

О.Л. БАРБАРАШ, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, В.В. КАШТАЛАП, д.м.н.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России

ПАЦИЕНТ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И КОНСЕРВАТИВНЫМ ВЕДЕНИЕМ

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА

В оригинальной статье представлены основные показатели, характеризующие проблему острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ в Российской Федерации: высокая распространенность, существующие подходы к оценке риска ранних и отдаленных неблагоприятных исходов, диагностические сложности при установке диагноза. На основании данных Всероссийского регистра РЕКОРД-3 выделены основные факторы, ограничивающие эффективность лечения пациентов с ОКСбпST: недооценка практикующими врачами значимости шкал рискметрии (GRACE) и биологических маркеров некроза миокарда при ведении таких больных, низкая частота применения инвазивного лечения, недостаточная частота назначения препаратов, улучшающих прогноз, включая двойную дезагрегантную терапию у пациентов с избранным консервативным ведением. Оценены перспективы применения тикагрелора (Брилинта) для улучшения ближайшего и отдаленного прогноза при этом заболевании.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, рискметрия, инвазивное лечение, двойная дезагрегантная терапия, тикагрелор (Брилинта).

O.L. BARBARASH, MD, Prof., Corresponding Member of the RAS V.V. KASHTALAP, MD

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University, MoH RF

A PATIENT WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION AND CONSERVATIVE MANAGEMENT. PHARMACOLOGICAL OPTIONS TO IMPROVE PROGNOSIS

The original article tells about the key aspects that characterize the problem of acute coronary syndrome without ST-segment elevation (ACSWSTE) in the Russian Federation: high prevalence, current approaches to risk assessment of early and long-term adverse outcomes and diagnostic challenges. Based on the data from the All-Russian Register RECORD-3, the main factors limiting the effectiveness of treatment of patients with ACSWSTE are highlighted: underestimated relevance of risk calculators (GRACE) and biological markers for myocardial necrosis by practicing physicians who manage these patients, underutilization of invasive treatment, failure to prescribe drugs that improve prognosis, including dual antiplatelet therapy in patients with conservative management. The prospects for the use of ticagrelor (Brilinta) to improve short- and long-term prognosis of the disease are estimated.

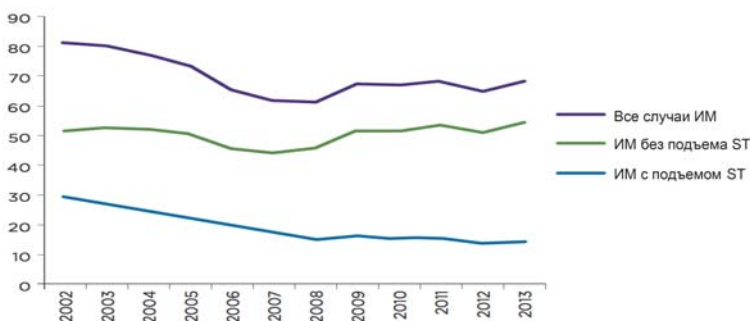
Keywords: acute coronary syndrome without ST-segment elevation, risk assessment, invasive treatment, dual antiplatelet therapy, ticagrelor (Brilinta).

Проблема выбора оптимального способа ведения пациента с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST по ЭКГ (ОКСбпST) не теряет своей актуальности для практического врача. Это наиболее многочисленная и разнообразная по клинической тяжести и прогнозу группа больных с ОКС. Зачастую именно пациенты с ОКСбпST

вследствие пожилого возраста и коморбидного фона остаются без эндоваскулярной реперфузии миокарда. Подбор терапии, направленной на снижение риска повторных эпизодов атеротромбоза и улучшение их прогноза, включая назначение современных антиагрегантов, – одна из самых актуальных задач для практического врача.

В течение последних десятилетий наблюдается стойкая тенденция к снижению числа больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), при этом частота ОКСбпST остается стабильно высокой.

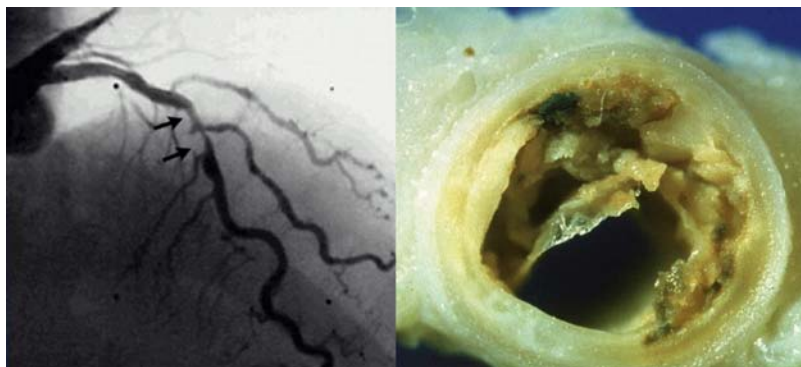
ТРЕНДЫ ОКС: 50 ТОП-КЛИНИК – 2015



Truven Health 100 Top Hospitals® program. Электронный ресурс, 09.02.2016.
URL: http://100tophospitals.com/Portals/2/assets/TOP_15192_1214_AMITrends_WEB.PDF

