

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАСШИРЯЕТ ГРАНИЦЫ

Информация, использованная при подготовке данного материала, была представлена на симпозиуме «Острый коронарный синдром: теория и практика» в рамках Российского национального конгресса кардиологов 2009 в следующих докладах:

1. «Приверженность лечению во вторичной профилактике коронарных катастроф» — Якусевич В.В., профессор кафедры клинической фармакологии Ярославской Государственной медицинской академии;
2. «Российский Регистр ОКС: как мы лечим острую коронарную недостаточность?» — Довгалевский П.Я., д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Саратовского государственного медицинского университета, вице-президент ВНОК;
3. «Возможности госпитального регистра ОКС» — Дупляков Д.В., д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера.

На отечественном фармацевтическом рынке появился новый европейский клопидогрел — Эгитромб (Эгис). Высокая эффективность препарата в сочетании с доступной ценой позволяет обеспечить полный рекомендованный 12-месячный курс лечения у больных после перенесенного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии.

Основная причина смертности

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидности практически во всех развитых странах. В России, по данным Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), за последние 15 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выросла в полтора раза и на данный момент значительно превышает среднеевропейские показатели. Это главная причина сокращения численности российского населения, причем данная группа заболеваний все более молодеет. Наибольшее количество летальных исходов приходится на долю инфаркта миокарда (ИМ) и в целом ишемической болезни сердца (ИБС). В этой связи основной стратегией терапии являются снижение развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска и вторичная профилактика кардиоваскулярных катастроф.

В последние годы такие формы ИБС, как острый ИМ и нестабильная стенокардия, объединяют понятием «острый коронарный синдром» (ОКС). Таким образом, ОКС — это любое сочетание клинических признаков или симптомов, которые дают основание подозревать острый ИМ или нестабильную стенокардию. В основе развития ОКС лежит единый патофизиологический процесс — тромбоз различной степени выраженности над

областью разрыва атеросклеротической бляшки или повреждения (эрозии) эндотелия коронарной артерии. Если тромб полностью перекрывает просвет сосуда, формируется ИМ с подъемом сегмента ST. При неполной окклюзии развиваются инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или нестабильная стенокардия. На сегодняшний день ОКС — одна из наиболее частых причин госпитализации больных.

За прошедшее десятилетие отмечается быстрое совершенствование методов лечения ОКС. Практика применения тромболитика становится повсеместной. Внедряются современные технологии коронарной ангиопластики и шунтирования. Однако, не менее важным является использование современных препаратов, способствующих эффективному и своевременному предотвращению осложнений у пациентов высокого риска.

Возможности улучшения терапии

Огромным достижением современной кардиологической науки явилось создание лекарственных препаратов, способных влиять на исходы сердечно-сосудистых заболеваний и продлевать жизнь больных. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2007 г., в настоящее время существует несколько независимых фармакотерапевтических подходов к предупреждению смерти у больных высокого риска (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антитромбоцитарные препараты).

Крупный мета-анализ, включавший 195 рандомизированных исследований, показал, что применение лишь одной лекарственной группы — антитром-

боцитарных препаратов – на 25% снижает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и на 17% риск общей смертности по сравнению с контролем ($p < 0,0001$) [1]. Представленные на сегодняшний день антитромбоцитарные препараты очень различаются по механизму действия, но все являются антагонистами агрегации и активации тромбоцитов. Одним из представителей этой группы лекарственных средств является клопидогрел. Сегодня клопидогрел включен в официально представленный международный список рекомендаций по комплектации необходимого набора лекарственных средств как для стационаров, так и для автомобилей скорой помощи.

Клопидогрел относится к группе препаратов – производных тиенопиридина. Он селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцита и активацию гликопротеинового рецепторного комплекса IIb/IIIa под действием АДФ, тормозя таким образом агрегацию тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Клопидогрел необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцита. Соответственно, тромбоциты, подвергшиеся воздействию клопидогрела, остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего срока их жизни.

Доказательная база

Эффективность применения клопидогрела при ОКС была изучена в ряде международных клинических исследований (CLARITY, COMMIT, CAPRIE), включавших почти 70 тыс. больных с ИМ. В частности, было показано, что клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) улучшает перфузию тканей и предупреждает нарушение коронарного кровотока у пациентов, перенесших ИМ, а также снижает частоту возникновения ранней постинфарктной стенокардии.

