

# Современные аспекты применения препарата клопидогрел для лечения и профилактики атеротромбоза

*Г.И. Сторожаков, О.А. Тронина*

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции в структуре летальности населения как экономически развитых, так и развивающихся стран. Российские показатели смертности от кардиоваскулярной патологии значительно выше таковых в других экономически развитых странах Европы. По данным Минздравсоцразвития России, за последние 2 года в нашей стране от болезней системы кровообращения умерло 2,4 млн. человек. Среди сердечно-сосудистых заболеваний лидирующее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (49,3%) и цереброваскулярные заболевания (в основном инсульт) (35,3%). Таким образом, до 85% всех кардиоваскулярных смертей ассоциированы с нозологиями, в основе которых лежат атеросклероз и атеротромбоз [1].

Атеротромбоз в настоящее время признан одним из основных механизмов патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Вследствие этого в качестве важнейшего компонента рационального лечения сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается адекватная антитромботическая терапия (АТТ), направленная на предотвращение повторных ишемических событий, которые, как правило, протекают еще в более тяжелой форме или имеют более высокую вероятность летального исхода. В зависимости от нозологии основу АТТ могут составлять препараты, воздействующие на процесс свертывания крови (подавляя функцию тромбоцитов либо угнетая каскад коагуляции), а также средства, направленные на разрушение уже сформировавшихся тромбов с восстановлением проходимости артерий [2, 3].

В данном обзоре мы остановимся на современных аспектах применения антиагрегантов, что продиктовано появлением новых убедительных данных относительно эффективности и целесообразности комбинированной антиагрегантной терапии, которые нашли отражение в последних редакциях рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians) по антитромботическому лечению и тромболитической те-

рапии, Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Американской коллегии кардиологии/Американской ассоциации кардиологов (American College of Cardiology – ACC/American Heart Association – АНА) по лечению больных с острым коронарным синдромом (ОКС), мерцательной аритмией (МА) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также в отечественных рекомендациях по лечению пациентов с ОКС, стабильной стенокардией и МА [3–5].

Морфологически атеротромбоз характеризуется появлением эрозий, трещин или разрывов на поверхности атеросклеротической бляшки и формированием на поврежденной поверхности тромбов различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии. Наиболее важными с клинической точки зрения и прогноза бассейнами, в которых развивается атеротромбоз, являются брахиоцефальные артерии, коронарные сосуды и артерии нижних конечностей. В зависимости от локализации и размера тромба данное состояние может проявляться нарушением мозгового кровообращения различной степени выраженности, стенокардией напряжения, ОКС или симптомами перемежающейся хромоты [6]. До тех пор пока сохранены покрывка и слой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеротромбоза носят стабильный характер, однако при повреждении фиброзной покрывки на поверхности формируется тромб, состоящий из тромбоцитов и нитей фибрина, пространство между которыми заполнено эритроцитами. Формирование тромба создает условия для нестабильности кровообращения в соответствующем органе, а при быстром росте тромба возникает окклюзия артерии, которая может привести к развитию инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта или гангрены нижней конечности.

Крайне важно то, что атеротромбоз является генерализованным, динамичным и постоянно прогрессирующим заболеванием, а активация тромбоцитов и запуск каскада коагуляции при тромбообразовании происходят параллельно.

Таким образом, очевидно, что применение препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов и обладающих антитромботической активностью, для профилактики и лечения данного состояния представляется патогенетически обоснованным.

С точки зрения доказательной медицины в различных клинических ситуациях у пациентов с проявлениями атеро-

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

**Геннадий Иванович Сторожаков** – профессор, акад. РАМН, президент РГМУ, зав. кафедрой.

**Ольга Алексеевна Тронина** – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

тромбоза доказана эффективность антитромбоцитарных препаратов, в том числе аспирина, клопидогрела, тиклопидина, и их комбинации, а также непрямого антикоагулянта варфарина. При этом если долгое время безусловное лидерство принадлежало аспирину, то в последние годы, особенно по мере внедрения в широкую практику интервенционных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, всё более прочные позиции занимает препарат клопидогрел (Плавикс) [7].

Антитромбоцитарное действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) основано на необратимом ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов и опосредованном уменьшении синтеза тромбосана  $A_2$ , который является индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстриктором. Блокада синтеза тромбосана при назначении АСК сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов (в течение 7–10 дней). Благодаря описанному механизму действия назначение аспирина позволяет на 30% снизить частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий и на 15% показатели кардиоваскулярной смертности. Ацетилсалициловая кислота доказанно снижает частоту ИМ и смертность в группе больных со стабильной стенокардией и различными формами ОКС (нестабильной стенокардией, ИМ с наличием зубца Q и без него), а также у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ). Безусловно оправданным является также применение аспирина у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [2, 3].

Однако имеется целый ряд противопоказаний к назначению АСК (аллергические реакции, в том числе особая форма бронхиальной астмы, тяжелая патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гемофилия и высокий риск кровотечений). Кроме того, в последние годы был выявлен феномен, получивший название аспиринорезистентность, под которой понимают отсутствие снижения синтеза тромбосана при применении аспирина. Важным клиническим аспектом ограничения применения аспирина в кардиологии является возможность ослабления гемодинамических эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Это имеет особое значение у пациентов с тяжелой застойной ХСН.