Снижение числа больных с ОКСбпСТ объясняется, с одной стороны, успехами диагностических подходов в выявлении больных с инфарктом миокарда (ИМ), улучшением профилактики и лечения атеросклероза (более широкое назначение статино-терапии). С другой стороны, это связано с увеличением среди населения доли контингента людей пожилого и старческого возраста, у которых атеросклеротический процесс носит диффузный характер. При этом при развитии ОКС у таких пациентов отсутствует окклюзионное тромботическое поражение магистральных коронарных артерий.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА ST



Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ, Кемерово (из личного архива)

По данным большинства регистровых исследований, пациенты с ОКСбпСТ – наименее благоприятная в плане клинической тяжести и отдаленного прогноза группа больных с острыми коронарными событиями.

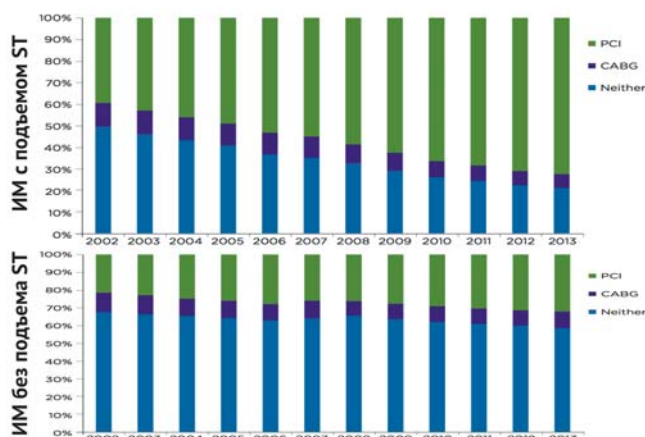
ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

- ✓ Наиболее многочисленная группа среди всех видов ОКС
- ✓ Разнородность клинических и ЭКГ-проявлений, рисков неблагоприятных исходов
- ✓ Исходно более тяжелая категория пациентов (по сравнению с ОКСпСТ): пожилой возраст, больший процент коморбидности – сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, ранее проведенных реваскуляризирующих процедур
- ✓ Неоптимистичный прогноз, особенно отдаленный
- ✓ Наиболее дискриминированная популяция пациентов с ОКС: чаще госпитализируется в неинвазивный центр, где лечащий врач – терапевт, иногда и фельдшер.

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ, Кемерово (из личного архива)

Одной из причин неблагоприятного прогноза при этой форме ОКС является недостаточно агрессивное ведение пациентов. Так, по данным североамериканского регистра ведущих лечебных учреждений страны «100 лучших больниц», частота эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ОКСбпСТ стабильно не велика и остается на уровне 25–30% от общего количества поступивших больных, тогда как при ОКСпСТ этот показатель в последние годы достигает 80%.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПРИ ОКС: 50 ТОП-КЛИНИК – 2015

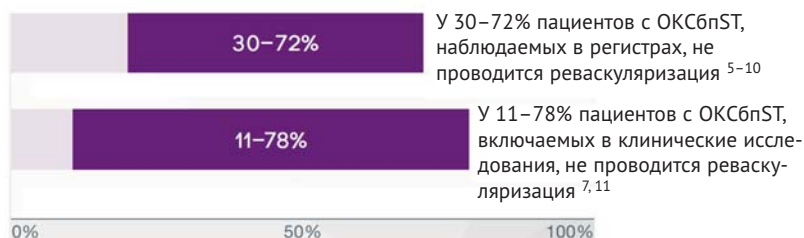


Truven Health 100 Top Hospitals® program. Электронный ресурс, 09.02.2016.
URL:http://100tophospitals.com/Portals/2/assets/TOP_15192_1214_AMITrends_WEB.PDF

По данным Федерального регистра ОКС Минздрава России, доля пациентов с ОКСбпСТ, не получивших инвазивное лечение, достигает 93%. При этом пациенты с ИМ и подъемом ST подвергаются инвазивной стратегии лечения лишь в четверти случаев.

