

Антиагрегантная терапия в реальной клинической практике

Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков, Т.Н. Кузина, Г.Н. Гусева

Основой патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний является атеротромбоз, тромбообразование на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки. Именно поэтому основным направлением первичной и вторичной профилактики стало применение антитромбоцитарных препаратов. В лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца монотерапия клопидогрелом является доказанной альтернативой ацетилсалициловой кислоте и имеет преимущества в эффективности и безопасности у больных с несколькими факторами риска и сопутствующими заболеваниями. Высокая стоимость клопидогрела ограничивает его широкое использование, что делает особенно актуальным изучение терапевтической эквивалентности имеющихся дженериков оригинальному препарату. Продemonстрирована сопоставимая с оригинальным клопидогрелом антитромбоцитарная эффективность препарата Лопирел у пациентов с нестабильной стенокардией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, антитромбоцитарные препараты, биоэквивалентность, клопидогрел, Лопирел.

В настоящее время сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности населения в странах всего мира, в том числе и в России. Основой патогенеза большинства из них является атеротромбоз, т.е. процесс тромбообразования на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки. Образование тромба в артериях происходит, в первую очередь, за счет активации тромбоцитов (адгезия и агрегация) с последующим присоединением каскада коагуляционных реакций. С позиции доказательной медицины пациентам со стабильными и нестабильными клиническими проявлениями атеротромбоза для ингибирования активации тромбоцитов показаны антитромбоцитарные препараты (антиагреганты), а также гиполлипидемические препараты (чаще всего статины) для коррекции липидных нарушений и стабилизации поверхности атеросклеротической бляшки. В настоящее время клопидогрел занимает одно из ведущих мест среди антитромбоцитарных препаратов, доказавших свою эффективность в кардиологии и кардиохирургии. Механизм его действия связан с необратимой селективной блокадой АДФ-опосредованной агрегации тромбоцитов. Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается уже через 2 ч после приема клопидогрела, а максимальный эффект на фоне приема суточной дозы 75 мг развивается через 4–7 сут. Антиагрегантный эффект клопидогрела сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 сут). После прекращения приема препарата функция тромбоцитов полностью восстанавливает-

ся примерно через 7–10 сут, после полной смены популяции тромбоцитов. Синдром отмены при прекращении терапии клопидогрелом не возникает.

Клопидогрел был одобрен и разрешен к применению Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) в 1997 г., и в настоящее время клопидогрел является одним из наиболее изученных антиагрегантных препаратов, эффективность и безопасность которого подтверждена в целом ряде многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

Одним из крупнейших исследований, доказавших эффективность и безопасность клопидогрела у пациентов кардиологического профиля, является исследование CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [1]. В исследование было включено 19185 больных с высоким риском развития атеротромботических событий. Длительность наблюдения составила 3 года. При сравнении клопидогрела (75 мг) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) (325 мг) было установлено, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, инсульт или страдающих перемежающейся хромотой, применение клопидогрела более эффективно по сравнению с АСК.

По результатам исследования CAPRIE был сделан вывод: клопидогрел в сравнении с АСК на 8,7% эффективнее снижает риск развития ишемических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная сосудистая смерть), причем это различие является статистически достоверным ($p = 0,043$) [1]. В предотвращении инфаркта миокарда преимущество клопидогрела было еще более значимо: относительный риск этого осложнения за весь период наблюдения (1–3 года) был ниже на 19,2% в сравнении с пациентами, принимавшими АСК ($p = 0,008$) [2]. Преимущество клопидогрела перед АСК было установлено и у стабильных больных, имеющих пять и более факторов риска, предрасполагающих к развитию ишемического со-

Кафедра кардиологии и кардиохирургии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета.

Татьяна Валентиновна Павлова – докт. мед. наук, доцент.

Дмитрий Викторович Дупляков – докт. мед. наук, доцент.

Татьяна Николаевна Кузина – канд. мед. наук, доцент.

Галина Николаевна Гусева – клинический фармаколог.