В течение последних лет постоянно проводится поиск новых схем антиагрегантной терапии, способных превзойти эффект аспирина без увеличения риска геморрагических осложнений. И в этом аспекте группой препаратов, показания к применению которой в последние годы значительно расширились, являются производные тиенопиридина – тиклопидин и клопидогрел. Механизм их действия связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Тиклопидин и клопидогрел необратимо модифицируют P2Y<sub>1</sub>-рецептор на поверхности тромбоцитов, что приводит к угнетению аденилатциклазного механизма и блокированию их агрегации. Начало действия тиенопиридинов отсрочено, что связано с необ-

ходимостью их превращения в печени в активные метаболиты. По мере внедрения в практику было выявлено достаточно большое количество серьезных нежелательных побочных эффектов тиклопидина, к которым относятся возможность развития гиперхолестеринемии, нейтропении, реде тромбоцитопении, анемии и тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Клопидогрел (Плавикс) продемонстрировал безусловно лучший профиль безопасности и в настоящее время практически вытеснил тиклопидин в большинстве клинических ситуаций [6].

Клопидогрел быстро всасывается, и начало его действия наступает быстрее, чем у тиклопидина. В частности, при использовании нагрузочной дозы в 300 мг ингибирование агрегации тромбоцитов начинается через 2 ч и достигает пика через 48 ч. Необходимо помнить, что эффективность клопидогрела напрямую зависит от дозы, но уже после приема первой таблетки агрегация тромбоцитов подавляется на 40%. На фоне регулярного приема действие усиливается, но полностью исчезает через 7 дней после отмены препарата.

В эксперименте было продемонстрировано, что биодоступность клопидогрела возрастает при его приеме во время еды, а негативное влияние на фармакокинетику препарата может оказывать курение [8]. Исследования указывают на отсутствие необходимости уменьшать дозу клопидогрела у пациентов с почечной недостаточностью и на достаточную безопасность его применения у пациентов с печеночной дисфункцией [9].

Последние данные демонстрируют наличие индивидуальной вариабельности агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела. Необходимо отметить, что имеются убедительные факты в пользу того, что эффективность данного препарата зависит от сопутствующей терапии. Очевидно, что на способность клопидогрела подавлять функцию тромбоцитов потенциально могут влиять препараты, метаболизм которых происходит с помощью того же, что и клопидогрел, цитохрома P3A4. Однако описано не так много клинически значимых взаимодействий препарата с другими лекарственными средствами. Так, было выявлено, что ингибитор цитохромов CYP3A4 и CYP3A5 кетоконазол препятствует образованию активного метаболита клопидогрела и снижает его антиагрегантное действие, тогда как индуктор микросомальной окислительной системы рифампин усиливает действие препарата на тромбоциты, в том числе у исходно резистентных к клопидогрелу пациентов [10, 11].

Учитывая, что в отдельных клинических ситуациях требуется назначение трехкомпонентной антитромботической терапии, важно, что клопидогрел в стандартной дозе 75 мг/сут в комбинации с варфарином не приводил к значимым изменениям международного нормализованного отношения (МНО) и плазменной концентрации последнего [12].

Достаточно широко обсуждалась вероятность негативного влияния статинов на антиагрегантное действие клопидогрела. Однако, несмотря на то что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, флувастатин) метабо-

лизируются теми же цитохромами, в большинстве исследований не обнаружено значимого снижения содержания активного метаболита клопидогрела в плазме крови при одновременном приеме со статинами [13, 14]. Также нет данных в пользу значимого лекарственного взаимодействия клопидогрела с ранитидином [15].

С клинической точки зрения крайне важным остается также вопрос об эффективности совместного приема клопидогрела и ингибиторов протонной помпы (ИПП). С одной стороны, во всех последних редакциях рекомендаций по лечению различных форм ИБС имеется пункт, согласно которому всем пациентам, получающим двухкомпонентную АТТ, должны одновременно быть назначены ИПП. С другой – широкий резонанс в 2009 г. получило заявление FDA, согласно которому следует избегать одновременного использования клопидогрела и омепразола из-за влияния последнего на уровень активного метаболита и противотромботическую активность клопидогрела [16]. Однако имеются отдельные исследования (TRITON и COGENT), в ходе которых ухудшения клинических исходов при взаимодействии тиапиридинов с ИПП выявлено не было [17]. Вероятно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Как уже было сказано, клопидогрел хорошо переносится, но при его применении возможно развитие побочных явлений. Доказано, что краткосрочный прием препарата не оказывает значимого влияния на слизистую желудка [18]. Тем не менее нужно помнить, что тромбоциты являются источником ростовых факторов, стимулирующих ангиогенез в стенке желудка. В связи с этим, угнетая функцию тромбоцитов, клопидогрел, не оказывая прямого негативного воздействия на слизистую желудка, может препятствовать заживлению язв и эрозий [19].

