

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов

Кафедра факультетской терапии №1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца

Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов

Кафедра факультетской терапии №1 Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Среди причин резистентности к антитромбоцитарным препаратам выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. Существует множество методов определения чувствительности к антитромбоцитарным препаратам, но ни один из них не лишен недостатков. Кроме того, нет единого подхода по интерпретации полученных результатов и не разработано рекомендаций по их использованию в практической деятельности. Целесообразна разработка унифицированной методики для оценки функции тромбоцитов, определение показаний для ее использования, разработка единых критериев резистентности. При назначении антиагрегантной терапии важен индивидуализированный подход, учет особенностей каждого пациента.

Ключевые слова: антитромбоцитарные препараты, клопидогрель, резистентность к ацетилсалициловой кислоте.

РФК 2007; 3:52-59

Resistance to antiplatelet drugs in patients with ischemic heart disease

D.H. Aynetdinova, A.E. Udovichenko, V.A. Sulimov

Chair of Faculty therapy №1, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

The clinical, cell and genetic factors are distinguished among reasons for resistance to antiplatelet drugs. There are many methods to detect sensitivity to antiplatelet drugs, but they all have disadvantages. Moreover, there is no unified approach for interpretation of received results, and no recommendations for their practical use. It is necessary to work out unified procedure to assess platelet function, to define indications for its usage and to work out unified criteria of resistance. Individualized approach and each patient's peculiarities consideration are essential when prescribing antiplatelet therapy.

Key words: antiplatelet drugs, clopidogrel, resistance to acetylsalicylic acid.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 3:52-59

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в большинстве стран мира среди всех причин смертности. Наиболее часто в основе сердечно-сосудистых осложнений лежит атеротромбоз. Атеротромбоз - процесс тромбообразования на атеросклеротически измененных сосудах, который ведет к таким осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. Доля атеротромбоза в структуре общей смертности составляет около 28%. Установление ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза способствовало разработке большого количества лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) и хроническими формами ИБС, в том числе при чрескожных реваскуляризационных процедурах.

Для профилактики и лечения осложнений атеротромбоза используют следующие группы препаратов: тромболитические средства, антитромбиновые препараты (гепарины и антагонисты Ха фактора), а также антитромбоцитарные препараты. В настоящее время

применяются 3 основных класса антитромбоцитарных препаратов с доказанной эффективностью: 1) ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота); 2) тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель); 3) ингибиторы GP IIB/IIIa рецепторов тромбоцитов (абцик-симаб, эптифибатид, тирофибан, фрамон).

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – антитромбоцитарный препарат первого поколения, который на сегодняшний день является наиболее доступным и широко используемым. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-I тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A_2 – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Клинические исследования показали эффективность применения АСК как при первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Мета-анализ (Antiplatelet Trialists' Collaboration 2002), включивший в себя 145 крупных рандомизированных исследований и 212 000 пациентов, продемонстрировал снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности примерно на 25% при дли-

тельном приеме АСК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [2].

При отдельном мета-анализе результатов 12-ти исследований, включивших более 5000 пациентов с нестабильной стенокардией, было показано, что у данной категории больных прием АСК сопровождается снижением риска развития сосудистых событий на 46% [2].

Наиболее значительными в данной области явились результаты исследования ISIS-2, показавшего, что эффективность АСК при остром инфаркте миокарда (ИМ) сравнима по значимости с внутривенным введением тромболитика стрептокиназы [3].

Клопидогрель - представитель группы тиаенопиридинов, механизм действия которого связан с блокадой P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов, что препятствует стимулирующему действию на них АДФ и последующей активации гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. Клопидогрель относится к пролекарствам. В печени происходит образование активного метаболита, который и обеспечивает антиагрегантный эффект. В исследовании CAPRIE по сравнению эффективности терапии АСК и клопидогрелем с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений частота инсульта, ИМ и сосудистой смертности за год в группах клопидогреля и АСК составила соответственно 5,32 и 5,83%, что отражает снижение относительного риска развития указанных осложнений на фоне приема клопидогреля на 8,7% ($p=0,043$) [4].

Несмотря на некоторое превосходство клопидогреля по сравнению с изолированным назначением АСК, угнетение сразу 2-х путей активации тромбоцитов является еще более эффективным в профилактике тромбообразования. Так, в исследовании CURE [5], включавшем 12 562 больных с ОКС без подъемов сегмента ST, при назначении комбинации клопидогреля с АСК было показано снижение риска сосудистой смерти, ИМ и инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК, причем преимущества комбинированной терапии сохранялись на протяжении 12 мес. наблюдения. Данные преимущества наблюдались и у больных, подвергнутых чрескожному вмешательству на коронарных артериях (PCI-CURE) [6].

