Клопидогрел или тикагрелор, полгода или год, снизить дозу антикоагулянта или оставить стандартную. Правила многокомпонентной антитромботической терапии

Герман Кнорринг, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, к. м. н.

Журнал «Практикующий кардиолог»

Двойная антиагрегантная терапия

Основной представитель класса антиагрегантов – ацетилсалициловая кислота (АСК). Она необратимо блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы и образования тромбоксана А2. Полное подавление продукции тромбоксана наступает, если постоянно принимать больше 75 мг АСК в сутки.

Препарат назначают всем пациентам с ИБС, не ограничивая длительность приема; стандартная доза составляет от 75 до 150 мг/сут. [1]. Препаратом второй линии, который назначают при непереносимости АСК или в качестве альтернативы пациентам с распространенным атеросклеротическим поражением, служит клопидогрел [2, 3].

К сведению

Доказательной базой для применения клопидогрела у пациентов со стабильной ИБС послужило исследование CAPRIE. По результатам этой работы, включившей пациентов высокого ишемического риска – недавно перенесших ИМ, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой, – клопидогрел в дозировке 75 мг оказался эффективнее и безопаснее при профилактике сосудистых осложнений, чем АСК в дозе 325 мг [4]. Анализ подгрупп показал преимущества клопидогрела только у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий, поэтому рутинно препарат вместо АСК назначать не следует.

Второй антиагрегант – ингибитор P_2Y_{12}-рецепторов тромбоцитов – к АСК добавляют после острого коронарного синдрома (ОКС) или планового эндоваскулярного лечения.

К необратимым ингибиторам P_2Y_{12}-рецепторов относят тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), а к обратимым – тикагрелор и кангрелор. Клопидогрел, тиклопидин и прасугрел относят к пролекарствам, у них сложный метаболизм. У клопидогрела более вариабельны и, стало быть, мало предсказуемы абсорбция, уровень трансформации, зависимость от состояния изоферментов системы цитохрома 450 (CYP2C19 и CYP3A4) – это значит, что у препарата существует риск межлекарственных взаимодействий, например с пантопразолом и другими ИПП, фенитоином, толбутамидом и др. [5].

Прасугрел характеризуется более быстрым в сравнении с клопидогрелом началом терапевтического действия, меньшей зависимостью от факторов всасывания и трансформации (системы цитохромов) [5]. В исследовании TRITON–TIMI 38 у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, терапия прасугрелом в сравнении с клопидогрелом ассоциировалась с меньшей частотой сердечно-сосудистых событий, но с бОльшим риском возникновения больших кровотечений, включая фатальные [6].

Нагрузочная доза прасугрела составляет 60 мг, поддерживающая – 10 мг. Прасугрел противопоказан пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, не рекомендован людям в возрасте 75+ (за исключением пациентов с сахарным диабетом и повторным ИМ), а также тем, кто весит меньше 60 кг [5]. Не следует

назначать препарат, если у пациента есть показания к экстренному аортокоронарном шунтировании (АКШ).

Тикагрелор – производное пиримидина (триазолпиримидин), прямой избирательный обратимый ингибитор P_2Y_{12}-рецепторов тромбоцитов. Он представляет собой активное вещество и не нуждается в предварительном метаболизме и кофакторах [5]. Как и прасугрел, тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом. При этом восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее, чем после отмены клопидогрела. Наряду с влиянием на функцию тромбоцитов, тикагрелору свойственны и другие эффекты, которые связывают с его способностью стимулировать рецепторы к аденозину. К ним относят одышку, аритмии, повышение уровня креатинина и мочевой кислоты в крови.

Тикагрелор применяют в нагрузочной дозе 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжают прием по 90 мг два раза в сутки, длительность зависит от клинической ситуации. Противопоказания к применению тикагрелора смотрите в памятке.

Противопоказания к применению тикагрелора

- Активное кровотечение
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Совместное применение с мощными ингибиторами CYP3A4: например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром, атазанавиром
- Возраст до 18 лет
- Беременность, период грудного вскармливания
- Повышенная чувствительность к препарату

При плановом стентировании рутинно назначают клопидогрел в дозе 75 мг/сут. вне зависимости от типа установленного стента. При высоком риске кровотечения продолжительность приема можно сократить до трех месяцев, а в случае очень высокого риска кровотечения – до одного месяца.