Результаты проведенных исследований показывают, что на фоне монотерапии клопидогрелом риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ достаточно велик, однако он ниже такового при применении АСК. Так, в исследовании CAPRIE в течение длительного наблюдения частота желудочных кровотечений на фоне терапии клопидогрелом в дозе 75 мг/сут составила 0,52%, а при приеме АСК – 0,72% [20]. Вероятность кровотечения безусловно увеличивается при применении комбинации клопидогрел + аспирин. По данным метаанализа пяти наиболее крупных рандомизированных исследований клопидогрела (CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT и CHARISMA, суммарное число пациентов в которых равнялось 79624), частота больших кровотечений из ЖКТ у пациентов, получающих двойную АТТ, составляла в среднем 1,6% в год [21]. Риск геморрагий дополнительно возрастает при комбинации клопидогрела с антикоагулянтами непрямого действия [22] и становится максимальным при тройной схеме АТТ (клопидогрел + аспирин + варфарин) [23]. У пациентов с высоким риском внутреннего кровотечения целесообразно избегать длительного использования клопидогрела, особенно в составе двух- и трехкомпонентной схемы. Редким, но крайне тяжелым осложнением при приеме клопидогрела является

развитие тромботической тромбоцитопенической пурпурой, в связи с этим все пациенты, получающие тиапиридины, нуждаются в регулярном гематологическом контроле, прежде всего в первые месяцы приема.

В последние годы появились интересные данные о том, что положительные эффекты клопидогрела, возможно, выходят за рамки его влияния на агрегационную способность тромбоцитов. Было продемонстрировано, что на фоне приема препарата у пациентов с хроническими формами ИБС увеличивается биодоступность эндотелиального оксида азота и снижается содержание биомаркеров оксидативного стресса. Это позволило авторам предположить, что выраженность эндотелиальной дисфункции на фоне приема клопидогрела может уменьшаться, причем этот эффект препарата носит дозозависимый характер [24, 25].

По мере увеличения количества данных в пользу высокой эффективности клопидогрела (Плавикса) возникла потребность в доказательствах того факта, что он превосходит аспирин. Это было продиктовано прежде всего тем, что многие авторы, указывая на относительно более высокую стоимость препарата, ставили под сомнение оправданность его применения.

Одним из ранних исследований, подтвердившим эффективность клопидогрела в отношении профилактики ишемических осложнений атеротромбоза, локализованного в различных сосудистых бассейнах, стал протокол CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). В исследование было включено 19 185 больных с ИМ, инсультом или стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. Больные были разделены на две группы, первые получали АСК в дозе 325 мг/сут, вторые – клопидогрел 75 мг/сут. В ходе исследования изучали способность данных препаратов предотвращать развитие ИМ, ишемического инсульта, окклюзии коронарных стентов и шунтов, а также их состоятельность в составе комбинированного лечения ОКС без подъема сегмента ST. По результатам наблюдения было продемонстрировано, что клопидогрел не менее эффективен, чем АСК, а вероятно, даже превосходит его в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Относительный риск (ОР) развития ИМ, инсульта и внезапной сердечной смерти при использовании клопидогрела был достоверно меньше, чем при использовании аспирина ( $p = 0,043$ ) [26].

Таким образом, стало ясно, что появился препарат, способный как создать конкуренцию аспирину, так и дополнить его антиагрегантный эффект, учитывая разницу в механизмах действия. В связи с этим дальнейшие исследования эффективности клопидогрела были направлены, с одной стороны, на выявление тех клинических ситуаций, в которых его применение может стать предпочтительным по сравнению с АСК, а с другой стороны, на изучение возможных преимуществ их совместного применения.

В 2001 г. были представлены результаты исследования CLASSICS, в которое было рандомизировано 1020 больных, подвергшихся стентированию коронарной артерии.

Данный протокол продемонстрировал преимущество клопидогрела по сравнению с тиклопидином в отношении частоты развития нежелательных явлений [27]. Геморрагические осложнения, тромбоцитопения, нейтропения и другие побочные эффекты в ходе наблюдения практически в 2 раза чаще регистрировались у больных, получавших тиклопидин (9,12 по сравнению с 4,56%). Данное исследование послужило толчком к широкому применению клопидогрела у пациентов, подвергающихся ЧКВ. В этом же исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость нагрузочной дозы клопидогрела (300 мг).

Преимущество совместного применения клопидогрела и АСК, которое в настоящее время принято называть двухкомпонентной схемой АТТ, при ОКС без подъема сегмента ST было убедительно доказано в ходе крупного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [28]. В исследовании 12562 больных с ОКС без подъема сегмента ST, средний возраст которых составил 64 года, в первые 24 ч после появления симптомов были рандомизированы на две группы. Из них 6259 пациентам в дополнение к АСК (от 75 до 325 мг/сут) был назначен клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, далее 75 мг 1 раз в сутки), а 6303 больных получали аспирин + плацебо. Средняя продолжительность наблюдения по результатам исследования составила 9 мес. Такие сердечно-сосудистые события, как внезапная смерть, нефатальный ИМ и инсульт, достоверно реже регистрировались в группе больных, принимавших комбинированное лечение клопидогрел + АСК (ОР в группе клопидогрела по сравнению с группой плацебо составил 0,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ). При этом преимущество клопидогрела было отмечено уже в первые 24 ч лечения. В группе двухкомпонентной терапии во время госпитализации реже рецидивировал тяжелый болевой синдром, было зафиксировано меньшее количество случаев сердечной недостаточности, а потребность в реваскуляризации миокарда была меньше. Был выявлен и основной недостаток комбинации аспирин + клопидогрел – увеличение количества серьезных кровотечения (3,7 по сравнению с 2,7% в группе плацебо, ОР 1,38;  $p = 0,001$ ). Однако важно то, что количество угрожающих жизни кровотечений (включая геморрагический инсульт) в исследуемых группах существенно не различалось (2,1 и 1,8%;  $p = 0,13$ ).