Таблица 1. Сравнительная частота побочных явлений (в %) на фоне приема клопидогрела и АСК

Побочные явления	Клопидогрел (n = 9599)	АСК (n = 9586)	p
Диспепсия	15,01	17,59	<0,05
Желудочно-кишечные кровотечения	1,99	2,66	<0,05
Внутричерепные кровотечения	0,35	0,49	н.д.
Нарушение функции печени	2,97	3,15	<0,05

бытия [2]: за 3 года удалось предотвратить 52 события на каждую 1000 пролеченных пациентов высокого риска.

В исследовании CAPRIE также было доказано, что у больных, перенесших ранее инфаркт миокарда или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед АСК было еще более значимым, чем в исследовании в целом. Клопидогрел снижал относительный риск сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта на 14,9% эффективнее АСК ($p = 0,045$), что соответствовало предотвращению 29 событий на каждую 1000 пролеченных больных в год [3].

Убедительные данные были получены при оценке результатов исследования CAPRIE и у больных сахарным диабетом. Преимущество клопидогрела перед АСК в данной группе пациентов было более выраженным, чем в исследовании в целом: снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта или повторной госпитализации из-за ишемии или кровотечения в течение года составило 14,5% ($p = 0,047$), что соответствовало предотвращению 23 событий на каждую 1000 пролеченных больных в год [4].

Еще одним важным результатом исследования CAPRIE явилось более значимое преимущество клопидогрела перед АСК у больных с гиперхолестеринемией, которые принимали статины. Клопидогрел у этой категории пациентов на 20% ($p = 0,026$) эффективнее АСК снижал относительный риск сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта. В предотвращении инфаркта миокарда преимущество клопидогрела у больных с гиперхолестеринемией было еще более значимым – относительный риск этого осложнения за весь период наблюдения (1–3 года) при лечении клопидогрелом был ниже на 56% в сравнении с пациентами, принимавшими АСК.

Таким образом, клопидогрел показал большую эффективность в сравнении с АСК у стабильных пациентов, при этом преимущества клопидогрела становились всё более выраженными по мере повышения риска сердечно-сосудистых событий.

Сравнительный анализ безопасности применения АСК и клопидогрела в исследовании CAPRIE [1] установил достоверно меньшую частоту развития некоторых побочных явлений на фоне приема клопидогрела (табл. 1).

До настоящего момента остается нерешенным вопрос о безопасности использования АСК у некоторых групп пациентов:

- ретроспективный анализ проведенных исследований установил снижение благоприятного влияния ингибиторов АПФ на выживаемость и сердечно-сосудистую заболеваемость при одновременном приеме с АСК [5], в связи с чем в действующих рекомендациях АСС/АНА по хронической сердечной недостаточности 2009 г. альтернативой АСК может быть назначение клопидогрела в данной клинической ситуации вследствие возможности развития нежелательных взаимодействий АСК и ингибиторов АПФ [6];
- применение АСК у пожилых пациентов приводит к достоверному дозозависимому увеличению уровня мочевой кислоты в крови, снижению экскреции мочевой кислоты и клиренса креатинина начиная с дозы АСК 75 мг/сут. Влияние АСК на функцию почек и на накопление мочевой кислоты в крови усиливается при гипоальбуминемии и одновременном использовании мочегонных препаратов [7].

Важным событием стало обновление рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей (АССР) по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний с использованием антитромботических препаратов (февраль 2012 г.) [8], согласно которым клопидогрел в дозе 75 мг/сут, как и АСК в дозе 75–100 мг/сут, может длительно использоваться в качестве монотерапии у больных с установленной стабильной ишемической болезнью сердца (острый коронарный синдром или реваскуляризация миокарда в анамнезе, наличие стеноза коронарных артерий >50% по результатам коронарной ангиографии или признаков ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб) с максимальным уровнем рекомендаций 1А. Следует особо подчеркнуть, что в данной редакции рекомендаций АССР клопидогрел впервые занял равные позиции с АСК у пациентов со стабильно текущей ИБС, при этом в отдельных группах больных он имеет преимущества в связи с более благоприятным профилем как эффективности, так и безопасности.

