

## Оценка взаимодействия на уровне системы биотрансформации и оценка клинической эффективности и безопасности клопидогреля и аторвастатина у пациентов с острым коронарным синдромом

А.С.Сивков, С.И.Сивков, С.В.Пауков, В.Г.Кукес

*Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва*

Гиперлипидемия (ГЛП) является фактором риска развития многих сердечно-сосудистых осложнений, в том числе развития острого коронарного синдрома (ОКС) в генезе, которого одним из механизмов является тромбоз просвета атеросклеротически пораженной коронарной артерии. В настоящее время актуальной является комбинированная терапия ОКС с ГЛП II А и II Б типа дезагрегантом клопидогрел, в сочетании с гиполипидемическим препаратом из группы статинов, в частности, аторвастатином.

**Цель.** Провести анализ фармакокинетического взаимодействия аторвастатина (Аториса) и клопидогреля (Зилта) на уровне системы биотрансформации печени.

### Материалы и методы

Изучение фармакодинамики и клинической эффективности проводилось у 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с острым коронарным синдромом (ОКС), протекающим по типу нестабильной стенокардия I-III класса по Braunwald и ГЛП II А и II Б типов, не получавших предшествующего лечения гиполипидемическими препаратами и клопидогрелом. Из них

у 53 больных имела место артериальная гипертензия I- II степени, которым проводилось традиционная гипотензивная терапия: ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл), бета-адреноблокаторы (конкор, эгилок, атенолол), антагонисты кальция (кордафлекс, амловаз), мочегонные (индапамид). У всех больных имела место нестабильная стенокардия. У этих больных не было, нарушения ритма и проводимости, требующей постоянной антиаритмической терапии, а также проявлений сердечной недостаточности III-IV ФК по NYHA. Часть больных постоянно принимали пролонгированные нитраты. Выше указанные больные составили 2 группы, по 30 человек в каждой. I группа – терапия клопидогрелом 300мг в первые сутки, далее 75 мг в сочетании с аторвастатином, с подбором дозы 10-80 мг на основании целевого уровня Хс ЛПНП с продолжительностью наблюдения 4 месяца. II группа – терапия аторвастатином с подбором дозы 10-80 мг на основании целевого уровня Хс ЛПНП с продолжительностью наблюдения 4 месяца. Проводилось определение липидного спектра крови; индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) (нормальные значения 4,46-9,92%); лидокаиново-

го теста (MEGX–теста) для анализа биотрансформации исследуемых препаратов (определение активности изофермента цитохрома Р-450 – 3А4 в крови (норма 40-80 нг/мл).

### Результаты и их обсуждение

В I группе наблюдения данные липидного спектра, биохимическое исследование крови, агрегация тромбоцитов и MEGX – тест у больных II группы осуществлялись до начала лечения и через 1,2,3,4 месяца терапии. Как видно из представленных данных, до начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические изменения. Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПНП, Хс ЛПОНП составили соответственно:  $7,1 \pm 0,13$  ммоль/л;  $2,08 \pm 0,11$  ммоль/л;  $4,94 \pm 0,14$  ммоль/л;  $0,94 \pm 0,05$  ммоль/л. КА составил  $4,82 \pm 0,12$  ммоль/л. Концентрация ХСЛПВП была снижена и составила  $1,22 \pm 0,12$  ммоль/л. На фоне терапии отмечена положительная динамика показателей липидного спектра. Так уже через 1 и 2 месяца отмечены заметные позитивные изменения, которые заключались в уменьшении Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПНП, КА. Через 3 и 4 месяца терапии, динамика выше указанных показателей, нося статистически достоверный характер, стала гораздо более выраженной, что также сопровождалось достоверным снижением Хс ЛПОНП. Что касается концентрации ХС ЛПВП, то существенной динамики не отмечалось, и последняя была статистически не достоверна. В группе больных, где проводилась сочетанная терапия аторвастатином и клопидогрелом отмечалось колебание концентрации MEGX от 20 до 40 нг/мл, что указывало о небольшом снижении активности изофермента 3А4.

Поэтому, по всей вероятности, в отдельных случаях наблюдается недостаточное образование метаболита клопидогрела, но при этом сохранялся выраженный антиагрегантный эффект. Через 4 месяца от начала лечения, в среднем, отмечается, в целом по всей группе, уменьшение концентрации MEGX (до  $26,8 \pm 1,36$  нг/мл) по отношению к исходным данным ( $31,5 \pm 0,73$  нг/мл). При оценке ИАТ, которая была повышена в начале исследования, на фоне сочетанной терапии клопидогрелом и аторвастатином отмечена достоверная динамика, (ИАТ % –  $16,5 \pm 0,09\%$  до начала лечения;  $11,53 \pm 0,06$  через 4 месяца). В группе больных, где проводилась терапия аторвастатином без клопидогрела (II группа) определялись данные липидного спектра, биохимическое исследование крови, агрегация тромбоцитов и MEGX–тест осуществлялись до начала лечения и через 1,2,3,4 месяца терапии. До начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных. Так, например Общ. Хс в среднем составил  $7,12 \pm 0,12$  ммоль/л, концентрация Хс ЛПНП составила в среднем  $4,96 \pm 0,12$  ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена и составила в среднем  $2,13 \pm 0,11$  ммоль/л. Отмечалось также повышение Хс ЛПОНП и КА, которые в среднем составили, соответственно  $0,97 \pm 0,07$  ммоль/л и  $4,98 \pm 0,10$ . На фоне лечения отмечено также снижение антиатерогенных Хс ЛПВП, в среднем составивших  $1,19 \pm 0,13$  ммоль/л. На фоне терапии аторвастатином, уже через 1 и 2 месяца отмечалась заметная динамика и, сохраняющаяся на протяжении всего лечения, характеризующаяся изме-

нением ряда показателей: уменьшением Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПВП, КА. Что касается данных ХС ЛПВП – отмечалась статистически недостоверная динамика на протяжении всего лечения. При проведении MEGX – у пациентов получающих дозу atorvastatina до 40 мг отмечались нормальные показатели от 50 до 76 нг/мл. У больных же получающих дозу 40-80 мг отмечалось некоторое снижение концентрации MEGX – теста от 48 до 40 нг/мл к 4 месяцу лечения, что может указывать на риск возникновения у отдельных исследуемых побочных эффектов, которые в данной группе также не отмечались. При оценке ИАТ, которая была повышена в начале исследования, на фоне atorvastatina отмечена достоверная динамика снижения агрегации тромбоцитов только на 3, 4 месяц лечения, которая носила слабо достоверный характер (ИАТ % –  $16,5 \pm 0,12\%$  до начала лечения;  $16,0 \pm 0,14$  через 4 месяца). Оба препарата хорошо переносились больными, побочных эффектов не отмечалось.

## Выводы

Таким образом, при сочетанной терапии клопидогрелем и atorvastатином отмечается подавление активности изофермента CYP3A4, особенно в случаях, когда суточная доза atorvastatina находится в пределах от 40 до 80 мг. По всей вероятности это связано с уменьшением образования активного метаболита клопидогреля, но при этом его антиагрегантный эффект оставался достаточно выраженным. При монотерапии atorvastатином отмечено снижение активности CYP3A4, которое было не значительным в случае применения дозы от 40 до 80 мг. Наблюдался высокий гиполипидемический и слабоагрегантный плеiotропный эффект свойственный статинам, что указывает на высокую эффективность atorvastatina как гиполипидемического препарата.