СУЩЕСТВЕННАЯ ДОЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпСТ МОЖЕТ ПОЛУЧАТЬ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

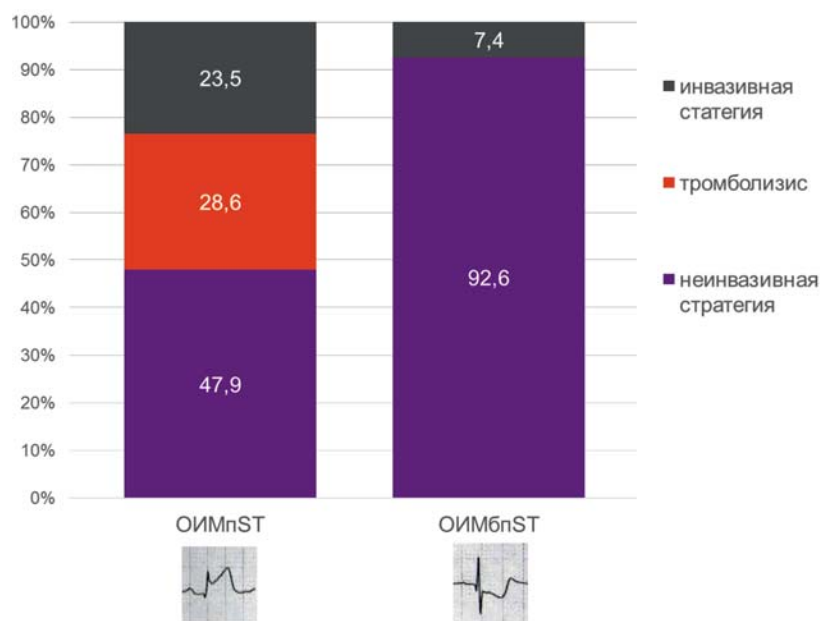
- ✓ Решение о выборе неинвазивного характера лечения может быть обусловлено множеством факторов, варьирующих в зависимости от конкретной страны ¹
- ✓ Факторы, определяющие принимаемые решения, в частности, включают в себя ²⁻⁴:
Особенности инфраструктуры и географии, финансовые ограничения, возраст, сопутствующие заболевания, предпочтения пациентов, первоначальное впечатление о низком риске рецидивов или, напротив, о чрезмерно высоком риске осложнений процедуры



Литературные источники: 1. Huo Y et al. Int J Cardiol 2014; 183C: 63–75. 2. Chan MY et al. J Am Coll Cardiol 2008; 1(4): 369–378. 3. Bagnall AJ et al. Am J Cardiol 2009; 103(11): 1530–1536. 4. Amsterdam EA et al. Circulation 2014; 130(25): e344–e426. 5. Mårtensson S et al. BMJ Open 2014; 4: e004052. 6. Reibis R et al. Clin Cardiol 2014; 37(4): 213–221. 7. Chan MY et al. Am Heart J 2008; 155: 397–407. 8. Sugiyama T et al. J Am Heart Assoc 2015; 4: e001445. 9. Puymirat E et al. Int J Cardiol 2014; 177(1): 281–286. 10. Ellis C et al. N Z Med J 2013; 126(1387): 36–68. 11. James S et al. BMJ 2011; 342: d3527.

Большинство европейских и североамериканских клинических исследований отмечают преобладание консервативной тактики ведения у большинства (более 70%) пациентов с ОКСбпСТ.

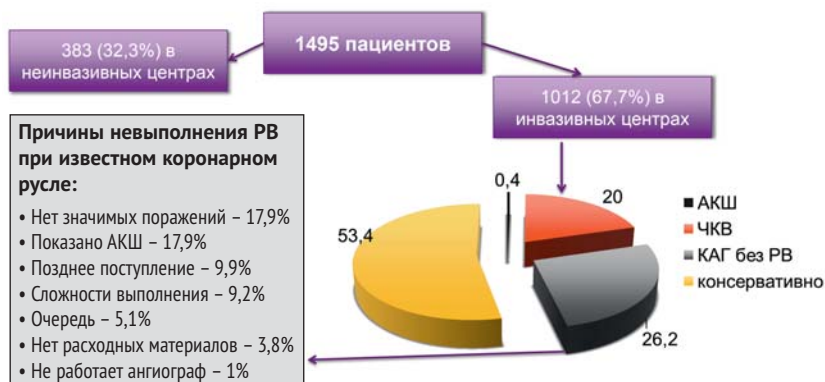
ДОЛЯ ИНВАЗИВНОЙ И НЕИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОКС В РОССИИ (%). ФЕДЕРАЛЬНЫЙ РЕГИСТР ОКС 2009–2012 гг.



Регистр ОКС// официальный сайт РКНПК www.cardioweb.ru. [Электронный ресурс], URL: <http://www.cardioweb.ru/register-okc>

Согласно результатам Российского регистра пациентов с ОКС РЕКОРД-3, доля инвазивного ведения пациентов с ОКСбпСТ составляет только 20%. Таким образом, большая часть больных с ОКСбпСТ остается без эндоваскулярной коронарной реваскуляризации в госпитальном периоде заболевания.

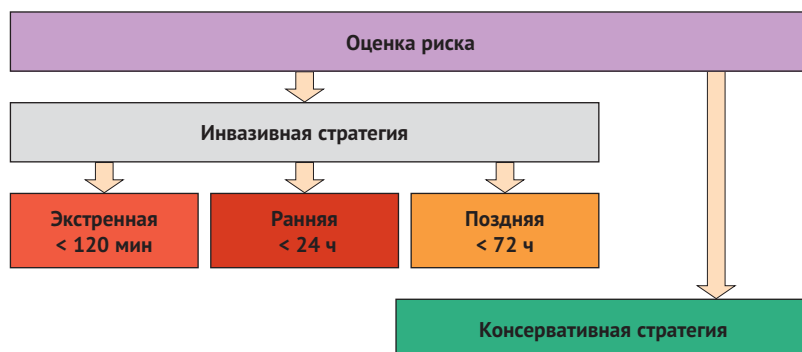
ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпСТ В РОССИЙСКИХ ЦЕНТРАХ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕКОРД-3 (2015 г.)



Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Кардиология 2016; 4: 16-24

Согласно современным европейским рекомендациям по ведению больных с ОКСбпСТ (2015), предусматривается рутинно инвазивная стратегия ведения. Данное положение предполагает проведение коронароангиографии и при необходимости – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в госпитальном периоде большинству пациентов с данной патологией. Сроки проведения коронароангиографии и реперфузии определяются тяжестью состояния пациента и наличием других критериев неблагоприятного исхода заболевания.

ДИАГНОЗ ОКСбпСТ



2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016;37:267-315.

Лишь для небольшой части пациентов с ОКСбпСТ предполагается возможность использования консервативной стратегии ведения. Однако консервативная тактика лечения этих пациентов не исключает возможность проведения коронароангиографии, а по ее результатам и с учетом данных стресс-теста – ЧКВ.

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОКС И ПОДЪЕМОМ ST

- ✓ Нет повторных приступов боли в грудной клетке;
- ✓ Нет клинически значимых проявлений сердечной недостаточности
- ✓ Неизменная ЭКГ в динамике
- ✓ Нет повышения маркеров некроза миокарда в динамике
- ✓ Нет проявлений индуцированной ишемии миокарда
- ✓ Отсутствие критериев промежуточного риска (сахарного диабета, СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², ФВ левого желудочка менее 40%, недавнее ЧКВ или АКШ)

2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016;37:267-315.

Основа оценки риска у пациентов с ОКС – шкала GRACE, позволяющая прогнозировать риск развития неблагоприятного исхода ОКСбпСТ в течение 30 дней и 6-месячного периода наблюдения. В реальной клинической практике широкого использования шкалы GRACE не происходит, что является проблемой не только стран Евразийского содружества, но и развитых стран Запада.

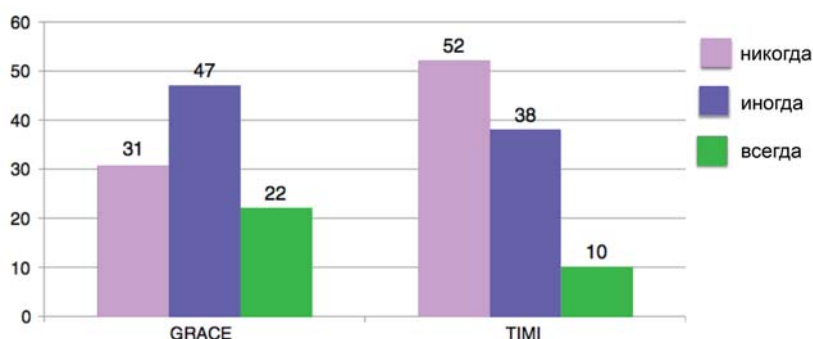
КАЛЬКУЛЯТОР GRACE RISK SCORE ДЛЯ РАСЧЕТА СМЕРТНОСТИ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С ОКС

Возраст, годы	Баллы	Систолическое АД, мм рт.ст.	Баллы
<29	0	≤79,9	24
30–39	0	80–99,9	22
40–49	18	100–119,9	18
50–59	36	120–139,9	14
60–69	55	140–159,9	10
70–79	73	160–199,9	4
80–89	91	≥200	0
>90	100	Депрессия сегмента ST	11
Застойная СН	24	Изменение кардиальных ферментов	15
Перенесенный ИМ	12	ЧКВ не проводилось во время госпитализации	14
Уровень креатинина исходно, мг/дл	Баллы	ЧСС в покое, уд/мин	Баллы
0–0,39	1	<49,9	0
0,4–0,79	3	50–69,9	3
0,8–1,19	5	70–89,9	9
1,2–1,59	7	90–109,9	14
1,6–1,99	9	110–149,9	23
2–3,99	15	150–199,9	35
≥4	20	≥200	43

Tang EW et al. Am Heart J. 2007;153:29-35

По данным одного из европейских исследований, систематическое использование в реальной клинической практике шкалы GRACE, позволяющей объективизировать прогноз у пациентов с ОКСбпСТ, оставляет желать лучшего и не превышает 22%.

ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШКАЛ GRACE И TIMI ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпСТ



Zeymer U1, Schneider S, Zahn R, Andresen D. Clin Res Cardiol 2014; 103: 83–84

По данным крупных регистровых исследований, у пациентов с ОКСбпСТ и «вынужденным» консервативным лечением повышается вероятность неблагоприятного отдаленного исхода заболевания вследствие развития повторных ишемических событий. Основная причина выбора консервативной тактики ведения – неиспользование прогностических шкал оценки риска. Чаще всего решение о выборе консервативной стратегии ведения пациентов с ОКСбпСТ принимают не кардиологи, а терапевты.