Учитывая различные механизмы антитромбоцитарного действия АСК и клопидогрела, с начала 1990-х годов проводятся исследования, посвященные изучению их одновременного применения. Доказательства преимуществ комбинированного использования АСК с клопидогрелом в сравнении с монотерапией АСК были получены в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) [9] у 12562 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКС бп ST). Результаты данного исследования продемонстрировали, что на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии частота смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта была на 20% ниже, чем на фоне монотерапии АСК. Нагрузочная доза клопидогрела в этом исследовании составляла 300 мг, что позволило ускорить действие препарата, при этом различия в сравниваемых группах начинали проявляться уже через 2 ч после начала терапии и сохранялись на протяжении 12 мес наблюдения. Статистическая обработка полученных результатов позволила сде-

лать вывод, что назначение клопидогрела у 1000 больных в течение 9 мес предотвращает 28 сердечно-сосудистых событий. Результаты исследования CURE оказались столь убедительными, что явились основанием для включения комбинации АСК и клопидогрела в рекомендации по лечению больных ОКС бп ST.

Анализ больших геморрагических осложнений в исследовании CURE выявил прямую зависимость между частотой геморрагических осложнений и дозой АСК: при превышении дозы в 100 мг/сут частота геморрагий достоверно возрастала. Следовательно, при длительном приеме комбинации клопидогрела и АСК оптимальная доза последней не должна превышать 100 мг/сут. Клопидогрел следует назначить совместно с АСК немедленно после установления диагноза, используя в первый день нагрузочную дозу 300 мг, а затем по 75 мг ежедневно в течение 9–12 мес.

В дальнейшем профиль эффективности и безопасности клопидогрела был подтвержден в многоцентровых крупномасштабных клинических исследованиях, и в 2006 г. FDA и Европейское медицинское агентство дали разрешение на его применение по новому показанию: лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ п ST) у пациентов, которым показана тромболитическая терапия. Решение было основано на результатах двух рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований: 1) клопидогрел и метопролол при остром инфаркте миокарда (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial – COMMIT) – 458 562 пациента [10]; 2) клопидогрел как дополнение к реперфузионной терапии (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – CLARITY) – 3491 пациент [11]. По данным обоих исследований, использование клопидогрела в комплексной тромболитической терапии позволило значительно ускорить реабилитацию пациентов, снизить риск развития осложнений и смертность.

Достоверные преимущества комбинированной антитромбоцитарной терапии были доказаны и для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в подисследовании CURE-PCI (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events – Percutaneous Coronary Intervention) [12], результаты которого показали снижение частоты как первичных (смерть, инфаркт, реваскуляризация миокарда в течение первых 30 сут), так и вторичных исходов (суммарная частота смерти и инфаркта миокарда за 400 сут наблюдения) в группе больных, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию.

Таким образом, в настоящее время клопидогрел рекомендован к использованию в стандартах лечения пациентов кардиологического и кардиохирургического профиля всеми кардиологическими обществами мира.

Из факторов, негативно влияющих на приверженность пациентов к лечению клопидогрелом, следует особо отметить стоимость препарата, существенно превышающую стоимость АСК. Однако в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке существуют дженерические

препараты клопидогрела, которые показали сопоставимую с оригинальным препаратом эффективность при ощутимо меньшей цене.

На базе Самарского клинического кардиологического диспансера (СОККД) было проведено исследование, целью которого была оценка эффективности антитромбоцитарного действия дженерического клопидогрела (Лопирел, фармацевтическая компания Актавис) у пациентов с нестабильной стенокардией в сравнении с оригинальным препаратом (Плавикс, фармацевтическая компания Санофи-Авентис). Параметры активности кровяных пластинок определялись с использованием морфофункционального метода оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов [13], в основе которого лежит немедленная фиксация венозной крови раствором антикоагулянта с последующим микроскопическим исследованием кровяных пластинок под фазово-контрастным микроскопом (увеличение 1200).

