риском неблагоприятного исхода	+	Не изучен	Не изучен
ОКСбпСТ: больные с умеренным и высоким риском неблагоприятного исхода	+	++ (ЧКВ у не получавших клопидогрел)	++
ОКСпСТ: первичное ЧКВ	+	++ (первичное ЧКВ у не получавших клопидогрел)	++ (планируемое первичное ЧКВ)
ОКСпСТ: тромболитическая терапия	+	Не изучен	Не изучен
ОКС с ↑ ST: отсутствие реперфузионного лечения	+	Не изучен	Не изучен
Сочетание с пероральными антикоагулянтами	+	Не изучен	Не изучен
Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий	+	Не изучен	Не изучен

ны, опасность крупных кровотечений, связанная с добавлением клопидогрела, практически не зависела от величины индекса TIMI. Соответственно, у наиболее тяжелых больных ожидаемая польза двойной антитромбоцитарной терапии превосходила риск кровотечений примерно в 5 раз. Кроме того, по данным фрагмента исследования CURE (CURE-PCI), у больных, которые (очевидно, во многом из-за большей тяжести проявлений заболевания) были отобраны для выполнения чрескожного коронарного вмешательства, добавление клопидогрела к АСК в период ожидания инвазивного лечения (медиана — 10 суток) обеспечивало достоверное снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и ИМ на 32% [5]. Наконец, анализ тенденций, выявленных в исследовании CURE, дает основания надеяться, что при использовании сочетания АСК и клопидогрела у больных с высоким риском смертельного исхода по данным оценки индекса GRACE можно ожидать более существенного положительного воздействия на смертность, чем при монотерапии АСК [21]. Следует также учитывать, что, по имеющимся данным, основная польза добавления клопидогрела к АСК заключается в предотвращении достаточно обширного ИМ, сопряженного с гибелью (необратимой потерей) жизнеспособного миокарда. В то же время последствия кровотечений обычно бывают обратимыми (если только в него не вовлечен жизненно важный орган). Соответственно, очевидно, что высокий риск ишемических осложнений (включая консервативное ведение больных, нуждающихся в инвазивных вмешательствах) — весомый аргумент в пользу назначения клопидогрела даже при повышенном риске кровотечений.

С другой стороны, существуют возможности уменьшить риск кровотечений, которые в большинстве случаев бывают желудочно-кишечными [3]. Так, в исследовании CURE врачам разрешалось использовать АСК в дозе от 75 до 325 мг/сут. И хотя присоединение клопидогрела в равной степени способствовало увеличению частоты крупных кровотечений при применении невысоких (75–100 мг), средних (101–199 мг) и значительных (200–325 мг) доз АСК, в первом случае их частота была наименьшей [22]. При этом сочетание клопидогрела с низкими дозами АСК было как минимум столь же эффективно, как и с более высокими. Соответственно, один из способов уменьшить частоту серьезных кровотечений при длительной двойной антитромбоцитарной терапии — использовать минимальную эффективную дозу АСК (от 75 до 100 мг/сут). Другой действенный способ уменьшить частоту желудочно-кишечных осложнений — добавить к лечению ингибитор протонного насоса. Это обстоятельство наиболее хорошо документировано при монотерапии АСК [23–25]. В плацебо-контролируемом исследовании COGENT, включавшем 3 761 больного, нуждающегося в длительной двойной антитромбоцитарной терапии (перенесшие ОКС или коронарное стентирование), добавление омепразола в суточной дозе 20 мг к сочетанию клопидогрела и АСК сопровождалось достоверным снижением относительного риска желудочно-кишечных осложнений в ближайший год на 66%, а относительного риска желудочно-кишечных кровотечений — на 87% [26]. При этом эффективность лечения от добавления омепразола не пострадала. Однако ценность

полученного результата не столь высока из-за того, что данное исследование было прекращено преждевременно из-за банкротства спонсора. В настоящее время дискуссия о безопасности сочетания клопидогрела с ингибиторами протонного насоса (в особенности омепразолом), потенциально способными уменьшить образование активного метаболита клопидогрела и, соответственно, выраженность его антитромбоцитарного действия, еще не закончена. В ожидании более определенного решения данной проблемы следует учитывать, что не было выявлено отрицательного взаимодействия между клопидогрелом и пантопразолом [27].

На примере АСК было показано, что для уменьшения риска геморрагического инсульта следует тщательно контролировать АД у гипертоников [28].

### СОЧЕТАНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ ОКС СО СТОЙКИМИ ПОДЪЕМАМИ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Эффективность и безопасность добавления клопидогрела к АСК при ОКСпST в случаях, когда проводится тромболитическая терапия или больные остаются без реперфузионного лечения, изучались в исследованиях CLARITY-TIMI 28 и COMMIT/CCS-2 [6, 7].

**Исследование CLARITY-TIMI 28.** В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CLARITY-TIMI 28 был включен 3 491 больной в возрасте 18–75 лет, госпитализированный в пределах 12 часов после возникновения ОКСпST, которому проводилась тромболитическая терапия [6]. Выбор фибринолитического агента осуществлялся лечащим врачом. В результате тенектеплаза применялась у 47% больных, ретеплаза у 12%, алтеплаза у 9%, стрептокиназа у 31%. Практически все получали АСК (первая доза 150–325 мг, затем 75–162 мг/сут). Внутривенная инфузия гепарина была обязательной, если использовался фибрин-специфичный тромболитик, и оставлялась на усмотрение врача в случае введения стрептокиназы. Вскоре после начала введения фибринолитика одним больным назначался клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки), другим — плацебо. Нагрузочную дозу клопидогрела давали после начала тромболитической терапии (медиана — через 10 минут). Прием клопидогрела или плацебо осуществлялся до выполнения коронарной ангиографии на 2–8-е сутки после рандомизации, во время которой оценивалась проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ. Медиана времени до процедуры составляла 3,5 суток. Если после коронарной ангиографии выполнялось стентирование коронарной артерии, было рекомендовано использовать производные тиенопиридина вне зависимости от лечения, проводимого до этого.

В результате добавление клопидогрела к АСК уменьшало риск выявления неполного кровотока по коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, смерти или рецидива ИМ до коронарной ангиографии на 36%.

На выраженность эффекта не влияли ни пол, ни локализация ИМ, ни тип фибринолитического агента (фибрин-

специфичный или стрептокиназа), ни факт назначения гепарина, ни выбор препарата гепарина (нефракционированный или низкомолекулярный). При этом в группе клопидогрела (помимо достоверно меньшего числа больных с неполным кровотоком по артерии, кровоснабжающей зону ИМ) достоверно чаще кровотоки по артерии и перфузия миокарда оказывались нормальными, реже выявлялся внутрикоронарный тромб, были меньше средняя степень стенозирования сосуда и больше средний минимальный диаметр его просвета. Таким образом, было доказано, что добавление к фибринолитику и АСК клопидогрела способствует улучшению проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии. Этому соответствует и тенденция к меньшей частоте рецидивов ИМ в группе клопидогрела, и достоверно меньшая потребность в неотложной коронарной ангиографии в ранние сроки заболевания. Вместе с тем предложенный подход, по-видимому, не ускорял реперфузию миокарда, поскольку средняя степень уменьшения подъемов сегмента ST на ЭКГ через 180 минут после начала тромболитической терапии в группе клопидогрела и плацебо заметно не отличалась. По частоте кровотечений (включая внутричерепные) группы существенно не различались.

После выполнения коронарной ангиографии в первую неделю лечения чрескожное коронарное вмешательство (в 95% случаев стентирование) было выполнено у 57% больных, коронарное шунтирование у 6%. Соответственно, более отдаленные результаты этого исследования получены в условиях инвазивного подхода к ведению больных и, таким образом, выходят за рамки данного сообщения. Характерно, что у больных, отобранных для коронарного стентирования (т. е. очевидно имевших как минимум более выраженные проявления коронарного атеросклероза), добавление клопидогрела к АСК всего за несколько суток до проведения вмешательства обеспечивало достоверное уменьшение риска рецидива ИМ или инсульта на 38% [29].

Исследование CLARITY-TIMI 28 не было достаточно крупным, и в ходе его не планировалось оценивать влияние вмешательства на смертность. Важная недостающая информация была получена в исследовании COMMIT/CCS-2 [7].

*Исследование COMMIT/CCS-2.* Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование COMMIT/CCS-2 было выполнено в Китае [7]. В нем участвовало 45 852 больных с ОКСпST давностью не более 24 часов, не имевших кардиогенного шока, которым не планировалось выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства. Тромболитическая терапия была проведена в 54% случаев, при этом в основном использовалась урокиназа. Лечение больных в данном клиническом испытании было преимущественно неинвазивным — коронарная ангиография за время госпитализации была выполнена менее чем у 5% больных, а чрескожное коронарное вмешательство — только у 3%.