В исследование PCI-CURE вошло 2658 больных, которым была выполнена баллонная ангиопластика или стентирование коронарной артерии. Продолжительность наблюдения и приема клопидогрела после ЧКВ составила около 12 мес. Полученные результаты продемонстрировали отчетливые преимущества двухкомпонентной схемы при интервенционных методах лечения коронарного атеротромбоза. При этом отмечено снижение количества как ранних (первичных) событий (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация в первые 30 сут), так и вторичных исходов (смерть + ИМ в течение 400 сут наблюдения) [29].

Наконец, предпочтительность длительной (12 мес) терапии клопидогрелом у больных после ЧКВ была убедительно подтверждена в ходе исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation). В протокол вошло 2116 больных, подвергшихся ЧКВ, большинству из которых оно было выполнено по поводу ОКС [30]. Продолжительное (в течение 1 года) применение комбинации клопидогрела с АСК привело к сокращению количества смертей, ИМ и инсультов на 26,9% ( $p = 0,02$ ) по сравнению с группой, получавшей АСК и плацебо. В этом исследовании также было выявлено, что эффективность лечения повышалась в случае, когда нагрузочная доза клопидогрела (300 мг) и АСК (325 мг) назначалась не менее чем за 6 ч до проведения коронарной ангиопластики, а более поздний прием клопидогрела не оказывал влияния на конечные точки.

В настоящее время интервенционная кардиология является одной из основных областей применения клопидогрела. В большинстве контролируемых клинических исследований было продемонстрировано достоверное улучшение исходов реваскуляризирующих процедур у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел. Длительный (12 мес) прием клопидогрела после ЧКВ ассоциируется с меньшей частотой возникновения комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний + ИМ + реваскуляризация), а также со снижением относительного риска смерти и ИМ на 25% ( $p = 0,03$  и  $p = 0,047$  соответственно) [29].

В рандомизированном многоцентровом исследовании PCI-CLARITY (PCI-Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) был продемонстрирован положительный эффект клопидогрела у пациентов, которым ЧКВ и стентирование выполнялись по поводу ИМ с подъемом сегмента ST [31]. Данный протокол был фрагментом крупного исследования CLARITY-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28, в котором были проанализированы исходы заболевания у 1863 пациентов, подвергшихся тромболитической терапии по поводу острого ИМ с подъемом сегмента ST. Участники исследования одновременно с тромболитическим случаем были рандомизированы в группы клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут до момента проведения ангиографии) или плацебо. Все участники исследования также получали АСК. Коронароангиография (КАГ) выполнялась в срок от 2 до 8 сут (в среднем через 3,5 дня) после включения пациентов в исследование. Всем пациентам, нуждавшимся в стентировании, с момента выполнения КАГ был назначен клопидогрел в тех же дозировках (300 + 75 мг/сут). Терапия клопидогрелом, предшествующая коронарному вмешательству, достоверно снижала частоту первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + рецидив ИМ + ишемический инсульт) с момента проведения ЧКВ и до 30-го дня после рандомизации (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,85;  $p = 0,008$ ). Частота развития ИМ и инсульта до ЧКВ была также достоверно ниже в группе клопидогрела (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40–0,95;  $p = 0,03$ ). В целом двухкомпонентная схема по сравнению с монотерапией АСК значи-



тельно снижала смертность от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов в течение 30 дней с момента рандомизации (ОР 0,59; 95% ДИ 0,43–0,81;  $p = 0,001$ ). При этом частота больших и малых кровотечений на фоне комбинированной терапии и изолированного применения аспирина практически не различалась (2,0 и 1,9% соответственно;  $p > 0,99$ ) [32].

Высокая эффективность двухкомпонентной схемы (по сравнению с монотерапией аспирином) у пациентов, подвергшихся ЧКВ со стентированием по поводу ОКС, подтверждена результатами метаанализа 8 крупных рандомизированных исследований, опубликованных до 2006 г. Всего в анализ было включено 91 744 пациента. Двойная схема АТТ у больных, перенесших инвазивную реваскуляризацию, по сравнению с монотерапией АСК уменьшала относительный риск комбинированной конечной точки (смерть + повторный ИМ + инсульт) на 34%. Однако комбинированная терапия ассоциировалась с достоверным повышением риска больших кровотечений в тех случаях, когда длительность исследования превышала 1 мес (ОР 1,80; 95% ДИ 1,40–2,30) [33].

В отличие от инвазивных вмешательств у пациентов с ОКС эффективность и безопасность применения клопидогрела перед плановыми вмешательствами на коронарных сосудах исследованы в меньшей степени. По данным отдельных публикаций, назначение клопидогрела перед проведением ЧКВ не приводит к существенному дополнительному снижению агрегации тромбоцитов у больных со стабильной стенокардией, получающих аспирин [34]. В связи с этим некоторые авторы высказывают мнение, что у больных хронической ИБС и с низким риском можно обойтись без дополнительной АТТ после планового ЧКВ и стентирования коронарных артерий [35]. Однако результаты исследования CREDO свидетельствуют о преимуществе двухкомпонентной схемы перед монотерапией АСК у пациентов, перенесших плановое инвазивное вмешательство. В ходе этого протокола было продемонстрировано, что применение клопидогрела (Плавикса) ассоциируется со снижением частоты повторной реваскуляризации целевой коронарной артерии и, что крайне важно, учитывая достаточно высокую стоимость препарата, является экономически эффективным [36].