В сосудистом русле при отсутствии патологических активирующих влияний подавляющее большинство тромбоцитов интактны, имеют характерную дискоидную форму и практически гладкую поверхность. При воздействии факторов активации происходит изменение формы тромбоцитов, отражающее процессы их внутренней ультраструктурной и биохимической перестройки. При этом развивается типичная последовательность изменений: от формы интактного тромбоцита – дискоцита к активированным клеткам – дискоэхиноциту, т.е. дискоциту, у которого на поверхности появляются отростки, далее к сфероциту, имеющему форму шара, и сфероэхиноциту, у которого не только форма становится сферичной, но и возрастает число отростков.

Метод морфофункциональной оценки повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов позволяет не только дифференцировать различную активность кровяных пластинок, но и определять относительное количество малых и больших агрегатов, а также число тромбоцитов, вовлеченных в них. Данный метод оказался наиболее чувствительным для диагностики гиперкоагуляционного состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза в патологических условиях и оценки адекватности проводимой дезагрегантной терапии.

Параметры внутрисосудистой активации тромбоцитов оценивались дважды. Первый раз – при поступлении, на фоне начальной комбинированной антитромбоцитарной терапии с использованием АСК 250–325 мг и клопидогрела 300 мг, после чего пациенты были рандомизированы на две группы по 30 человек в каждой. Схема исследования изображена на рисунке. Больные первой группы получали комбинированную антитромбоцитарную терапию АСК (75 мг/сут) и дженериком Лопирел (75 мг/сут). Пациенты второй группы в дополнение к АСК (75 мг/сут) принимали оригинальный клопидогрел (75 мг/сут). Повторное изучение параметров внутрисосудистой активности тромбоцитов проводилось через 7 сут после рандомизации (на фоне приема АСК 75 мг и клопидогрела 75 мг, а также эн-

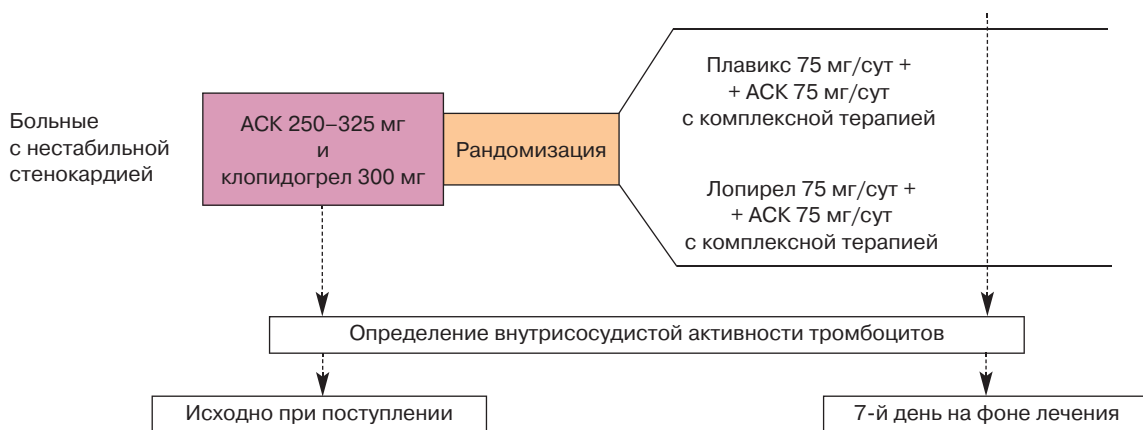


Схема проведения исследования.

ксапарина, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов в рекомендованных дозах). Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением t-критерия Стьюдента.