Все больные получали АСК в дозе 162 мг 1 раз в сутки. В дополнение одним назначался клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки, другим — плацебо. Клопидогрел или плацебо использовались на протяжении 4 недель или до выписки, если она наступала ранее. Длительность госпитализации (и использования клопидогрела) у половины выживших больных состав-

ляла 14,9 суток, в 75% случаев она доходила до 21 суток. Наблюдение осуществлялось до выписки или до 28 суток, если больной до этого времени еще находился в стационаре.

Сумма серьезных неблагоприятных исходов (смерть, рецидив ИМ, инсульт) была достоверно ниже у получавших клопидогрел; относительный риск их возникновения уменьшился на 9%, и за короткое время удалось предотвратить 9 событий на каждую 1 000 леченных больных. Эффект был достигнут за счет достоверного уменьшения общей смертности (6 на каждую 1 000 леченных) и рецидивов ИМ (3 на каждую 1 000 леченных). Заметных различий по частоте инсультов (как ишемических, так и геморрагических), а также других серьезных осложнений (кардиогенный шок, сердечная недостаточность, возможный разрыв миокарда, фибрилляция желудочков, легочные эмболии) не было. Добавление клопидогрела к АСК приносило аналогичную пользу как больным, подвергнутым тромболитической терапии, так и оставшимся без реперфузионного лечения.

Несмотря на отказ от использования нагрузочной дозы клопидогрела, польза от его добавления к АСК при учете суммы неблагоприятных исходов стала заметной уже примерно через 12 часов. При этом достоверное положительное воздействие на общую смертность отмечено уже через 1,5 суток. Такая находка неожиданна, поскольку известно, что без использования нагрузочных доз антиагрегантное действие клопидогрела нарастает достаточно медленно, на протяжении нескольких суток. В связи с этим не исключено, что даже слабовыраженное дополнительное угнетение агрегации тромбоцитов у больных острым ИМ, получающих АСК, способно положительно воздействовать на частоту неблагоприятных исходов.

**Одним из наиболее хорошо изученных способов улучшить прогноз при неинвазивном лечении ОКС является достаточно длительное использование двойной антитромбоцитарной терапии — сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату клопидогрела.**

По частоте серьезных кровотечений (включая внутричерепные и смертельные) группы существенно не различались. Аналогичным оказался результат у больных, подвергнутых тромболитической терапии, а также у пожилых (в возрасте ≥ 70 лет). При краткосрочном применении клопидогрела только немного увеличилась частота незначительных кровотечений (включая кровоточивость десен и синяки на коже): на каждую 1 000 леченных их возникало на 4,7 больше.

Таким образом, хотя благоприятное влияние добавления клопидогрела к АСК в крупном исследовании COMMIT/CCS-2 оказалось не столь выраженным, как в CLARITY-TIMI 28, данные о клинической эффективности подобного подхода были распространены на более широкий контингент больных ОКСпST, которые лечатся неинвазивно. Кроме того, впервые

было получено доказательство положительного воздействия добавления клопидогрела к АСК на смертность. В целом проведенное изучение показало, что краткосрочное использование клопидогрела в дополнение к АСК с ранних сроков ОКСбпСТ безопасно, способно обеспечить лучшую проходимость коронарной артерии после тромболитической терапии и оказать достаточно быстрое положительное влияние на клинически важные исходы заболевания. Не менее важно, что положительного эффекта можно добиться без увеличения частоты серьезных кровотечений.

Поскольку данные об эффективности и безопасности нагрузочной дозы 300 мг у больных старше 75 лет отсутствуют, в данном случае разумно начинать лечение с поддерживающей дозы 75 мг. Как показало исследование COMPELL/CCS-2, у пожилых больных без высокого риска кровотечений такой подход безопасен и достаточно эффективен: при пропорциональном снижении частоты неблагоприятных исходов, аналогичном молодым возрастным группам, в абсолютном выражении (число предотвращенных неблагоприятных исходов на каждую 1 000 леченных больных) успех лечения у лиц в возрасте  $\geq 70$  лет оказался более выраженным. Следует также учитывать, что при отказе от реперфузионного лечения нагрузочная доза клопидогрела, превышающая 75 мг, не изучалась.

Несмотря на доказанную целесообразность добавления клопидогрела к АСК при неинвазивном лечении ОКСбпСТ, остается неясным, как долго стоит продолжать подобное лечение. Изученная длительность применения клопидогрела в составе двойной антитромбоцитарной терапии составляет не более 1 месяца. Вместе с тем в клинических испытаниях есть косвенные свидетельства пользы более продолжительного лечения. Так, при анализе подгрупп в исследовании CHARISMA длительное (медиана — 27,6 месяца) добавление клопидогрела к АСК у 3 846 больных, перенесших ИМ, способствовало достоверному снижению риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 23% [30].

#### СОЧЕТАНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КЛОПИДОГРЕЛА В ПОВСЕДНЕВНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

*Дополнительные сведения об эффективности и частота использования на практике.* Данные, полученные из широкой врачебной практики, свидетельствуют о целесообразности раннего применения клопидогрела. Так, согласно результатам крупнейшего регистра CRUSADE, включавшего 93 045 больных ОКСбпСТ, которые по крайней мере в первые сутки лечения не были подвергнуты чрескожному коронарному вмешательству и не имели противопоказаний к клопидогрелу, назначение этого препарата в первые 24 часа было сопряжено с более низкой вероятностью смерти в стационаре (достоверное снижение риска на 32% при учете других прогностически важных факторов) [31]. При этом частота крупных кровотечений, не связанных с операциями коронарного шунтирования, не увеличилась. Указанная закономерность прослеживалась у больных, принимавших и не принимавших клопидогрел до госпитализации, и сохраня-

лась при попытках устранить различия между больными, которым врачи предпочитали назначать или не назначать клопидогрел с первых суток госпитализации.

Новые данные о целесообразности длительного использования клопидогрела при неинвазивном лечении ОКС были получены в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 1 568 больных. Было отмечено, что после прекращения приема клопидогрела, продолжавшегося в среднем 10 месяцев после острого коронарного эпизода, в ближайшие 3 месяца наблюдается отчетливое увеличение частоты неблагоприятных исходов (суммы случаев смерти и ИМ) [12]. И хотя в связи с этим обсуждается возможность феномена отмены [32], представляется, что данная закономерность, скорее всего, является следствием недолеченности, когда преждевременное прекращение более действенной двойной антитромбоцитарной терапии и переход на монотерапию АСК сопровождаются признаками реактивации заболевания (возобновлением клинически выраженного тромбообразования в коронарных артериях).

При анализе баз данных больных, выписанных из стационаров Англии и Уэльса с диагнозом ИМ, было установлено, что при продолжающемся оформлении рецептов на клопидогрел относительный риск смерти и повторного несмертельного ИМ в ближайший год был достоверно ниже по сравнению с монотерапией АСК, причем эта закономерность прослеживалась на протяжении первых 3 месяцев, с 3-го по 11-й, а также с 11-го по 12-й месяц наблюдения [13]. При учете различий по другим факторам риска отмена клопидогрела у больных в ближайший год после ОКС была сопряжена с увеличением опасности неблагоприятных исходов в 2,62 раза по сравнению с пациентами, продолжающими получать клопидогрел.

Таким образом, результаты клинических испытаний и анализ исходов в широкой врачебной практике указывают на целесообразность достаточно длительного использования сочетания АСК с клопидогрелом и опасность преждевременной отмены последнего. Это особенно очевидно у больных с ОКСбпСТ. Соответственно, в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества содержится специальное указание на необходимость продолжения использования сочетания АСК и блокатора рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов на протяжении 12 месяцев после ОКСбпСТ, если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечений (*класс I, степень доказанности A*). Кроме того, подчеркивается, что преждевременное прекращение подобного лечения не одобряется, если для этого нет клинических показаний (*класс I, степень доказанности C*) [33].

Вместе с тем, как показывают эпидемиологические исследования и регистры, состояние дел на практике может быть очень далеко от подходов, предписанных современными рекомендациями и обеспечивающих наибольший успех лечения ОКС. Так, согласно базам данных больных, пролеченных в стационарах Англии и Уэльса по поводу ИМ, в первые 3 месяца клопидогрел продолжали выписывать в 68,6% случаев после ИМбпСТ и в 62,8% случаев при ИМнпСТ, а через 1 год доля получавших рецепты на клопидогрел уменьшалась до 54% вне зависимости от формы ОКС [13]. Предикторами преждевре-

менного прекращения оформления рецептов на клопидогрел являлись возраст больного старше 80 лет и возникновение кровотечений. По данным Российского регистра РЕКОРД, ситуация выглядит еще более удручающей: среди 340 больных с ОКС, наблюдавшихся на протяжении 6 месяцев, АСК в стационаре использовалась в 96% случаев, через 6 месяцев частота ее приема уменьшилась до 71%, а частота применения клопидогрела составляла всего 25 и 18% соответственно [34].