В настоящее время целесообразность применения клопидогрела перед и после планового стентирования коронарных артерий не вызывает сомнения. Это нашло отражение в последних редакциях всех соответствующих рекомендаций по чрескожным коронарным инвазивным вмешательствам (ACC/AHA, ESC) [37, 38].

Исходя из патогенеза заболевания очевидно, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST антиагреганты должны быть назначены как можно раньше, одновременно с купированием болевого приступа. В связи с этим при отсутствии противопоказаний первая доза АСК назначается всем больным с ОКС без подъема сегмента ST [2] максимально рано. В последней редакции рекомендаций Европейского общества кардиологов четко указывается на целесообраз-

ность параллельно с назначением первой дозы аспирина **всем** таким пациентам назначать нагрузочную дозу клопидогрела, которая составляет 300 мг, с последующим приемом поддерживающей дозы 75 мг в течение 12 мес. Следует обратить внимание на то, что по уровню доказательности (I-A) данный пункт рекомендаций не уступает постулату о необходимости приема аспирина. Использование указанной выше нагрузочной дозы клопидогрела обусловлено тем, что в таком случае эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов достигается в течение 4–6 ч, тогда как при назначении 75 мг препарата оно проявляется лишь через 3–5 дней [39].

Как уже отмечалось выше, в последние годы появились данные, согласно которым нагрузочная доза клопидогрела 600 мг позволяет достичь этого эффекта в течение 2 ч [40, 41]. Этот тезис также внесен в последнюю редакцию Европейских рекомендаций, однако с несколько более низким уровнем доказательности (IIa-B). Американские эксперты в последней редакции рекомендаций, опубликованной в 2009 г., рекомендуют нагрузочную дозу 300–600 мг [42].

Европейское общество кардиологов рекомендует применять двухкомпонентную схему в течение 12 мес даже у тех пациентов, которым не проводится установка стента. Интересно, что в последней редакции согласованных рекомендаций ACC/AHA проведение ЧКВ со стентированием рассматривается в качестве основного метода терапии и соответственно тиенопиридины, и в первую очередь клопидогрел в составе двухкомпонентной терапии, рассматриваются как обязательный компонент лечения в течение не менее чем 12 мес [49]. По истечении данного срока при отсутствии дополнительных показаний следует использовать АСК неопределенно долго, по сути, пожизненно или до появления побочных эффектов.

Кроме того, клопидогрел в дозах, указанных выше, рекомендован пациентам с ОКС в качестве монотерапии при наличии противопоказаний к аспирину (повышенная чувствительность, клинически значимая патология ЖКТ).

В рекомендациях американских экспертов для лечения ОКС с подъемом сегмента ST (2009) появился новый препарат, относящийся к группе тиенопиридинов, – прасугрел. В настоящее время проведены достаточно крупные исследования (TRITON-TIMI 38, MATCH), в которых прасугрел продемонстрировал некоторое преимущество перед клопидогрелом в отношении способности ингибирования агрегации тромбоцитов у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, перенесших срочное ЧКВ [43, 44]. Однако пока во всех исследованиях данный препарат уступает клопидогрелу по безопасности, и частота геморрагических осложнений на фоне терапии прасугрелом статистически и клинически значимо превосходит таковую при применении клопидогрела, что может нивелировать имеющиеся преимущества. Особенно большое количество побочных эффектов при приеме данного препарата зарегистрировано в группах пациентов с сахарным диабетом, старше 75 лет и в ряде других ситуаций, в связи с чем применение препара-

Основные положения рациональной антитромботической терапии в различных клинических ситуациях