Добавление клопидогреля к стандартной терапии АСК продемонстрировало свою эффективность и при ОКС с подъемом сегмента ST [7, 8]. Так, исследование CLARITY-TIMI 28 показало, что применение клопидогреля у 3491 пациента с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST, улучшает проходимость коронарных артерий и снижает частоту ишемических осложнений [7]. К 30-му дню в группе клопидогреля отмечалось достоверное (на 20%) снижение риска сердечно-сосудистой смертности, ИМ, рецидива ишемии, требующей экстренной реваскуляризации, по сравнению с группой плацебо: 11,6% против 14,1% ($p=0,026$). В исследовании

COMMIT-CCS-2, включившем 45 852 пациента, получавших АСК 162 мг в день, дополнительный прием клопидогреля в дозе 75 мг в день снижал относительный риск смерти, повторного ИМ и инсульта во время пребывания в стационаре на 9%: 9,3% против 10,1% ($p=0,002$) [8].

Таким образом, назначение клопидогреля совместно с АСК, по-видимому, целесообразно всем больным с ОКС при отсутствии противопоказаний [5, 7, 8].

Миллионы людей во всем мире принимают препараты АСК, однако, несмотря на очевидную пользу, у части из них ее терапевтический эффект снижен. Понимание механизмов резистентности необходимо для разработки более эффективных схем антитромбоцитарной терапии.

Механизмы резистентности к антитромбоцитарным препаратам

Антитромбоцитарный эффект различных лекарственных препаратов не одинаков у всех людей. Существует документированная вариабельность как среди больных, так и среди здоровых добровольцев при лабораторной оценке агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК и клопидогрелем. У части больных блокирующие свойства лекарственных средств в отношении агрегации тромбоцитов могут быть минимальными либо со временем утрачиваются. Возможные механизмы резистентности к АСК представлены в таблице.

Среди причин резистентности к антитромбоцитарным препаратам выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. К первой группе можно отнести несоблюдение больным режима приема препарата - низкая приверженность пациента лечению, а также низкая абсорбция при назначении неадекватной дозы [9, 10]. Имеются сообщения, что у АСК, выпускаемой в виде таблеток с защитным покрытием, антитромбоцитарные свойства выражены слабее, чем у обычной растворимой формы, и это может служить одной из причин резистентности к АСК, наблюдающейся приблизительно у 1/3 пациентов, принимающих малые (до 75 мг/сут) дозы препарата [11]. Особенно часто, по мнению Сох, это встречается у лиц с ожирением, у которых вероятность неэффективности приема низких доз АСК в виде покрытых оболочкой таблеток достигает 40% [11].

Однако в исследовании, проведенном Bhatt и коллегами, включившем 50 здоровых добровольцев, при сравнении двух форм АСК (81 мг) – кишечнорастворимой и стандартной – достоверных различий в подавлении агрегации тромбоцитов за 3-недельный период наблюдений обнаружено не было [9].

Одной из причин неэффективности терапии может быть взаимодействие с другими препаратами. Ибупрофен, например, может связываться с активным центром

Возможные механизмы резистентности к АСК [9]

Клинический фактор	Клеточный фактор	Генетический фактор
- Низкая приверженность лечению (non-compliance) - Неадекватная доза - Низкая (плохая) абсорбция (АСК в энтеральной оболочке) - Взаимодействие: одновременное применение НПВП (ибупрофен, индометацин) - Острый коронарный синдром - Застойная сердечная недостаточность - Гипергликемия - Гиперхолестеринемия - Повышение уровня катехоламинов (стресс, физическая нагрузка)	- Недостаточное подавление функции ЦОГ-1 - Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах - Эритроцитиндуцированная активация тромбоцитов - Усиленное образование (кругооборот – turnover) тромбоцитов с поступлением в кровоток вновь образованных, не подвергнутых действию АСК тромбоцитов. - Возрастающая чувствительность тромбоцитов к АДФ и коллагену - Образование 8-iso-PGF_{2α} - Резолвины	- Рецепторы: гликопротеины IIb/IIIa, к коллагену, к тромбосану, к фактору Виллебранда, P₂Y₁. - Ферменты: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбосан A₂ синтетаза и др.

