КЛОПИДОГРЕЛ ПРИ ПЛАНОВОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Теплова Н. В.

В статье рассматриваются практические вопросы плановой реваскуляризации миокарда, включая особенности выбора процедуры и категории пациентов, которым это вмешательство наиболее показано. Акцент делается на антитромбоцитарной терапии, времени её проведения относительно процедуры вмешательства и рекомендуемых препаратах. Данные приводятся с позиции доказательной медицины на основании недавних Европейских рекомендаций.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 97–100
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-97-100

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, аспирин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, клапитакс, стабильная ишемическая болезнь сердца, стенокардия.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Теплова Н. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): teplova.nv@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, АДФ — аденозиндифосфат.

Рукопись получена 01.02.2016
Рецензия получена 03.02.2016
Принята к публикации 10.02.2016

CLOPIDOGREL FOR SELECTIVE MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Teplova N. V.

The article focuses on the practical issues of selective revascularization of myocardium, including the specifics of procedure and patients characteristics, whom this intervention is at most indicated. The emphasis is done on antiplatelet therapy, its timing related to the procedure itself, and on the recommended drugs. The data is provided from the point of evidence based medicine — recent European Guidelines.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 97–100
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-97-100

Key words: percutaneous coronary intervention, aspirin, acetylsalicylic acid, clopidogrel, clapitax, stable coronary heart disease, angina.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Сегодня ни для кого не секрет, что мир захлестнула пандемия атеросклероза и связанных с ним ишемических синдромов. Стенозирование артерий головного мозга, сердца, кишечника, почек, нижних конечностей ведёт к нарушению функции этих органов, а в ситуациях обострения — к острой ишемии, некрозу и тяжёлой инвалидности больного или смерти. Борьба с ишемией идёт по множеству направлений и, хотя до полной победы далеко, очень многое уже сделано. Сегодня существует достаточно эффективных методов возврата нормальной перфузии ишемизированных органов путём восстановления ширины просвета собственного сосуда (ангиопластика и стентирование) или создания обходного пути (шунтирование).

Для кардиологов особый интерес представляет ишемический синдром миокарда, вызванный стенозом коронарных артерий. Это состояние в своей хронической форме ведёт к снижению качества жизни больных, уменьшению их физических возможностей и, кроме того, к склерозированию миокарда, ишемической кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), показанием для реваскуляризации при стабильной ИБС является сохранение симптомов ишемии миокарда, несмотря на медикаментозное лечение и улучшение прогноза. Второй пункт особенно важен, поскольку именно в улучшении прогноза (как сердечно-сосудистого, так и жизненного) состоит цель восстановления коронарного кровотока. В рекомендациях подчёркивается [1], что методы реваскуляризации и медикаментозной терапии должны рассматриваться как комплементарные, нежели альтернативные. Другими словами, восстановление кровотока необходимо, если к этому нет противопоказаний.

Само по себе проявление ИБС, в первую очередь, — стенокардия. Она связана со снижением качества жизни, уменьшением возможностей физической активности, депрессией, частыми визитами к врачу и госпитализациями. Полезность реваскуляризации в краткосрочном и долгосрочном прогнозе была оценена в ряде крупных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов [2, 3].

ESC рекомендует проводить реваскуляризацию в следующих случаях:

— для улучшения прогноза: стеноз ствола левой коронарной артерии >50%,

— проксимальный стеноз ПМЖВ >50%,

— двух- или трёх-сосудистое поражение со стенозом >50% и нарушением функции левого желудочка (фракция выброса <40%),

— широкая область ишемии (>10% левого желудочка),

— единственная открытая коронарная артерия со стенозом >50%.

Для улучшения симптоматики ИБС рекомендуется реваскуляризация при любом стенозе >50%, если есть стенокардия или её эквиваленты, не отвечающие на медикаментозную терапию.

Восстановление кровотока возможно методами чрескожного вмешательства (ангиопластики и стентирования, ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ). В первом случае под местной анестезией в рентген-хирургической операционной производится пункция бедренной или лучевой артерии, через которую в аорту заводятся инструменты. Визуализация артерий производится за счёт рентгеноконтрастного вещества. Во втором случае под общей анестезией производится открытие грудной клетки, вскрытие сумки перикарда и, на фоне искусственного кровообращения или без такового, ниже места стеноза коронарной артерии подшиваются шунты — аутовенозные или аутоартериальные, — от аорты, от маммарной или подключичной артерии.

Европейские рекомендации предоставляют сравнение стратегий реваскуляризации — ЧКВ и КШ — согласно доказательной базе. В качестве критериев выбора используется степень поражения коронарного русла, включая оценку по шкале SYNTAX. При одно- или двух-сосудистом поражении без проксимального стеноза ПМЖВ предпочтительно ЧКВ (класс рекомендации I C) перед КШ (рекомендация IIb C). Чрескожное вмешательство также предпочтительно или имеет одинаковый класс рекомендации при одно- и двухсосудистом поражении с наличием проксимального стеноза ПМЖВ, а также при поражении ствола левой коронарной артерии с индексом SYNTAX ≤22. В остальных случаях (трёх-сосудистое поражение и/или индекс SYNTAX выше 23) КШ более предпочтительно.