СУЩЕСТВУЕТ ПРОБЛЕМА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ НЕДООЦЕНКИ РИСКА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ПРОВОДИТСЯ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОКСбпСТ

Согласно второму Канадскому регистру ОКС (Canadian ACS Registry II), по результатам наблюдения за случаями ОКСбпСТ с 2002 по 2003 год наиболее частая причина, по которой не проводилось ЧКВ, – мнение о недостаточно высоком риске (68,4% случаев)¹

- ✓ У 70,2% этих пациентов проводилась недооценка риска по шкале GRACE¹
- ✓ У 59,1% этих пациентов проводилась недооценка риска по шкале TIMI¹
- ✓ У этих пациентов была существенно выше 12-месячная смертность¹

Причины, по которым выбиралась консервативная стратегия лечения¹

Причина	Количество (%) пациентов (n=754)
Риск пациентов сочтен недостаточно высоким, либо применение не было подтверждено объективными результатами клинических исследований	516 (68,4)
Отказ пациента или членов семьи	32 (4,2)
Почечная недостаточность	12 (1,6)
Активное кровотечение либо недавно проведенное оперативное вмешательство/недавняя травма	1 (0,1)
Прочие сопутствующие заболевания	43 (5,7)
Прочие опасения со стороны безопасности	26 (3,4)
Уже известная анатомия коронарного русла	
– Невозможность вмешательства	93 (12,3)
– Предполагается вмешательство в плановом порядке	31 (4,1)

12-месячная смертность в зависимости от стратегии лечения и риска по шкале TIMI¹



Литературные источники: 1. Lee CH et al. Arch Intern Med 2008; 168(3):291–296.

Еще одной проблемой является низкая частота использования у пациентов с ОКСбпСТ и консервативным принципом ведения современных медикаментозных препаратов, оптимизирующих прогноз больных. Так, результаты одного из регистровых исследований показали, что до 60% пациентов с ОКСбпСТ и консервативной тактикой лечения не получают оптимальную двойную антитромбоцитарную терапию как в госпитальном периоде заболевания, так и при выписке из стационара.

- Результаты проведенных исследований позволяют предполагать, что до 60% пациентов с ОКСбпСТ, которым проводится консервативное лечение, также не получают оптимальную ДАТ при выписке¹:

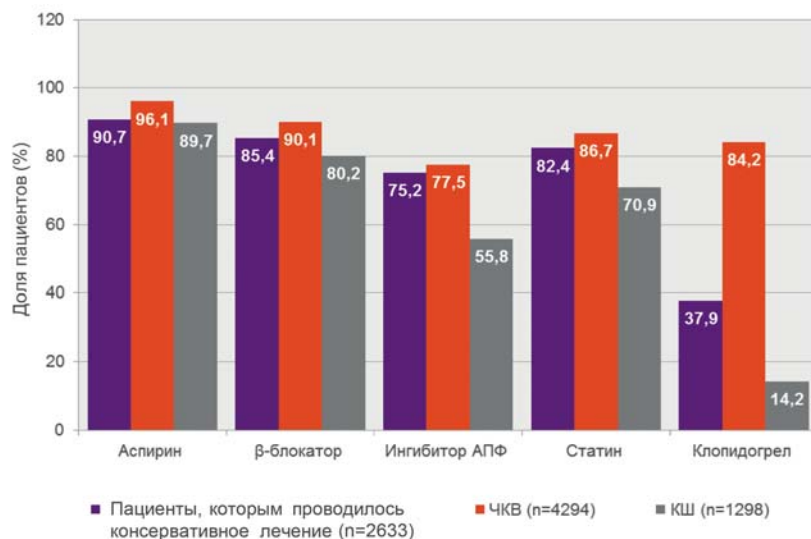
- Согласно данным исследования SYNERGY, проведенного с 2001 по 2003 г., существенно меньше пациентов с ОКСбпСТ получали пероральную антитромбоцитарную терапию, рекомендованную руководствами¹.

- Согласно данным проведенного в США регистра CRUSADE, в котором приняли участие свыше 138 000 пациентов с ОКСбпСТ с 2002 по 2005 г., 55% пациентов, которым проведено консервативное лечение, не получали пероральную антитромбоцитарную терапию согласно рекомендациям руководства².

Результаты, полученные в российском регистре пациентов с ОКС РЕКОРД-3, свидетельствуют о том, что пациенты с консервативной стратегией ведения достоверно реже принимали двойную антитромбоцитарную терапию. Такое игнорирование существующих рекомендательных документов оказывает негативное влияние на прогноз больных.