Так, в исследование COMMIT [2] были включены 45 852 пациента, госпитализированных с предварительным диагнозом ИМ (у 93% больных отмечали подъем сегмента ST или полную блокаду левой нож-

ки пучка Гиса, у остальных – депрессию сегмента ST). В течение первых 24 часов после начала заболевания пациентам назначали терапию клопидогрелом в дозе 75 мг/сут. или плацебо. Кроме того, все участники исследования принимали АСК в дозе 162 мг/сут. Терапию продолжали до выписки из стационара (или не более 4 недель). В группе клопидогрела наблюдали достоверное снижение общей смертности по сравнению с контрольной группой (7,5 и 8,1%, соответственно, $p = 0,03$). Эффект от назначения клопидогрела наблюдали независимо от проведения тромболитической терапии и других лечебных мероприятий, а также у пациентов с различными особенностями заболевания. На фоне комбинированной антитромботической терапии не отмечено повышения риска кровотечений как в целом по выборке, так и в группах больных повышенного риска.

В исследование CLARITY [3] был включен 3 491 пациент (возраст 18–75 лет). Они были доставлены в стационар в первые 12 ч после дебюта ИМ с подъемом сегмента ST. Участникам исследования случайным образом назначали терапию клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут.) или плацебо. Все пациенты получали АСК, тромболитическую терапию и в случае необходимости гепарин. Кроме того, участникам исследования выполняли коронарную ангиографию. К 30-му дню лечения клопидогрел снижал на 20% относительный риск развития конечной точки (смерть, рецидив ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия, требующая срочной реваскуляризации) по сравнению с плацебо ($p < 0,03$). Частота больших геморрагических осложнений и внутричерепных кровоизлияний в обеих группах оказалась сопоставимой.

Исследования наглядно продемонстрировали эффект сочетанной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС, включая ИМ. На каждую тысячу больных, получавших АСК, удается предотвратить около 40 смертельных исходов. Присоединение к лечению клопидогрела позволяет предотвратить еще 5 смертельных исходов на каждую тысячу больных, получавших препарат. Этот эффект клопидогрела вполне объясним его

Таблица 1. Количество больных ОКС, которые продолжают терапию, назначенную в стационаре и направленную на вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний

Препарат	Количество больных, n				
	В стационаре	До 3 мес	3–6 мес	6–9 мес	6–12 мес
Бета-блокаторы	138	101	101	95	95
Статины	138	123	106	67	52
Ингибиторы АПФ	138	138	118	118	102
АСК	138	129	120	120	120
Клопидогрел	138	52	40	29	22

Таблица 2. Причины прекращения лечения клопидогрелом

Причины прекращения лечения	Частота, %
Побочные эффекты препарата	11
Нежелание принимать препарат при удовлетворительном самочувствии	14
Высокая стоимость препарата	46
Советы врачей	12
Советы родных и близких	8
Другие причины	9

основным фармакологическим действием — уменьшением агрегации тромбоцитов.

В исследовании CAPRIE [4] оценивали эффективность терапии клопидогрелом по сравнению с АСК у больных с риском ишемических осложнений. В нем принимали участие 19 185 больных после ишемического инсульта, ИМ и с подтвержденным заболеванием периферических артерий. Клопидогрел назначали в дозе 75 мг/сут., АСК — 325 мг/сут. Длительность лечения составила в среднем 1,6 года. В результате лечения клопидогрелом суммарный риск развития ишемического инсульта, ИМ или смерти от сосудистых причин снизился на 8,7% по сравнению с результатами лечения АСК ($p=0,043$).

Проблема выбора препарата практикующим врачом

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества и ВНОК курс лечения клопидогрелом должен составлять 12 месяцев. Между тем, практика показывает, что лечение больных ОКС в стационаре в России и Европе значительно отличается.

В России клопидогрелом лечатся только 38% больных ОКС, госпитализированных в стационары. Спустя 6 месяцев клопидогрел продолжают принимать 21% больных, а к 12 месяцам — только 16% (табл.1).

Одной из основных причин подобной ситуации является высокая стоимость препарата (табл.2). Единственный выход в адекватном соблюдении рекомендаций по комбинированной антиагрегантной терапии специалисты видят в появлении недорогих, но качественных дженериков клопидогрела. Недавно венгерская фармацевтическая компания «ЭГИС» вывела на российский фармацевтический рынок новый европейский клопидогрел — Эгитромб.

Эгитромб — специфический и активный ингибитор агрегации тромбоцитов. Препарат необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней).

Эгитромб является полностью биоэквивалентным оригинальному препарату, что подтверждается результатами исследования, проведенного в Канаде независимой исследовательской организацией. При одинаковом с оригинальным препаратом показании — ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, а также одинаковых противопоказаниях и сроке годности, Эгитромб имеет существенное преимущество — он гораздо доступнее, а значит, теперь и российские пациенты смогут доводить рекомендованный курс лечения до конца. Сочетание высокой эффективности и доступной цены создает перспективы для широкого применения этого препарата в российской клинической практике.

*Ирина Андреева
stepi@inbox.ru*

Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br. Med. J. 2002;324:71-86
2. COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21
3. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N.England J.Med. 2005;352:1179-1189
4. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of vascular events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339