**■ Лекарственные формы, объединяющие в своем составе несколько действующих компонентов и способные упростить подход к длительному лечению за счет уменьшения числа принимаемых препаратов, пока еще очень редки [39]. Одной из них является сочетание АСК в дозе 75 мг и клопидогрела в дозе 75 мг (препарат Коплавикс фирмы «Санофи-Авентис»).**

*Возможности увеличения приверженности к лечению.* Для увеличения приверженности к лечению необходим комплекс мер, среди которых надлежащая информированность врачей (тех, кто назначает, выписывает и отменяет лекарственные средства), а также максимальное упрощение подходов к повседневному использованию медикаментозного лечения для тех, кто принимает препараты [35, 36]. О важности первой составляющей свидетельствуют, в частности, результаты регистра REGINA [37]. Опрос врачей в рамках этого исследования показал, что даже в ситуации, когда длительное применение двойной антитромбоцитарной терапии пропагандируется наиболее широко, т. е. после стентирования коронарных артерий, кардиологи осведомлены о надлежащей длительности такого лечения далеко не всегда: при установке голометаллических стентов — только в 54% случаев, при имплантации стентов, выделяющих лекарства, — в 88% случаев. У врачей других специальностей дело обстояло намного хуже и соответствующие показатели составили менее 20 и 50%. Причем в 17% случаев кардиологи были готовы отменить двойную антитромбоцитарную терапию в ситуациях, когда это представляется неоправданным.

Как показали результаты наблюдения за больными, которые на протяжении 1 года после коронарного стентирования получали сочетание АСК и клопидогрела, среди возникших за этот срок кровотечений преобладали так называемые «надоедливые», «нарушающие покой» (nuisance) — легко возникающие синяки, кровотечения из мелких царапин, незначительные капиллярные кровотечения (в совокупности встречались примерно в 30% случаев) [14, 15]. Очевидно, существенного клинического значения эти события сами по себе не имели, однако стали причиной преждевременного прекращения двойной антитромбоцитарной терапии примерно в 10% случаев. Таким образом, вместо немедленной отмены антитромботических препаратов при возникновении любого геморрагического осложнения необходимо сначала тщательно соотнести характер и возможные послед-

ствия кровотечения с опасностью уменьшения защиты от тромботических осложнений у конкретного больного. Опыт показывает, что здесь приходится преодолевать и психологически понятное стремление поскорее избавиться от имеющегося уже сейчас побочного проявления вне зависимости от гипотетической угрозы более серьезных тромботических осложнений, которых еще нет, но которые могут возникнуть в дальнейшем (а могут и не возникнуть).

Известно, что приверженность к лечению возрастает при применении комбинированных лекарственных средств с фиксированными дозами действующего вещества. Так, согласно результатам метаанализа 9 исследований, включавших в совокупности 20 302 больных, относительный риск низкой приверженности к лечению при таком подходе достоверно уменьшается на 26% [38]. Наибольший опыт здесь накоплен при длительном лечении артериальной гипертензии. Среди антитромботических средств лекарственные формы, объединяющие в своем составе несколько действующих компонентов и способные упростить подход к длительному лечению за счет уменьшения числа принимаемых препаратов, пока еще очень редки [39]. Одной из них является сочетание АСК в дозе 75 мг и клопидогрела в дозе 75 мг (препарат Коплавикс фирмы «Санофи-Авентис»). Помимо большего удобства, этот препарат содержит оригинальный клопидогрел, изученный в составе двойной антитромбоцитарной терапии при различных подходах к лечению ОКС в рамках крупных клинических исследований, ставших основой для современных клинических рекомендаций (CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двойная антитромбоцитарная терапия — необходимый компонент лечения больных с ОКС. При этом доказательная база сочетания АСК и клопидогрела охватывает полный спектр клинических проявлений заболевания и подходов к ведению больных, включая консервативное (неинвазивное) лечение заболевания. Сведения об эффективности и безопасности подобного сочетания лекарственных средств получены как в результате специально спланированных крупных клинических испытаний, так и из повседневной врачебной практики. Польза от лечения максимальна, если клопидогрел добавляют к АСК как можно раньше, в самом начале медикаментозного лечения. Кроме того, есть основания для достаточно длительного использования двойной антитромбоцитарной терапии и свидетельства реактивации заболевания в случае преждевременного прекращения использования клопидогрела с переходом на монотерапию АСК. При этом важнейшую роль играет обеспечение надлежащей приверженности к лечению, а этому могут способствовать как углубление понимания врачебным сообществом важности подобного подхода, так и упрощение длительного медикаментозного лечения за счет уменьшения числа одновременно назначаемых таблетированных препаратов.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.