Ситуация	Рекомендации
Стабильная стенокардия	Препаратом выбора является АСК в малых дозах (75–100 мг). При непереносимости аспирина, а также у пациентов, перенесших ОКС или ЧКВ, альтернативой является назначение <b>клопидогрела</b> в суточной дозе 75 мг
ОКС	<p>Всем больным при отсутствии противопоказаний рекомендуется неограниченно долгий прием аспирина в суточной дозе 75–100 мг</p> <p>Больным, перенесшим ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, независимо от того, проводилась ли им тромболитическая терапия, рекомендуется продолжить прием <b>клопидогрела</b> в суточной дозе 75 мг в течение 4 нед. Существует мнение экспертов о целесообразности продления терапии <b>клопидогрелом в течение 12 мес</b></p> <p>Больным, перенесшим ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, рекомендуется комбинация аспирина (75–100 мг/сут) и <b>клопидогрела (75 мг/сут) в течение 12 мес</b></p> <p>Больным, перенесшим ИМ с дополнительными факторами риска тромбоза (обширный передний ИМ, наличие ХСН, тромб в полости сердца, МА, тромбоз боли в анамнезе), целесообразно назначение комбинации антагонистов витамина К (МНО 2,0–3,0) с малыми дозами аспирина (не более 100 мг/сут) по меньшей мере в течение 3 мес после ИМ</p>
ЧКВ	<p>Всем пациентам, перенесшим ЧКВ (баллонная ангиопластика и/или стентирование), рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) прием аспирина в суточной дозе 75–100 мг</p> <p>У пациентов с установленным металлическим (без лекарственного покрытия) стентом рекомендуется комбинация аспирина с <b>клопидогрелом. В течение 12 мес прерывание и отмена двухкомпонентной терапии аспирином (75–100 мг/сут) и клопидогрелом (75 мг/сут) строго не рекомендуется</b></p> <p>У пациентов с установленным стентом с лекарственным покрытием <b>длительность приема двухкомпонентной терапии составляет минимум 12 мес</b>. Результаты отдельных наблюдений показали, что при отсутствии кровотока и других противопоказаний двойная АТТ может быть продолжена, ее длительность четко не определена</p> <p>Для пациентов с установленным стентом и имеющих абсолютные показания к приему антагонистов витамина К предлагается использовать <b>трехкомпонентную схему</b>: варфарин (целевое МНО 2,0) + аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг в день. В случае установки непокрытого стента длительность приема клопидогрела составляет 4 нед, а при установке стента с лекарственным покрытием – 1 год</p> <p>У пациентов, перенесших стентирование, рекомендуется использовать <b>клопидогрел</b>, а не тиклопидин</p> <p>У пациентов, перенесших ЧКВ, при отсутствии иных абсолютных показаний применение антагонистов витамина К не рекомендовано</p>
АКШ	<p>Всем пациентам, перенесшим АКШ, рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) прием аспирина в суточной дозе 75–100 мг</p> <p>У больных, перенесших АКШ и имеющих противопоказания к АСК, в качестве антиагреганта рекомендуется назначение <b>клопидогрела</b>. Нагрузочная доза 300 мг через 6 ч после операции, а затем 75 мг/сут неограниченно долго</p> <p>Существует мнение экспертов, что у больных, подвергнутых АКШ в связи с ОКС без подъема ST, к постоянному приему аспирина следует добавить <b>клопидогрел</b> в дозе 75 мг/сут на период до 12 мес</p> <p>У пациентов, имеющих показания к АКШ и постоянно получающих <b>клопидогрел</b> в связи с ОКС, его следует отменить за 5 дней до предполагаемой операции</p> <p>У пациентов, перенесших АКШ, при отсутствии других показаний применение антагонистов витамина К не рекомендовано</p> <p>У пациентов, перенесших АКШ и имеющих показания к назначению антагонистов витамина К (например, искусственные клапаны сердца), предлагается использовать комбинацию аспирина и антагонистов витамина К</p> <p>Всем пациентам, перенесшим маммарно-коронарное шунтирование, рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) прием аспирина в суточной дозе 75–162 мг</p>

та ограничено у некоторых категорий пациентов. Безусловно, для дальнейшего внедрения препарата в практику требуется более детальное изучение как профиля его безопасности, так и возможности использования в других клинических ситуациях [4].

Применение комбинации АСК и клопидогрела согласно современным рекомендациям является рациональным у больных с низким риском, которым проводится только консервативное лечение, а также стало безусловным стандартом у больных, подвергающихся чрескожной баллонной ангиопластике со стентированием, как перед проведением процедуры, так и после нее.

Тактически важно помнить, что если пациенту с ОКС коронароангиография планируется в первые 24–36 ч после госпитализации, то клопидогрел не назначается до тех пор, пока не решится вопрос о дальнейшей тактике ведения. В случае, когда по данным, полученным в ходе коронарографии, принимается решение о немедленном выполнении

ЧКВ, нагрузочная доза препарата может быть дана прямо на катетеризационном столе. Если в дальнейшем планируется АКШ, клопидогрел может быть назначен в указанных ранее дозах и в сочетании с аспирином, однако обязательной является отмена препарата за 5–7 дней до проведения операции. Данная стратегия направлена на уменьшение риска развития геморрагических осложнений и прописана как в европейских, так и в американских рекомендациях. Основные положения современной АТТ представлены в таблице.

Остаются и нерешенные вопросы, в том числе окончательно не определена эффективная нагрузочная доза клопидогрела перед экстренной и плановой реваскуляризацией у лиц, ранее не получавших этот препарат. Многие авторы отмечают, что стандартная нагрузочная доза клопидогрела (300 мг) у больных стабильными формами ИБС, в первую очередь у ранее не получавших аспирина, не вызывает достаточного угнетения агрегационной способности тромбоцитов. Кроме того, предполагается, что у некоторых

пациентов имеет место резистентность к стандартной нагрузочной терапии. В то же время нерешенным остается вопрос, является ли эффективной доза клопидогрела 300 мг у пациентов с ИБС, ранее получавших поддерживающую терапию этим препаратом и нуждающихся в экстренном или плановом инвазивном вмешательстве.

В последние годы стали появляться данные, подтверждающие тот факт, что большая нагрузочная доза клопидогрела (600–900 мг) быстрее и более выражено снижает агрегацию тромбоцитов по сравнению со стандартной дозой [45]. Например, в исследовании RELOAD (Reload with Clopidogrel Before Coronary Angioplasty in Subjects Treated Long Term with Dual Antiplatelet Therapy) было продемонстрировано, что высокая эффективность больших нагрузочных доз имеет место и у больных стабильной стенокардией, ранее длительно принимавших клопидогрел. По некоторым данным, у больных стабильной стенокардией клопидогрел в дозе 600 мг можно применять непосредственно перед инвазивным вмешательством, в то время как стандартная доза препарата должна быть назначена не менее чем за 6 ч до стентирования [46].