В некоторых случаях при плановом стентировании, сопровождающимся высоким риском осложнений, в качестве второго антиагреганта можно рассмотреть прасугрел или тикагрелор, по крайней мере, на начальный период лечения. Притом конкретный срок эксперты не оговаривают, по всей видимости, он составляет один месяц, поскольку именно в этот период наиболее высок риск тромбоза стента. К таким случаям относят:

- неоптимальное позиционирование стента;
- другие осложнения ЧКВ, повышающие риск тромбоза стента;
- ЧКВ на стволе левой коронарной артерии;
- множественное стентирование коронарных артерий.

Что эффективнее и безопаснее после ЧКВ при стабильной стенокардии и высоком ишемическом риске – прасугрел, тикагрелор или их альтернатива – клопидогрел – пока неясно.

После ОКС, если нет противопоказаний, лучше назначить тикагрелор или прасугрел: их антитромботическое действие более выражено, чем у клопидогрела. Рутинно такое

лечение назначают на год. Клопидогрел же следует выбрать в той ситуации, если у пациента есть показания к тройной антитромботической терапии – при сопутствующем приеме антикоагулянтов.

В некоторых случаях продолжительность ДААТ после ОКС можно ограничить. Чтобы определить оптимальную длительность ДААТ, используйте шкалу PRECISE-DAPT, позволяющую понять, у кого из пациентов в течение года после ОКС будет повышен риск развития кровотечения. Им можно принимать ДААТ 3–6 месяцев. Геморрагические риски по шкале PRECISE-DAPT оценивают по номограмме. Для каждого из пяти клинических показателей проводят вертикальную линию до оси «риск кровотечений», чтобы определить количество баллов, соответствующее каждому клиническому показателю. Если пациент набрал 25 баллов и больше, рекомендована короткая (в течение 3–6 месяцев) ДААТ, если меньше 25 – стандартная ДААТ в течение одного года. Есть интерактивные калькуляторы подсчета баллов шкалы PRECISE-DAPT.

Рисунок. Шкалы PRECISE-DAPT и DAPT

Параметры	Шкала PRECISE-DAPT	Шкала DAPT
Время применения шкалы	При проведении коронарного стентирования	После 12 мес. приема неосложненной ДАТТ
Оцениваемые стратегии различной длительности ДАТТ	Короткая ДАТТ (3–6 мес.) в сравнении со стандартной/длительной ДАТТ (12–24 мес.)	Стандартная ДАТТ (12 мес.) в сравнении с длительной ДАТТ (30 мес.)
Подсчет количества баллов	Гемоглобин ≥12 11,5 11 10,5 ≤10 г/дл Лейкоциты ≤5 8 10 12 14 16 18 ≥20 x 10^9/л Возраст ≤50 60 70 80 ≥90 Клиренс креатинина ≥100 80 60 40 20 0 Кровотечение в анамнезе Нет_____Да Баллы 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	Возраст -2 балла ≥75 лет -1 балл От 65 до 75 лет 0 баллов <65 лет +1 балл Курение +1 балл Сахарный диабет или ИМ при поступлении +1 балл Предыдущие ЧКВ или перенесенный ИМ в анамнезе +1 балл Стент с лекарственным покрытием паклитаксел +1 балл Стент диаметром <3 мм +1 балл Наличие ССН или снижение ФВ ЛЖ <30% +2 балла Стентирование венозных шунтов +2 балла
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	От -2 до 10 баллов
Границы значений, позволяющие принять решение	≥25 баллов — рекомендована короткая ДАТТ <25 баллов — рекомендована стандартная/длительная ДАТТ	При сумме ≥2 баллов рекомендована длительная ДАТТ При сумме <2 баллов рекомендована стандартная ДАТТ
Онлайн-калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

Однако в некоторых случаях продолжительность ДААТ после ОКС, напротив, можно увеличить; это касается пациентов с высоким ишемическим риском. Эксперты рекомендуют продлить ДААТ АСК + тикагрелор в дозе 60 мг 2 р/сут. на срок до трех лет после события, если за год лечения не было серьезного кровотечения и нет высокого геморрагического риска. Аналогичную оговорку эксперты делают и относительно других ингибиторов P_2Y_{12}-рецепторов тромбоцитов. Для клопидогрела и прасугрела длительность не указана; в случае клопидогрела звучит фраза «на более длительный срок», в случае прасугрела – «на срок более года», при этом дозу следует снизить до 5 мг, если пациент старше 75 лет или весит меньше 60 кг [1].

У пациентов со стабильной ИБС без высокого риска кровотечения есть варианты усиления антитромботической терапии. Критерии высокого риска кровотечения смотрите в памятке.