ЦОГ-1, меняя его пространственную конфигурацию и тем самым препятствуя антитромбоцитарному эффекту АСК [12].

Поскольку клопидогрель в организме подвергается печеночному метаболизму, контролируемому цитохромом P450(CYP)3A4 с образованием активного компонента, то вещества, стимулирующие, подавляющие или выступающие в качестве субстрата для цитохрома P450, могут влиять на его эффективность [13]. Например, эритромицин и олеандомицин, являясь ингибиторами цитохрома P450(CYP)3A4, подавляют антиагрегантные свойства клопидогреля. Напротив, рифампицин стимулирует P450(CYP)3A4 и усиливает эффективность препарата. Теоретически статины, которые метаболизируются в организме с помощью цитохрома P450(CYP)3A4, также могут оказывать влияние на действие клопидогреля. В опытах *ex vivo* было показано, что аторвастатин снижает эффективность клопидогреля [13-15]. Сходное действие могут оказывать ловастатин и симвастатин. При анализе результатов исследования CREDO обнаружено, что частота ишемических осложнений не увеличивалась при одновременном лечении статинами и клопидогрелем, причем эффект клопидогреля был схожим при назначении различных статинов независимо от путей их метаболизма [16]. Подобные данные были получены и при анализе результатов исследований PRONTO и Interaction [17,18]. Другие исследования продемонстрировали, что при назначении статинов и клопидогреля в дозе 600 мг отсутствует какое-либо взаимодействие между ними [19,20].

Известно, что ОКС и застойная сердечная недостаточность ассоциируются с повышенной реактивностью тромбоцитов по сравнению со стабильным течением ИБС

[21,22]. Имеются данные о том, что наиболее часто резистентность к АСК и клопидогрелю наблюдается среди больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что коррелирует с высоким уровнем АДФ в крови [22]. Это связано, вероятно, с генерализованной активацией тромбоцитов и высвобождением большого количества АДФ, тромбосана [23], повышенным уровнем фактора Виллебранда из-за повреждения эндотелиальных клеток [24]. Кроме того, во время ишемии АДФ может высвобождаться и другими клетками: миоцитами, эндотелиальными клетками, эритроцитами, окончаниями симпатических нервов [25, 26].

Гипергликемия также ведет к снижению эффективности антитромбоцитарной терапии за счет реакции свободных радикалов [27], а гиперхолестеринемия может ослаблять влияние АСК на тромбин [28, 29]. Friend и соавт. сравнивали агрегацию тромбоцитов у пациентов с различными уровнями холестерина и выявили, что чем меньше содержание в крови холестерина (<4.14 ммоль/л), тем лучше антитромбоцитарный эффект на фоне терапии АСК [30]. Физическая нагрузка и стресс ведут к повышению уровня катехоламинов, что уменьшает антитромбоцитарный эффект [31].

Клеточные факторы, влияющие на эффективность АСК, включают недостаточное подавление функции ЦОГ-1 тромбоцитов, а также повышенную экспрессию м-РНК ЦОГ-2 тромбоцитов и эндотелиальных клеток [32, 33]. Образование 8-iso-PGF_{2α}, являющегося продуктом превращения в организме арахидоновой кислоты, может также снизить эффективность АСК, связываясь с рецепторами к тромбосану [34]. Резолвины, метаболиты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, образующиеся в результате ацетилирования

ЦОГ-2 под действием АСК, оказывают противовоспалительное действие [35]. При дефиците этих веществ терапевтический эффект АСК может снижаться.

Клеточные факторы, объясняющие развитие резистентности к клопидогрелю, включают количество рецепторов P₂Y₁₂, уровень высвобождающегося АДФ, а также активацию тромбоцитов посредством альтернативных путей.

Резистентность к АСК может быть связана с генетическими факторами - полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов PL(A1A2) [36, 37]. Например, наличие полиморфизма аллеля PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы b) в большинстве (однако не во всех) исследований ассоциировалось с повышенным риском тромботических осложнений, таких как раннее развитие инфаркта миокарда и тромбоз стента на фоне терапии АСК [37]. Определенное значение в повышении тромботической готовности и, возможно, резистентности к АСК может иметь полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда [38, 39], а также единичные нуклеотидные полиморфизмы гена P₂Y₁ [40].