Среди сложностей проведения ЧКВ — заболевание почек, которое может быть усугублено введением контрастного вещества. Однако выбор менее нефротоксичного средства и адекватная подготовка пациента в значительной мере снижают этот риск.

К данным рандомизированных исследований важно добавить фактор, который сложно учесть в клинических протоколах — это пожелание самого больного. ЧКВ — малоинвазивная процедура, не требующая наркоза и длительной реабилитации, мало влияющая на сопутствующую патологию больного. КШ — сложная операция, зачастую при искусственном кровообращении, которое может усугубить цереброваскулярную болезнь, а также связанная с открытием грудной клетки, наложением проволочных швов на грудину. При приблизительно равном объективном выборе пациент может предпочесть плановую малоинвазивную процедуру просто ввиду меньшего дискомфорта, её сопровождающего.

Врачу, работающему с больными стабильной ишемической болезнью сердца, следует обращать внимание на показания к реваскуляризации и при принятии решения о плановом вмешательстве начать соответствующую антитромбоцитарную терапию.

Согласно рекомендациям ESC, перед, во время и после реваскуляризации пациенты со стабильной ИБС должны получать соответствующие фармпрепараты, доказавшие свои преимущества и положительное влияние на прогноз и клинические проявления заболевания. Обязательна антитромбоцитарная терапия двумя средствами — ацетилсалициловой кислотой и антагонистом рецепторов АДФ.

Двойная антитромбоцитарная терапия включает в себя 1) нагрузочную первую дозу ацетилсалициловой кислоты 150-300 мг перорально (или 80-150 мг внутривенно), затем ежедневно 75-100 мг перорально, плюс 2) клопидогрел перорально в первой нагрузочной дозе 300-600 мг, затем 75 мг ежедневно. Более детально рекомендации выглядят следующим образом.

В качестве подготовки к ЧКВ рекомендуется (уровень доказательности I A) применить нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела, как только станет известна коронарная анатомия и принято решение о проведении ЧКВ, желательно хотя бы за 2 часа до начала.

Во время ЧКВ рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты, причём если пациент не принимает её уже, рекомендуется (уровень I A) нагрузочная доза 150-300 мг (80-150 мг внутривенно). Одновременно процедура должна проходить и на фоне приёма клопидогрела (75 мг в день).

После стентирования пациенты обязаны принимать двойную антитромбоцитарную терапию для предотвращения тромбоза стента. Она рекомендуется (уровень I A) в течение хотя бы 1 месяца после установки голометаллических стентов, 6 месяцев — стентов с лекарственным покрытием (уровень I B). При высоком риске кровотечения и установленных стентах с покрытием возможно рассмотрение сокращения срока, однако это нежелательно (уровень IIb A). Также, согласно рекомендациям ESC, для пациентов с более высоким риском тромбоза было предложено использование повышенной поддерживающей дозы 150 мг клопидогрела (например, при диабете, после повторного ИМ, раннего или позднего тромбоза стента, для сложных стенозов, при ситуациях высокого риска развития окклюзии) [1]. После прекращения двойной терапии рекомендуется пожизненная монотерапия ацетилсалициловой кислотой. Однако не всегда возможно применять её ввиду побочных эффектов. Поэтому в качестве монотерапии пациентам может назначаться клопидогрел.

Клопидогрел — пролекарство, проходящее метаболическое превращение двухступенчатой реакцией, включающей систему цитохрома P450 (CYP2C19). Активные метаболиты необратимо блокируют рецепторы тромбоцитов $P2Y_{12}$, участвующие в пара- и аутокринном регулировании активации и агрегации тромбоцитов [4]. Среди средств, добавляемых к ацетилсалициловой кислоте в качестве двойной антитромбоцитарной терапии, клопидогрел имеет наибольший опыт применения и широкую доказательную базу. Среди исследований, доказавших его безопасность и эффективность, MATCH (107872 пациента), CHARISMA (15603 пациента), а также PACT, которое проводилось на здоровых добровольцах и показало отсутствие синдрома рикошета при внезапной отмене препарата. Особенности дозирования клопидогрела ввиду популяционной изменчивости системы цитохрома, привели к концепции двойной нагрузочной дозы (600 мг вместо исходно применявшихся 300 мг) в случае отсутствия приёма препарата на момент возникшей необходимости начала терапии.

В России в 2016г появился новый клопидогрел под торговым названием Клапитакс компании ЕСКО ФАРМА с уникальными формами выпуска (комбинация 300 мг + 75 мг в одной упаковке, а также в дозировке 150 мг). Клапитакс производится по стандартам GMP и биоэквивалентен оригинальному клопидогрелу. Среди аналогичных средств (“дженериков”) у Клапитакса наиболее близкий состав лекарственной формы к оригинальному препарату, и он имеет такой же срок хранения — 3 года.