Критерии высокого риска кровотечения

- Внутричерепное кровоизлияние или другая внутричерепная патология в анамнезе (кроме ишемического инсульта давностью более одного месяца)
- Недавнее кровотечение из ЖКТ или анемия вследствие потери крови из ЖКТ
- Другая патология ЖКТ, ассоциирующаяся с повышенным риском кровотечения
- Печеночная недостаточность
- Геморрагический диатез
- Старческий возраст
- Синдром старческой астении
- Хроническая болезнь почек, требующая диализа, или СКФ <15 мл/мин/1,73м^2

Усиление антитромботической терапии показано пациентам с высоким (IIa) и средним (IIb) ишемическим риском (памятка). Для этого в добавление к АСК используют либо один из блокаторов P_2Y_{12}-рецепторов тромбоцитов, либо ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут. При этом соотношение пользы и риска такого лечения необходимо регулярно пересматривать.

Памятка

Высокий ишемический риск – многососудистое поражение коронарных артерий (стенозы > 50%) + как минимум один из следующих критериев:

- Сахарный диабет, требующий приема медикаментов
- Инфаркт миокарда в анамнезе
- Атеросклеротическое поражение периферических артерий
- Хроническая болезнь почек с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м^2

Средний ишемический риск – как минимум один из критериев:

- Многососудистое поражение коронарных артерий
- Сахарный диабет, требующий лечения
- Инфаркт миокарда в анамнезе
- Атеросклеротическое поражение периферических артерий
- Хроническая сердечная недостаточность
- Хроническая болезнь почек с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м^2

Основанием для применения «сосудистой» дозы ривароксабана послужило проспективное двойное слепое исследование COMPASS. В нем оценивали эффективность и безопасность лечения ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки, 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или монотерапии АСК для профилактики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС, или заболеванием периферических артерий (ЗПА). Исследование завершили досрочно – примерно за 1 год до запланированной даты, поскольку установили, что частота развития комбинированной конечной точки (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острая ишемия конечности или смерть в связи с ИБС) в группе АСК + ривароксабан значительно ниже, чем в группе монотерапии АСК. Кроме того, частота летальных исходов в группе комбинированной терапии оказалось ниже, чем среди тех, кто получал только АСК.

Крупные кровотечения у пациентов в группе ривароксабана в комбинации с АСК были чаще, чем в группе монотерапии АСК (3,1 и 1,9%, соответственно), главным образом, из-за более высокой частоты кровотечений с локализацией в желудочно-кишечном тракте. При этом авторы не отметили статистически значимых различий по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или клинически проявляющихся кровотечений в жизненно важные органы [6].

Тройная антитромботическая терапия

10–15% пациентов с ФП переносят плановые эндоваскулярные вмешательства в связи с ИБС.

Тройная (трехкомпонентная) антитромботическая терапия (ТАТ) показана пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП), которые перенесли ОКС или плановые эндоваскулярные вмешательства. Пациентам с ФП, перенесшим ОКС с неосложненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), европейские эксперты рекомендуют раннее прекращение приема аспирина (≤1 недели). Далее нужно продолжить прием антикоагулянтов (предпочтительно ПОАК) с ингибитором P_2Y_{12}-рецепторов тромбоцитов (предпочтительно клопидогрелом) до 12 месяцев. Антиагрегантную терапию в сочетании с ПОАК дольше 12 месяцев принимать не рекомендуют.

Для пациентов с ФП, у которых ишемический риск превышает риск кровотечения, следует рассмотреть тройную терапию аспирином, клопидогрелом и ПОАК в течение недели после ОКС. При этом общую продолжительность терапии (≤1 месяц) определяют в соответствии с оценкой ишемических и геморрагических рисков.

После неосложненного планового ЧКВ аспирин также назначают на короткий срок (≤1 недели), далее продолжают лечение ПОАК и клопидогрелом до 6 месяцев. После ЧКВ, когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, тройную терапию пролонгируют на максимум на один месяц.

ПОАК в составе ТАТ назначают в стандартной или уменьшенной дозах: например, ривароксабан по 15 мг/сут. при нормальной функции почек и 10 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин [7]. Дозу апиксабана в составе ТАТ рассчитывают по стандартным правилам расчета при ФП. ТАТ с использованием дабигатрана показана после стентирования коронарных артерий с уровнем доказательности IIbB [8]. Эксперты Европейского кардиологического общества считают предпочтительным в составе ТАТ назначать дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки [9].