В 2007 г. был опубликован метаанализ, в который вошли данные семи рандомизированных и трех нерандомизированных исследований с применением высоких (450–900 мг) нагрузочных доз клопидогрела. Было продемонстрировано, что использование больших нагрузочных доз ассоциируется с достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности и меньшей частотой несмертельного ИМ в течение первого месяца после ЧКВ (ОР 0,54; 95% ДИ 0,32–0,90;  $p = 0,02$ ) и не сопровождается статистически значимым увеличением частоты больших и малых кровотечений [47].

Возможно, данные нового, недавно завершившегося исследования CURRENT-OASIS 7 (Evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy) позволят по-новому взглянуть на возможность более эффективного подхода в лечении пациентов с ОКС с ранним инвазивным вмешательством. Это международное многоцентровое  $2 \times 2$ -факторное рандомизированное исследование (25 087 пациентов) по подбору оптимальных нагрузочных дозировок Плавикса (600 мг нагрузочная доза в 1-й день/150 мг – 2–7-й дни/75 мг – 8–30-й дни по сравнению со стандартной терапией – 300 мг нагрузочная доза в 1-й день/75 мг – 2–30-й дни) в комбинации с аспирином у пациентов с ОКС, подвергшихся ранней инвазивной стратегии лечения. У пациентов с ОКС после раннего ЧКВ, получавших двойную насыщающую дозу клопидогрела, выявлено снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта (снижение относительного риска на 15%) по сравнению с пациентами, получавшими стандартную нагрузочную дозу клопидогрела (3,9 против 4,5%,  $p = 0,036$ ). Кроме этого, в исследовании также продемонстрировано значительное (на 42%) снижение относительного риска доказанного тромбоза стента

(1,2 против 0,7%,  $p = 0,001$ ) при применении клопидогрела в супервысокой дозировке по сравнению с использованием стандартной нагрузочной дозы. При этом не наблюдалось статистически значимых различий по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений в общей популяции и в популяции, подвергшейся ЧКВ. По результатам исследования выявлены очевидные выгоды от использования клопидогрела в супервысоких дозах: на каждую 1000 пациентов с ОКС, перенесших раннюю инвазивную стратегию лечения и получающих вместо стандартной двойную нагрузочную дозу клопидогрела, может быть предотвращено дополнительно 6 новых случаев ИМ и 7 новых случаев тромбозов стентов, причем число кровотечений, связанных с АКШ, не увеличивается, а число больших кровотечений увеличивается незначительно (не более 3) [48].

Предполагается, что интересные данные в отношении выбора наиболее эффективных нагрузочной и поддерживающей доз клопидогрела будут получены в ходе исследований CIPAMI и CURRENT-OASIS 7, в которые планируется включить от 18 до 20 тыс. пациентов [48, 49].

В связи с необходимостью использования нагрузочных доз клопидогрела в ежедневной практике следует отметить, что сегодня для российских потребителей доступен к использованию оригинальный клопидогрел (Плавикс) 300 мг в одной таблетке. Возможно, это позволит добиться еще более высокой комплаентности лечения и снизит вероятность развития побочных эффектов, встречающихся при использовании препарата.

Дискутабельным остается и вопрос об оптимальной поддерживающей дозе клопидогрела в сроки более 30 дней после реваскуляризации. По данным отдельных небольших исследований, прием препарата в дозе 150 мг/сут обеспечивает лучший антиагрегантный эффект по сравнению со стандартной поддерживающей дозировкой (75 мг/сут) [50]. Безусловно, необходимы дополнительные проспективные исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности длительного приема высоких доз клопидогрела.

Не до конца установлен и срок оптимальной продолжительности приема препарата после коронарной ангиопластики и стентирования. Большинство исследований свидетельствуют в пользу того, что продолжительный прием клопидогрела может способствовать уменьшению количества рестенозов после имплантации как металлических стентов, так и стентов с лекарственным покрытием. Недавно были опубликованы данные проспективного рандомизированного открытого исследования RACS (Randomized Argentine Clopidogrel Stent), в которое было включено 1004 пациента с острыми и хроническими формами ИБС после успешной имплантации металлических стентов. Больные были случайным образом рандомизированы в группы краткосрочной (в течение 30 дней) и длительной (180 дней) поддерживающей терапии клопидогрелом. Все пациенты в исследовании получали АСК. Первичная конечная точка (общая смертность + ИМ + инсульт) через 6 мес наблюдения у

пациентов, длительно принимавших клопидогрел, была зафиксирована достоверно реже, чем в контрольной группе (в 1,74 и 4,99% случаев соответственно,  $p = 0,010$ , снижение относительного риска составило 65%) [51].

В другом ретроспективном исследовании изучались отдаленные исходы ЧКВ на коронарных сосудах со стентированием. Были проанализированы данные 530 пациентов, не имевших сердечно-сосудистых событий в течение первых 6 мес после процедуры. У 85% больных в данном протоколе были установлены стенты с лекарственным покрытием. Средняя продолжительность наблюдения составила  $2,4 \pm 0,8$  года. Смертность в группе пациентов, принимавших клопидогрел в течение 1 года и более после интервенционного вмешательства, была достоверно меньше таковой в группе больных, принимавших препарат менее 1 года (14,8 и 3,5% соответственно,  $p < 0,001$ ) [52].

Безусловно, остаются сомнения в отношении эффективности и, в большей степени, безопасности применения тройной антитромботической терапии после ангиопластики и стентирования у пациентов, исходно принимавших антикоагулянты непрямого действия. Как уже было отмечено выше, риск кровотечения при одновременном приеме аспирина, клопидогрела и варфарина оценивается как очень высокий [53]. В связи с этим все современные рекомендации содержат пункт о том, что следует избегать имплантации стентов с лекарственным покрытием больным, нуждающимся в постоянном приеме непрямых антикоагулянтов.