Согласно результатам исследования, у пациентов с нестабильной стенокардией при поступлении выявлено выраженное повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов и их способности к образованию агрегатов, несмотря на начальную комбинированную антитромбоцитарную терапию в «ударных» дозах. Через неделю после начала двойной антиагрегантной терапии отмечено достоверное снижение всех показателей, характеризующих внутрисосудистую активность тромбоцитов, у пациентов, принимавших Плавикс и Лопирел, по сравнению с первыми сутками заболевания (табл. 2).

Из данных, представленных в таблице, следует, что через 7 сут от момента начала заболевания не было установлено достоверных отличий в выраженности антитромбоцитарного действия между оригинальным клопидогрелом и его дженериком Лопирелом. Следовательно, доказанное отсутствие различий в эффективности блокады тромбоцитарной активации между оригинальным и данным дженерическим клопидогрелами, обосновывает целесообраз-

ность назначения препарата Лопирел, в том числе и с позиций экономической выгоды.

Выводы

1. Эффективность антитромбоцитарного действия клопидогрела базируется на применении адекватных доз, рекомендованных современными стандартами лечения.
2. В лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца клопидогрел в качестве монотерапии является доказанной альтернативой АСК и имеет преимущества по эффективности и безопасности в группах больных с несколькими факторами риска и сопутствующими заболеваниями.
3. Препарат Лопирел демонстрирует сопоставимую с оригинальным клопидогрелом антитромбоцитарную эффективность в лечении пациентов с нестабильной стенокардией.

Список литературы

1. CAPRIE Steering Committee // Lancet. 1996. V. 348. № 9038. P. 1329.
2. Cannon C.P.; CAPRIE Investigators // Am. J. Cardiol. 2002. V. 90. P. 760.
3. Jarvis B., Simpson K. // Drugs. 2000. V. 60. № 2. P. 347.
4. Bhatt D.L. et al. // Am. J. Cardiol. 2002. V. 90. P. 625.
5. Al Khadra A.S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1998. V. 31. P. 419.
6. Hunt S.A. et al. // Circulation. 2009. V. 119. P. e391.
7. Caspi D. et al. // Arthritis Rheum. 2000. V. 43. P. 103.
8. Vandvik P.O. et al. // Chest. 2012. V. 141. Suppl. P. e637S.
9. Peters R.J. et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators // Circulation. 2003. V. 108. № 14. P. 1682.
10. Chen Z.M. et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group // Lancet. 2005. V. 366. № 9497. P. 1622.
11. Gibson C.M. et al.; TIMI Study Group // Am. Heart J. 2008. V. 155. № 1. P. 133.
12. Mehta S.R. et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators // Lancet. 2001. V. 358. № 9281. P. 527.
13. Шитикова А.С. Изменение формы тромбоцитов как показатель их внутрисосудистой активации // Клинико-лабораторная диагностика предтромбоза и тромботических состояний. СПб., 1991. С. 38–52.

Таблица 2. Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией до лечения и на фоне комбинированной терапии ($M \pm m$)

Параметры, %	До лечения	7-е сутки	
		Плавикс	Лопирел
Д	73,60 $\pm$ 0,63	87,60 $\pm$ 0,42	86,10 $\pm$ 0,63
ДЭ	24,50 $\pm$ 0,58	13,70 $\pm$ 1,04	13,70 $\pm$ 0,59
С	1,80 $\pm$ 0,18	0,60 $\pm$ 0,08	0,46 $\pm$ 0,08
СЭ	0,10 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,03	0,03 $\pm$ 0,01
АФ	26,30 $\pm$ 0,64	12,50 $\pm$ 0,36	13,90 $\pm$ 0,64
ТрА	16,00 $\pm$ 0,64	8,20 $\pm$ 0,53	8,04 $\pm$ 0,38
МА	8,40 $\pm$ 0,34	4,20 $\pm$ 0,28	4,02 $\pm$ 0,21
БА	0,37 $\pm$ 0,08	0	0

Обозначения: Д – дискоцит, ДЭ – дискоэхиноцит, С – сфероцит, СЭ – сфероэхиноцит, АФ – общее число активных форм, ТрА – число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, МА – малый агрегат, БА – большой агрегат.