Генетический полиморфизм рецепторов тромбоцитов, отвечающих за связывание с метаболитом клопидогреля, также может лежать в основе резистентности. Так, H₂ гаплотип рецепторов P₂Y₁₂ ассоциируется с более выраженным ингибированием ц-АМФ под действием АДФ, что потенциально ведет к повышению риска тромботических осложнений [41, 42]. Однако недавние исследования указывают на то, что данный эффект нивелируется при увеличении дозы клопидогреля [43].

Резистентность к АСК и клопидогрелю также может быть обусловлена реактивацией тромбоцитов через систему тромбоксана A₂ или АДФ-зависимый путь. В качестве стимулятора может служить тромбин, который образуется в больших количествах при ОКС.

Определение резистентности

В то время как механизмы резистентности к АСК и клопидогрелю становятся все более понятными, клиническое значение их все еще недостаточно изучено. Точного определения резистентности к АСК и клопидогрелю не существует. В широком смысле резистентность к антитромбоцитарному препарату рассматривается как неспособность препарата предотвращать ишемические осложнения и достигать определенных биохимических (фармакокинетических и/или фармакодинамических) эффектов. Отсутствуют единые критерии определения резистентности, так же как не существует единой методики ее выявления, что затрудняет поиск путей преодоления данного состояния. Частота резистентности к АСК в различных исследованиях колеблется от 5 до 45%, к клопидогрелю – от 20 до 25% (в зависимости

от применяемого метода). Между тем необходимо точное и постоянное определение резистентности.

Среди лабораторных тестов для определения функции тромбоцитов оптическая агрегометрия является в настоящее время золотым стандартом. Метод основан на прохождении света через образец плазмы, богатой тромбоцитами, после добавления стимуляторов агрегации, в качестве которых могут быть использованы арахидоновая кислота, АДФ, адреналин, коллаген, тромбинактивирующий пептид. К сожалению, данная методика является трудоемкой, в связи с чем ее применение возможно лишь в условиях лаборатории. Кроме того, различия в техническом оборудовании и опыте работы лабораторий затрудняют интерпретацию результатов.

Анализатор функции тромбоцитов PFA-100 (Dade-Behring, Deerfield, IL) и экспресс-анализатор функции тромбоцитов VerifyNow RPFA-ASA (Accumetrics, San Diego CA) более легкие в использовании. Результаты, полученные с помощью анализатора PFA-100, не всегда коррелируют с данными, полученными при использовании оптической агрегометрии. Так, Gum и соавт. было показано, что из 18 пациентов, расцененных как резистентные к АСК при использовании оптической агрегометрии, лишь 4 оказались резистентными при использовании PFA-100 [44]. В связи с этим метод PFA-100 нуждается в дальнейших исследованиях для уточнения его клинической значимости. RPFA (Accumetrics Inc) – турбодиметрический метод, основанный на оптической агрегометрии, первоначально был разработан для мониторинга эффективности ингибиторов рецепторов Gp IIb/IIIa [45] и адаптирован для оценки ответа на терапию АСК [46]. Результаты выражаются в единицах реакции на АСК (aspirin reaction units (ARU)). Так, результат >550 ARU означает резистентность к АСК. При определении функции тромбоцитов с помощью анализатора VerifyNow RPFA-ASA используется цельная кровь, при этом получены результаты, высоко коррелирующие с результатами оптической агрегометрии, однако требуется выявление взаимосвязи между резистентностью и уровнем последующих сердечно-сосудистых осложнений [47].

Определение экскреции с мочой метаболита тромбоксана A₂ - 11-дегидро-тромбоксана B₂ также используется для изучения ингибирующего эффекта АСК на тромбоксан, однако неизвестно, является ли повышенный уровень тромбоксана B₂ в моче следствием недостаточного подавления ЦОГ-1 тромбоцитов или имеется другой, не зависящий от ЦОГ-1 механизм образования [48,49].

Метод поточной цитометрии основан на специфических изменениях различных клеток, определяемых с помощью флюоресцентного типирования, и используется, главным образом, для оценки активации

тромбоцитов, например, PAC-1 (активированные GPIIb/IIIa), CD62P (P-селектин), тромбоцит-моноцитарных комплексов при стимуляции различными агонистами [50].

Gum и соавт. [44] установили следующие критерии резистентности к АСК: агрегация тромбоцитов, индуцированная 10 мкмоль АДФ $\geq 70\%$, и агрегация тромбоцитов, индуцированная 0,5 мг/мл арахидоновой кислоты $\geq 20\%$. Они также выделили категорию «полурезистентных» (semiresponders) к АСК при наличии только одного из двух перечисленных критериев.