ПАЦИЕНТЫ С КОНСЕРВАТИВНЫМ ВЕДЕНИЕМ ОКСбпСТ ЧАСТО НЕ ПОЛУЧАЮТ ОПТИМАЛЬНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ, ОСНОВАННУЮ НА ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Лекарственная терапия, основанная на объективных данных доказательной медицины, на момент выписки из стационара¹



- Согласно данным, полученным по более чем 23 000 пациентов с ОКСбпСТ, которым не проводилось инвазивное лечение, в рамках другого американского регистра (ACTION-GWTG) с 2009 по 2011 г., в общей сложности 45% подобных пациентов не получают при выписке рекомендованную руководствами

пероральную антитромбоцитарную терапию клопидогрелом³:

- Этот показатель широко варьировал в зависимости от конкретного лечебного учреждения; 3–78%³.

1. Chan MY et al. J Am Coll Cardiol 2008; 1(4): 369–378.
2. Jancin B. Cardiology News 2007; June: 20. 3. Maddox TM et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 523–531.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпСТ В РОССИЙСКИХ ЦЕНТРАХ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕКОРД-3 (2015 г.)



Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Кардиология 2016; 4: 16-24

В настоящее время все клинические руководства по ведению больных с ОКС диктуют необходимость назначения двойной антитромбоцитарной терапии пациентам с ОКС, независимо от избранной тактики ведения, в течение как минимум 12 месяцев. Предпочтение в плане назначения второго компонента двойной антиагрегантной терапии отдается «новым» дезагрегантным препаратам (тикагрелору и прасугрелу). В нашей стране активно применяется лекарственный препарат тикагрелор (Брилинта) в нагрузочной дозе 180 мг и с последующим назначением 90 мг 2 раза в сутки в течение 12 месяцев после ОКС.

Руководствами Европейского кардиологического общества (ESC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) по лечению ОКСбпST неизменно рекомендуется начало двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) с ее продолжением на протяжении 12 месяцев, вне зависимости от выбираемой стратегии лечения^{1, 2}.

В руководствах АНА отмечается обоснованность выбора тикагрелора вместо клопидогрела у пациентов с ОКСбпST, которым на ранних этапах проводится инвазивное лечение, либо выбирается стратегия, определяемая наличием ишемии².

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ РЕКОМЕНДОВАНА ВСЕМИ МЕЖДУНАРОДНЫМИ РУКОВОДСТВАМИ

Руководство	Рекомендации	Класс	Уровень
Европейского кардиологического общества (ESC)	Ингибитор P2Y ₁₂ следует добавить к аспирину как можно быстрее, с продолжением подобной терапии на протяжении 12 месяцев в отсутствие таких противопоказаний, как повышенный риск кровотечений ¹	I	A
	Тикагрелор – рекомендован всем пациентам с промежуточным или высоким риском ишемических осложнений вне зависимости от первоначально выбранной стратегии лечения, в том числе и у ранее получавших клопидогрел ¹	I	B
	Клопидогрел – рекомендован пациентам, которые не могут получать Брилинту или прасугрел ¹	I	A
	Прасугрел – терапия прасугрелом не рекомендована пациентам, у которых неизвестна анатомия коронарного русла ³	III	B
Американской кардиологической ассоциации (АНА) / Американской коллегии кардиологов (ACC)	Ингибитор P2Y ₁₂ (клопидогрел или тикагрелор), в добавление к аспирину, следует принимать на протяжении 12 месяцев всем пациентам с ОКСбпST, у которых отсутствуют противопоказания и которым на ранних этапах проводится инвазивное лечение, либо выбирается стратегия, определяемая наличием ишемии ²	I	B
	Выбор тикагрелора в качестве предпочтительного по сравнению с клопидогрелом ингибитора P2Y ₁₂ обоснован у пациентов с ОКСбпST, которым на ранних этапах проводится инвазивное лечение, либо выбирается стратегия, определяемая наличием ишемии ²	I	B

1. Hamm CW et al. Eur Heart J 2011; 12: 2999–3054. 2. Amsterdam EA et al. Circulation 2014; 130(25): e344–e426. 3. Windecker S et al. Eur Heart J 2014; 35: 2541–2619.

В документе Американской кардиологической ассоциации, вышедшем в марте 2016 г. и посвященном двойной антитромбоцитарной терапии при различных формах ишемической болезни сердца, подтверждается целесообразность назначения тикагрелора и прасугрела.