Показанием к применению Клапитакса является предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов при инфаркте миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическом инсульте (с давностью от 7 дней до 6 месяцев), диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий, остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) или с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой), фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) при наличии как минимум одного фактора риска развития сосудистых осложнений, противопоказаний к приему антикоагулянтов и низком риске развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Клапитакс выпускается в таблетках по 75 мг, 150 мг и 300 мг. При планируемом ЧКВ удобно применение формы “Клапитакс набор”, в которой есть одна таб-

летка 300 мг для нагрузочной дозы и 28 таблеток 75 мг. Кроме того, важно, что большая упаковка препарата Клапитакс 75 мг 56 таблеток (на 2 месяца терапии), экономически более выгодна для пациентов, длительно принимающих клопидогрел. Эти характеристики Клапитакса (высокое качество, оптимальная цена, разные дозы, удобные формы выпуска позволяют предпочитать его перед другими препаратами клопидогрела.

Известно, что изначальная поддерживающая доза клопидогрела 75 мг в день была избрана ввиду её биологически сходного эффекта с уже применявшимся тиклопидином (500 мг в день). Более высокая доза не применялась из-за считавшегося нецелесообразным рост риска кровотечений. Однако позже, ввиду интериндивидуальной вариабельности, возник вопрос о двукратном повышении ежедневной дозы. В мета-анализе, посвящённом этому вопросу исследований, Hao PP, et al. использовали данные почти 24 тысяч пациентов в 12 исследованиях. Длительность приема 150 мг клопидогрела в разных исследованиях составила от 7 дней до 6 месяцев. Пациенты проходили плановое ЧКВ. Анализ показал, что в целом двукратная ежедневная доза приводила к уменьшению числа конечных точек и нежелательных явлений (включая инфаркт миокарда, необходимость повторной реваскуляризации, тромбоз стента и др.), повышая число “малых”, т.е. клинически не выраженных, кровотечений [5]. Таким образом, наиболее целесообразно назначение двойной дозы пациентам, у которых может быть снижена реакция тромбоцитов на терапию. В частности, это пациенты с высоким индексом массы тела [6], а также имеющие генетическую особенность метаболизирования клопидогрела [7]. Интересными представляются данные рандомизированного исследования ARMIDA-150 мг в котором показан дозозависимый эффект клопидогрела (сравнивали дозы 75 мг и 150 мг) на поток-зависимую вазодилатацию (обусловлена освобождением эндотелиальными клетками оксида азота), эндотелий-независимую вазодилатацию и на уровень высокочувствительного С-реактивного белка [8]. Данное исследование показало, что применение клопидогрела в поддерживающей дозе 150 мг в день ассоциируется не только с более выраженным ингибированием активности тромбоцитов, а также значительным улучшением функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом, чем применение стандартной дозы 75 мг. Клапитакс — на сегодняшний день единственный клопидогрел, который выпускается в дозе 150 мг, что более удобно для пациентов, с высоким риском тромбоза, принимающим клопидогрел в повышенной дозе.

Существуют и другие препараты — блокаторы рецепторов АДФ. Их применение возможно при непереносимости клопидогрела или в связи с его генетической неэффективностью. Однако, на сегодняшний день их доказательная база недостаточна для того, чтобы указывать в качестве альтернативы клопидогрелу в рекомендациях по реваскуляризации.

Литература

1. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (Russian translation). Russ J Cardiol 2015, 2 (118): 5-81. Russian (Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал 2015, 2 (118): 5-81).
2. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2011; 58(8): 849-60.
3. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J 2011; 32(8): 1012-24.
4. Gordeev IG, Taratukhin EO, Shaydyuk OYu. Clinical Physiology and Pharmacology of Clotting. Moscow, Silicea-Poligraf, 2013, 128p. Russian (Гордеев ИГ, Таратухин ЕО, Шайдюк О.Ю. Клиническая физиология и фармакология гемостаза. М.: Силицея-Полиграф. 2013, 128с).
5. Hao PP, Zhang MX, Li RJ, et al. Clopidogrel 150 vs. 75 mg per day in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. J Throm Haemost 2011 Apr; 9: 627-37.
6. Bonello-Palot N, Armero S, Paganelli F, et al. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2009; 104: 1511-5.
7. Ned RM. Genetic Testing for CYP450 Polymorphisms to Predict Response to Clopidogrel: current evidence and test availability. Application: Pharmacogenomics. PLOS Currents Evidence on Genomic Tests. 2010 Sep 20. Ed.1. doi: 10.1371/currents.RRN1180.
8. Patti G, Grieco D, et al. High Versus Standard Clopidogrel Maintenance Dose After Percutaneous Coronary Intervention and Effects on Platelet Inhibition, Endothelian Function, and Inflammation. Results of the ARMIDA-150 mg (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Study. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 771-8.