При изучении функции тромбоцитов в ответ на действие клопидогреля исследователи использовали различные концентрации АДФ, различные нагрузочные дозы препарата и способы оценки. Вследствие этого частота резистентности к клопидогрелю широко варьируется в разных исследованиях.

Gurbel и соавт. [51], используя оптическую агрегометрию, определяли резистентность к клопидогрелю как $<10\%$ подавление агрегации, индуцированной 5 мкмоль/л АДФ на фоне терапии клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/день) по сравнению с исходными значениями среди 96 больных, подвергающихся селективной коронарной ангиопластике. В результате 63% пациентов оказались резистентными к клопидогрелю через 2 ч от начала лечения, 31% – через 24 ч и через 5 дней, 15% – через 30 дней. Пациенты с более высокими исходными уровнями агрегации имели более высокий риск тромботических осложнений через 5 дней и более.

Muller и соавт. [52] среди 105 больных ИБС выделили резистентных к клопидогрелю пациентов при снижении АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов $<10\%$ от исходного уровня и «полурезистентных» (semiresponders) – при снижении агрегации от 10 до 29% через 4 и 24 ч после назначения нагрузочной дозы 600 мг. Среди всех пациентов 5% оказались резистентными, 9% – «полурезистентными» к клопидогрелю при концентрации АДФ 5 мкмоль/л и 11% – резистентными, 26% – полурезистентными при концентрации АДФ 20 мкмоль/л.

Angiolillo и соавт. [53] изучали функцию тромбоцитов с помощью оптической агрегометрии у больных ИБС и сахарным диабетом на фоне терапии АСК (100 мг в день) и клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг в день). Резистентных к клопидогрелю оказалось достоверно больше в группе больных сахарным диабетом по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена как через 24 ч после назначения нагрузочной дозы, так и через 1 мес лечения.

Таким образом, существует множество методов определения чувствительности к антитромбоцитарным препаратам, но ни один из них не лишен недостат-

ков. Кроме того, нет единого подхода по интерпретации полученных результатов и не разработано рекомендаций по их использованию в практической деятельности. На сегодняшний день наиболее изученным методом оценки функции тромбоцитов остается оптическая агрегометрия, однако крупных контролируемых исследований по изучению данной проблемы еще не проводилось.

Клинические последствия резистентности к антитромбоцитарным препаратам

Появляется все больше доказательств того, что биохимическая резистентность к антитромбоцитарным препаратам имеет реальную клиническую значимость. Анализ, проведенный в клиниках Кливленда, выявил корреляцию между резистентностью к АСК и клиническими исходами, а также показал, что у больных с резистентностью к АСК более чем в 3 раза возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем (таких как смерть, инсульт или ИМ) [54]. Больные ОКС представляют группу высокого риска развития сосудистых осложнений. Известно, что, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, 10–15% больных ОКС умирают или переносят крупноочаговый инфаркт миокарда. Примерно 20% больных, перенесших ОКС, в течение года требуется повторная госпитализация. Исследование ENACT [66] показало, что у 9% больных с нестабильной стенокардией, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, развивается ИМ.

Eikelboom и соавт. измеряли уровень 11-дегидротромбоксана B_2 в моче у пациентов, входящих в исследование HOPE, на фоне терапии АСК [49]. При этом оказалось, что чем выше была экскреция 11-дегидротромбоксана B_2 , тем больше была вероятность развития в последующие 5 лет сердечно-сосудистых катастроф. Относительный риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта при высоком уровне экскреции метаболита составил 1,8 ($p=0,009$).

Gum, Topol и соавт. [44] изучали резистентность к АСК (325 мг в день) у пациентов со стабильным течением ИБС и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями. Из 326 пациентов 17 (5,2%) оказались резистентными к АСК. За почти 2 года наблюдения у этих пациентов в 3 раза чаще регистрировались летальные исходы, инфаркт миокарда или инсульт по сравнению с чувствительными к АСК участниками (24 против 10%).

По данным исследования Chen, резистентность к АСК была выявлена у 27% из 468 обследованных пациентов с ИБС, получавших этот препарат. Резистентность ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Наиболее часто резистентность наблюдалась у лиц пожилого возраста,

женщин (46,1%), больных артериальной гипертензией (72,7%), гиперлипидемией (68,8%) и сахарным диабетом (39,1%). Самый высокий уровень резистентности (90,6%) наблюдался у пациентов, получавших низкие (менее 100 мг/сут) дозы АСК. Напротив, у получавших АСК в дозах выше 300 мг/сут резистентность не обнаружена [55].