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АСС/АНА (2016) ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДАТ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

Класс	Уровень	Рекомендации
IIA	B-R*	У пациентов с ОКС (ОКСнST и ОКСбпST), получавших двойную антитромбоцитарную терапию после коронарного стентирования , целесообразно использовать тикагрелор, а не клопидогрел для поддерживающей терапии ингибиторами P2Y ₁₂ .
I	B-NR*	У пациентов с ОКС на консервативной тактике (без ЧКВ и ТЛТ) двойная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел или тикагрелор) необходима по крайней мере 12 месяцев
IIA	B-R*	У пациентов с ОКСбпST на консервативной тактике целесообразна двойная антитромбоцитарная терапия (предпочтение тикагрелору)
IIB	A	У пациентов с ОКС (ОКСнST и ОКСбпST) как на консервативной, так и на инвазивной стратегии лечения при хорошей переносимости двойной антитромбоцитарной терапии и отсутствии эпизодов кровотечения и высокого его риска возможно ее продолжение свыше 12 месяцев

B-R – Доказательства умеренной силы, полученные по данным одного и более рандомизированных исследований; метаанализ рандомизированных исследований умеренной силы

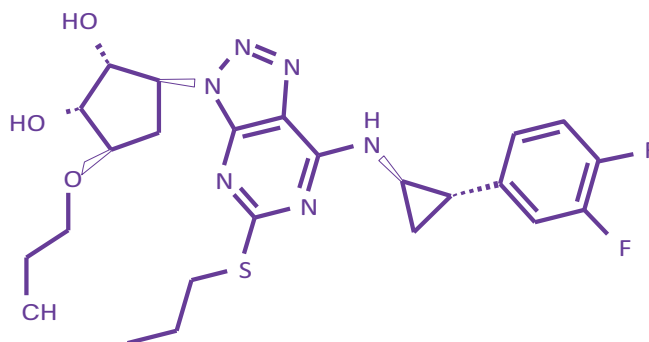
Levine GN et al. Circulation. 2016; 133. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404

Предпочтение тикагрелора в современных рекомендациях объясняется уникальными фармакологическими свойствами препарата (единственный в настоящее время препарат из класса циклопентил-триазолопиримидин, или антагонист P2Y₁₂), который является действующим лекарственным препаратом и не требует метаболической активации на уровне печени.

При этом тикагрелор обеспечивает более быстрое и мощное антиагрегантное действие по сравнению с клопидогрелом.

ТИКАГРЕЛОР (AZD 6140): ОБРАТИМЫЙ АНТАГОНИСТ P2Y₁₂ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Тикагрелор – циклопентил-триазолопиримидин (СРТР)



Прямое действие

НЕ пролекарство; не требует метаболической активации
Быстрое ингибирующее действие на P2Y₁₂-рецептор
Большее, чем у клопидогрела, снижение агрегации тромбоцитов

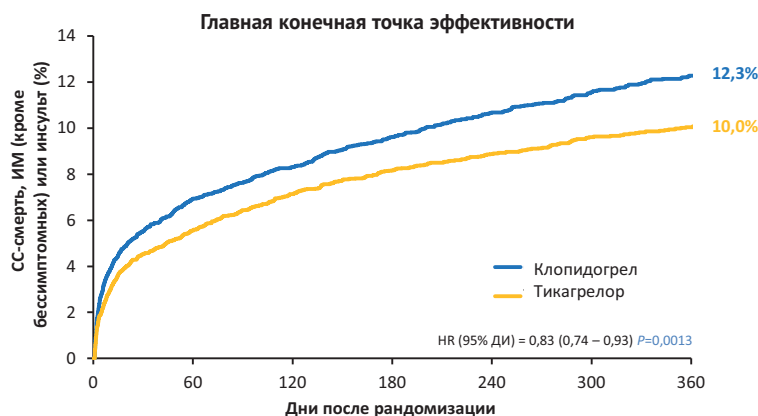
Обратимое связывание

Степень подавления активности тромбоцитов отражает плазменную концентрацию препарата
Более быстрое, чем у клопидогрела, начало действия
Восстановление функции всех циркулирующих тромбоцитов после отмены

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) с учетом изменений 1–6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 (переоформлено 02.11.2016).

Субанализ исследования PLATO в группе пациентов с ОКСбпСТ показал преимущества тикагрелора (Брилинта) над клопидогрелом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) в течение 12 месяцев наблюдения. В исследовании PLATO почти 50% больных с ОКСбпСТ не подвергались эндоваскулярной реваскуляризации в госпитальном периоде лечения заболевания, тем не менее позитивное влияние в отношении прогноза сохранялось и в этой группе больных.

АНАЛИЗ ПОДГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ОКСбпСТ В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO



Количество пациентов, у которых еще не произошло оцениваемого события

Клопидогрел	5499	5019	4924	4768	3924	2999	2395
Тикагрелор	5581	5152	5036	4888	4056	3112	2471

Lindholm D., et al. Eur Heart J. 2014 Aug 14;35(31):2083-93.