Таким образом, препарат клопидогрел как в качестве монотерапии, так и в комбинации с АСК в настоящее время рекомендован для первичной и вторичной профилактики атеротромботических осложнений. Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что все те преимущества, которые данный препарат продемонстрировал в многочисленных работах, представленных в обзоре, были выявлены при исследовании оригинального препарата Плавикс (Sanofi-aventis). Требуются дополнительные исследования для подтверждения того, что генерики препарата обладают сходными клиническими эффектами. О биоэквивалентности нагрузочных доз генериков данных нет.

### Список литературы

- Graham I. et al.; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG) // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. № 19. P. 2375.
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology; Bassand J.P. et al. // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. № 13. P. 1598.
- Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest.* 2008. V. 133. Suppl. P. 67S.
- Kushner F.G. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. V. 54. № 23. P. 2205.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // *Кардиоваск. тер. и профилактика.* 2007. Т. 6. № 8. Прилож. 1.
- Кропачева Е.С., Панченко Е.П. // *Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов.* 2010. № 3. С. 45.
- Budaj A. et al. // *Circulation.* 2002. V. 106. № 13. P. 1622.
- Nirogi R.V. et al. // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2008. V. 33. № 4. P. 439.
- Deray G. et al. // *Clin. Drug Investig.* 1998. V. 16. № 4. P. 319.
- Farid N.A. et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. V. 81. № 5. P. 735.
- Lau W.C. et al. // *Circulation.* 2004. V. 109. № 2. P. 166.
- Lidell C. et al. // *Thromb. Haemost.* 2003. V. 89. № 5. P. 842.
- Trenk D. et al. // *Thromb. Haemost.* 2008. V. 99. № 1. P. 174.
- Saw J. et al.; CHARISMA Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 50. № 4. P. 291.
- Small D.S. et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. V. 24. № 8. P. 2251.
- Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC) // <http://www.fda.gov/>
- Bhatt D.L. et al.; COGENT Investigators // <http://www.clinicaltrialsresults.org/>
- Fork F.T. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* 2000. V. 35. № 5. P. 464.
- Bhatt D.L. et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *Circulation.* 2008. V. 118. № 18. P. 1894.
- Bhatt D.L. et al. // *Am. Heart J.* 2000. V. 140. P. 67.
- Helton T.J. et al. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2007. V. 7. № 4. P. 289.
- Eikelboom J.W., Hirsh J. // *J. Thromb. Haemost.* 2007. V. 5. Suppl. 1. P. 255.
- Hermosillo A.J., Spinler S.A. // *Ann. Pharmacother.* 2008. V. 42. № 6. P. 790.
- Warnholtz A. et al. // *Atherosclerosis.* 2008. V. 196. № 2. P. 689.
- Heitzer T. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. V. 26. № 7. P. 1648.
- A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee // *Lancet.* 1996. V. 348. P. 1329.
- Bertrand M.E. // *Circulation.* 2001. V. 102. P. 624.
- Vavuranakis M. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 345. P. 494.
- Mehta S.R. et al. // *Lancet.* 2001. V. 358. P. 527.
- Steinhubl S.R. et al.; CREDO Investigators // *JAMA.* 2002. V. 288. № 19. P. 2411.
- Vlaar P.J. et al. // *Circulation.* 2008. V. 118. № 18. P. 1828.
- Sabatine M.S. et al.; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators // *JAMA.* 2005. V. 294. № 10. P. 1224.
- Bowry A.D. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2008. V. 101. № 7. P. 960.
- Weltermann A. et al. // *Thromb. Res.* 2003. V. 112. № 1-2. P. 19.
- Mann T. et al. // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003. V. 58. № 4. P. 459.
- Beinart S.C. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 46. № 5. P. 761.
- King S.B. 3rd et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. V. 51. № 2. P. 172.
- Silber S. et al.; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26. № 8. P. 804.
- Helft G. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. V. 20. P. 2316.
- Muller I. et al. // *Heart.* 2001. V. 85. P. 92.
- Braunwald E. et al.; American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 40. № 7. P. 1366.
- Kushner F.G. et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2009. V. 120. № 22. P. 2271.
- Wrishko R.E. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* 2009. V. 49. P. 984.
- Diener H.C. et al. // *Lancet.* 2004. V. 364. P. 331.
- L'Allier P.L. et al.; PREPAIR Study Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. V. 51. № 11. P. 1066.
- Collet J.P. et al. // *Circulation.* 2008. V. 118. № 12. P. 1225.
- Widimsky P. et al.; PRAGUE-8 Trial Investigators // *Eur. Heart J.* 2008. V. 29. № 12. P. 1495.
- Mehta S.R. et al. // *Am. Heart J.* 2008. V. 156. № 6. P. 1080.
- Zeymer U. et al. // *Cardiology.* 2007. V. 108. № 4. P. 265.
- Von Beckerath N. et al. // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. № 15. P. 1814.
- Bernardi V. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2007. V. 99. № 3. P. 349.
- Banerjee S. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2008. V. 102. № 9. P. 1159.
- Paikin J.S. et al. // *Circulation.* 2010. V. 121. № 18. P. 2067. ●