Chen и соавт. также изучали последствия резистентности к АСК после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [56]. Всем больным назначался клопидогрель более чем за 12 ч до процедуры в нагрузочной дозе 300 мг и 75 мг утром накануне процедуры. В результате 29 человек (19,2%) оказались резистентными к АСК, что коррелировало с высокой частотой миоинфаркта по данным тропонинового теста (51,7 по сравнению с 24,6%, $p=0.006$), проведенного после ЧКВ.

Matetzky и соавт. изучали антитромбоцитарный эффект клопидогреля у 60 больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые подвергались первичной ангиопластике с целью определить, влияют ли различия в чувствительности к клопидогрелю на клинические исходы. [57]. Все больные получали АСК (300 мг при поступлении, затем 200 мг/сут) и клопидогрель (300 мг сразу после ангиопластики, затем 75 мг/сут в течение 3 мес). Пациенты были разделены на 4 квартили согласно процентному снижению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 6-й день в сравнении с исходным уровнем (т.е. до назначения нагрузочной дозы клопидогреля). Пациенты в первой квартили были резистентны к действию клопидогреля и в течение 6 мес последующего наблюдения имели наибольшую частоту сердечно-сосудистых осложнений (88%) по сравнению с пациентами 2-4-й квартилей ($p=0.007$). Пациенты с повторными сердечно-сосудистыми событиями были старше ($p=0.008$), имели более высокий класс по Killip при поступлении ($p=0.004$), и у них на 3-6-й дни отмечалось меньшее снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($90\pm 16\%$), чем у больных без событий ($64\pm 27\%$, $p<0.001$). Авторы отмечают, что инфаркт миокарда характеризуется повышенным образованием тромбина, и увеличение активности тромбоцитов при данном состоянии во многом обусловлено действием тромбинзависимого активирующего пептида. Клопидогрель лишь в незначительной степени подавляет агрегацию тромбоцитов, активируемых тромбинзависимым активирующим пептидом. Был сделан вывод, что резистентность к клопидогрелю, отмечающаяся у значительной доли больных ИМ с подъемом сегмента ST (до 25%), ассоциируется с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий.

По-видимому, одной из основных причин раннего тромбоза коронарных стентов является наличие резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Robert

Klamroth и соавт. [58] изучали агрегацию тромбоцитов у 20 больных с тромбозом коронарных стентов в пределах 4 нед после стентирования коронарных артерий. Оценка чувствительности к антиагрегантам показала, что 2 из 20 пациентов были резистентны к АСК (агрегация тромбоцитов после индукции 0,5 мг/мл арахидоновой кислотой $>30\%$), 9 из 20 – к клопидогрелю (агрегация тромбоцитов после индукции 20 ммоль АДФ $>30\%$), 2 из 20 – к обоим препаратам. Таким образом, недостаточное подавление агрегации тромбоцитов при наличии резистентности к АСК и/или к клопидогрелю может служить причиной раннего тромбоза коронарных стентов, в связи с этим своевременное определение активности тромбоцитов может помочь в профилактике тромбоза стентов при вмешательствах на коронарных артериях.

Результаты перечисленных исследований подтверждают наличие резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Часть пациентов находится в группе повышенного риска таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт. В связи с этим чрезвычайно важным становится проведение широкомасштабных исследований по изучению клинических последствий биохимической резистентности к антитромбоцитарным препаратам.

Все больше осознавая клиническую значимость резистентности к антитромбоцитарным препаратам, закономерно задать вопрос, как же на практике можно преодолеть данное состояние?

Пути преодоления резистентности к антитромбоцитарным препаратам

Единогласного подхода по преодолению резистентности к антитромбоцитарным препаратам не существует. Один из путей заключается в коррекции клинических факторов, потенциально влияющих на развитие резистентности. К ним относят контроль за уровнем гликемии, холестеринемии, соблюдение режима приема препаратов и сведение к минимуму межлекарственного взаимодействия.