С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ¹

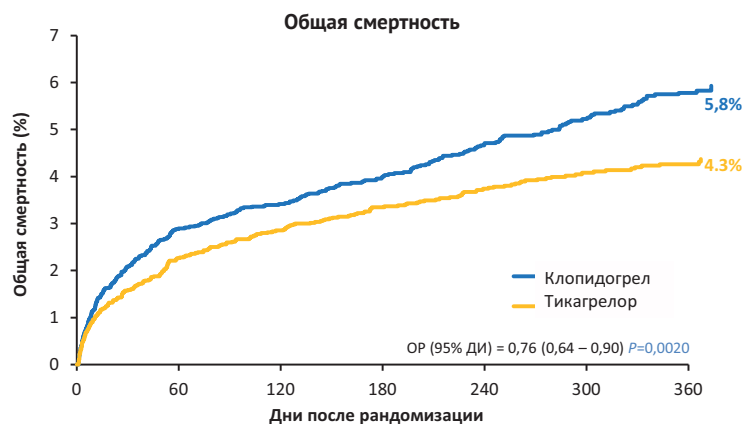
Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА®. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ)). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата, активное патологическое кровотечение; внутримозговое кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазолоном, ритонавиром и атазанавиром); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **СОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предосторожности пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавними желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антиагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обморочко, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении тикагрелора и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил и хинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ®.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, применяющие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ®.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовое кровотечение. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко – гиперурикемия. Нервная система: нечасто – внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко – парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто – кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) Органы слуха: редко – кровоизлияние в ухо, улитку. Дыхательная система: часто – одышка, носовое кровотечение; нечасто – кровохарканье. Пищеварительная система: часто – желудочно-кишечные кровотечения; нечасто – рвота кровью, кровотечения из языка ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко – ретроперitoneальное кровоизлияние, запор. Кожа и подкожные ткани: часто – подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто – сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко – гемартроз. Мочевыделительная система: нечасто – кровотечение из мочевыводящих путей. Репродуктивная система: нечасто – вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко – увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто – кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто – кровотечение после процедуры; редко – кровотечение из раны, травматическое кровоизлияние. Нарушения со стороны иммунной системы: реакция повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений I. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 28.10.2011 (переформировано 02.11.2016)

Тикагрелор показал свои преимущества над клопидогрелом у пациентов с ОКСбпST и в отношении снижения показателя общей смертности вне зависимости от избранной тактики ведения пациентов при поступлении в стационар.

АНАЛИЗ ПОДГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ОКСбпST В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO



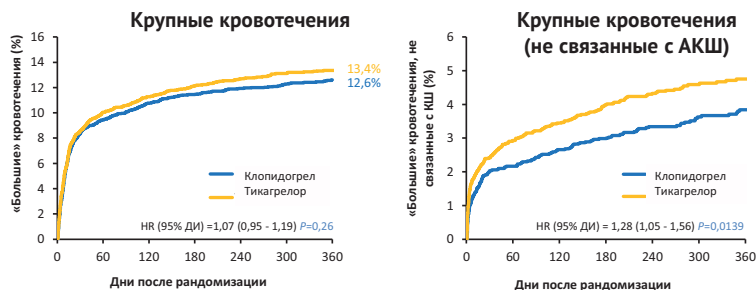
Количество пациентов, у которых еще не произошло оцениваемого события

Клопидогрел	5499	5250	5200	5078	4207	3225	2591
Тикагрелор	5581	5343	5283	5165	4307	3328	2651

Lindholm D., et al. Eur Heart J. 2014 Aug 14;35(31):2083-93.

В группе с использованием тикагрелора у пациентов с ОКСбпST регистрировалась лишь тенденция к повышению общего количества крупных кровотечений и значимое повышение крупных кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием, по сравнению с группой пациентов с использованием клопидогрела ($p = 0,0139$).

АНАЛИЗ ПОДГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ОКСбпST В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO



Количество пациентов, у которых еще не произошло оцениваемого события

Клопидогрел	5434	4211	3956	3811	3006	2212	2000
Тикагрелор	5516	4166	3904	3725	2943	2183	1965

Количество пациентов, у которых еще не произошло оцениваемого события

Клопидогрел	5434	4470	4230	4086	3232	2389	2164
Тикагрелор	5516	4413	4161	3987	3152	2347	2119

Lindholm D., et al. Eur Heart J. 2014 Aug 14;35(31):2083-93.

Пациенты с ОКСбпST – многочисленная и разнородная группа больных, достаточно редко подвергающаяся инвазивной тактике ведения в реальной клинической практике и характеризующаяся вследствие этого неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Результаты сравнения тикагрелора и клопидогрела у больных без подъема сегмента ST в исследовании PLATO соответствуют результатам исследования в целом: тикагрелор снижает риск смерти, инфаркта миокарда, увеличивая риск кровотечений (мелких и крупных), не связанных с коронарным шунтированием.

Преимущества тикагрелора над клопидогрелом у пациентов с ОКСбпST сохраняются независимо от избранной тактики ведения (инвазивной или консервативной).

В действующих клинических рекомендациях по ведению больных с ОКС тикагрелор занимает приоритетные позиции, что необходимо учитывать при ведении пациентов с ОКСбпST в реальной клинической практике для оптимизации отдаленного исхода заболевания.

Таким образом, в исследовании PLATO показано, что у пациентов с ОКСбпST и применением тикагрелора (Брилинта) в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии вне зависимости от исходно избранной тактики ведения определяется улучшение прогноза в течение 12 месяцев после ОКС, что должно более широко использоваться в реальной клинической практике для оптимизации ведения этой группы больных.