В настоящее время нет убедительных данных в пользу увеличения дозы АСК для преодоления резистентности [2]. Результаты исследований BRAVO и CURE указывают на увеличение риска серьезных кровотечений при повышении дозы АСК [5,67]. Однако есть вероятность, что у определенной группы пациентов увеличение дозы АСК позволит преодолеть резистентность. По-видимому, у пациентов, резистентных к АСК, преобладает преимущественно АДФ-зависимый путь активации тромбоцитов, в связи с чем они могут оказаться более чувствительными к терапии клопидогрелем. Это предположение не противоречит исследованиям CURE и CREDO.

Один из способов преодоления резистентности –

увеличение нагрузочной дозы клопидогреля. Так, в исследовании ARMYDA-2, включившем 255 больных ИБС (25% с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ), риск смерти, ИМ и потребности в экстренной реваскуляризации за 30 дней наблюдения составил 4% у пациентов, получавших нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг перед проведением ЧКВ, в сравнении с 12% среди принимавших 300 мг [59]. В исследовании ISAR-CHOICE также было показано, что при использовании 600 мг клопидогреля по сравнению с 300 мг достигается более быстрое и эффективное снижение функции тромбоцитов [60].

Разработка альтернативных антитромбоцитарных препаратов дает основание надеяться на появление новых эффективных схем лечения. Появились такие препараты, как прасугрел (CS-747), кангрелор для в/в введения и AZD6140.

Прасугрел (CS-747) – новый антитромбоцитарный препарат из группы тиенопиридинов с быстрым началом действия и длительной активностью. При проведении клинических испытаний I фазы было показано, что прием прасугрела в нагрузочной дозе 60 мг позволяет достичь более быстрого и выраженного снижения агрегации тромбоцитов по сравнению с приемом клопидогреля в нагрузочной дозе 300 мг или более высокой – 600 мг. В исследовании JUMBO-TIMI-26 (II фаза клинических испытаний) показана безопасность перорального приема прасугрела при проведении ЧКВ [61]. Частота геморрагических осложнений оказалась низкой как в группе прасугрела, так и в группе клопидогреля (1,7% против 1,2%). На фоне приема прасугрела к 30-му дню отмечалась недостоверная тенденция к снижению частоты ишемических событий, включавших ИМ, инсульт, возвратную ишемию. Реваскуляризация требовалась больным, получающим прасугрел, значительно реже – 0,6% против 2,4% в группе клопидогреля (относительный риск 0,25, $p=0,003$). Начата III фаза испытаний под названием TRITON-TIMI-38 по изучению эффективности и безопасности прасугрела в сравнении с клопидогрелем примерно у 13 000 больных с ОКС в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Завершение исследования планируется в 2007 г.

Кангрелор – новый антагонист тромбоцитарных P_2Y_{12} -рецепторов, разработанный для лечения ОКС. Учитывая механизм действия, на фоне терапии кангрелором степень снижения функции тромбоцитов может быть большей по сравнению с клопидогрелем. Кроме того, для активации данного препарата не требуется метаболизма в печени [62]. Данный препарат изучался в качестве в/в инфузии в дозе 2-4 мг/кг в минуту, и была показана эффективность кангрелора у больных с острым инфарктом миокарда в дополнение к фибринолитической терапии или ЧКВ [63, 64]. Окончатель-

ная информация по эффективности и безопасности данного препарата будет получена после проведения III фазы испытаний.

AZD6140 является пероральным антагонистом рецепторов P_2Y_{12} , который приводит к более полному подавлению функции тромбоцитов, чем клопидогрель. В исследовании DISPERSE2 (стадия клинических испытаний IIb) изучалась эффективность 2 режимов дозирования (90 или 180 мг дважды в день) по сравнению с терапией клопидогрелем (300 мг, в последующем 75 мг в день) у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [65]. Во всех группах были получены сходные данные по частоте геморрагических осложнений, а также по частоте комбинированной конечной точки, включившей сердечно-сосудистую смерть, инсульт или рецидивирующую стенокардию. Для окончательных выводов необходимо дальнейшее изучение данных препаратов.

Таким образом, целесообразна разработка унифицированной методики для оценки функции тромбоцитов, определение показаний для ее использования, разработка единых критериев резистентности. При назначении антиагрегантной терапии важен индивидуализированный подход с учетом особенностей каждого пациента, который заключается в подборе препаратов различного механизма действия в различных дозировках. Однако для осуществления этого подхода необходимо проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332:349-60.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348: 1329-39.
5. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
8. Chen Z, Jiang L, Chen Y, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
9. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1127-29.
10. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004;92:311-6.
11. Fifth annual conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology: San Francisco, California, USA: 6-8 May 2004.
12. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.

13. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-71.
14. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-7.
15. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function - a flow cytometry study. *Eur Heart J* 2003;24:1744-9.
16. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003;108:921-4.
17. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004;164:2051-7.
18. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001;159:239-41.
19. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-4.
20. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz MJO, et al. Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004;25:1898-902.
21. Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD, et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the plavix use for treatment of congestive heart failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J* 2003;146:713-20.
22. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2005;207(1):59-64.
23. Rasmanis G, Vesterqvist O, Green K, et al. Effects of intermittent treatment with aspirin on thromboxane and prostacyclin formation in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2(8605): 245-7.
24. Heper G, Bayraktaroglu M. The importance of von Willebrand factor level and heart rate changes in acute coronary syndromes: a comparison with chronic ischemic conditions. *Angiology* 2003;54:287-99.
25. Malhotra S, Sharma YP, Grover A, et al. Effect of different aspirin doses on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease. *Intern Med J* 2003;33:350-4.
26. Gordon JL. Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem J* 1986;233:309-19.
27. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;66:557-8.
28. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:948-54.
29. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1286-93.
30. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin is reduced in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326:82-3.
31. Christiaens L, Macchi L, Herpin D, et al. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res* 2003;108:115-9.
32. Weber AA, Zimmerman KC, Meyer-Kirchath J, et al. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999;353:900.
33. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542-7.
34. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002;288:2008-14.
35. Serhan CN, Hong S, Gronert K, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002;196:1025-37.
36. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP IIb/IIIa) and C-5T kozak (GP Ib [alpha]) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1115-9.
37. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. PI(A2) Polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001;104:2666-72.
38. Pontiggia L, Lassila R, Pederiva S, et al. Increased platelet-collagen interaction associated with double homozygosity for receptor polymorphisms of platelet GPIa and GPIIb. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2093-8.
39. Quinn M, Topol EJ. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. *Pharmacogenomics* 2001;2:341-52.
40. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 2005;95:805-8.
41. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, et al. P2Y12 H2 Haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation* 2003;108:2971-3.
42. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003;108:989-95.
43. von Beckerath N, von Beckerath O, Koch W, et al. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:199-204.
44. Gum PA, Chotke-Marchant K, Welsh PA, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
45. Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff AM, et al. Rapid platelet-function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999;99:620-5.
46. Stejskal D, Proskova J, Petzelova A, et al. Application of cationic propyl gallate as inducer of thrombocyte aggregation for evaluation of effectiveness of anti-aggregation therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2001;145:69-74.
47. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra rapid platelet function assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003;92:1492-4.
48. Catella F, Healy D, Lawson JA, FitzGerald GA. 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5861-5865.
49. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-5.
50. Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, et al. Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem* 2005;51(6):957-65.
51. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908-13.
52. Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003;89: 783-7.
53. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54:2430-5.
54. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(1):15-28.
55. Lee PY, Chen WH, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2005;118(7):723-7.
56. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122-6.
57. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
58. Klamroth R, Hoffmann S, Andresen D, Landgraf H. Clopidogrel resistance and aspirin resistance - a cause of coronary artery stent thrombosis? *American Society of Hematology* 2004 104: Abstract 4070.
59. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results from the ARMYDA-2 study. *Circulation* 2005;111:1-8.
60. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946-50.
61. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111:3366-73.
62. Storey RF, Wilcox RG, Heptinstall S. Comparison of the pharmacodynamic effects of the platelet ADP receptor antagonists clopidogrel and AR-C69931MX in patients with ischaemic heart disease. *Platelets* 2002;13:407-13.
63. Asfour AI, Greenbaum AB, McFarland TM, et al. Facilitated angioplasty with combined ADP P2T receptor blockade and fibrinolysis for the treatment of acute myocardial infarction: results from the STEP-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:39.
64. Greenbaum AB, Ohman EM, Gibson MS, et al. Intravenous adenosine diphosphate P2T platelet receptor antagonism as an adjunct to fibrinolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:281.
65. Cannon C, Husted S, Storey R, et al. for the DISPERSE 2 Investigators. The DISPERSE 2 Trial: Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of AZD6140, the First Oral Reversible ADP Receptor Antagonist, Compared with Clopidogrel in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. In: American Heart Association Scientific Sessions. Dallas, TX: 2005.
66. Fox KA, Cockcroft DV, Deckers J, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Network for Acute Coronary Treatment*. *Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
67. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:399-406.