

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ О ВОЗМОЖНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КЛОПИДОГРЕЛА. КАКОЙ ДОЛЖНА БЫТЬ СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ?

С.Ю.Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Предупреждение Американской ассоциации кардиологов о возможной неэффективности клопидогрела. Какой должна быть современная терапия антиагрегантами?

С.Ю.Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Обсуждается предупреждение Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов о возможности неэффективного лечения клопидогрелом. Рассматриваются причина данной резистентности к терапии клопидогрелом и возможные пути ее преодоления.

Ключевые слова: клопидогрел, генетический полиморфизм CYP2C19, антиагрегантная терапия.

РФК 2010;6(4):607-609

ACC/AHA clopidogrel clinical alert. What must be modern antiplatelet therapy?

S.J. Martsevich*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Chair of Evidence Based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The ACC/AHA clopidogrel clinical alert about the possibility of ineffective treatment with clopidogrel is discussed. The reason of this resistance to clopidogrel therapy and possible ways to overcome it is considered.

Key words: clopidogrel, genetic CYP2C19 polymorphism, antiplatelet therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):607-609

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

В самом конце июня 2010 г. Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов издали совместный документ для практических врачей, предупреждающий о возможности неэффективного лечения одним из самых широко используемых в настоящее время антиагрегантов — клопидогрелом [1]. Этот препарат, относящийся к группе тиаенопиридинов, обладает выраженным антиагрегантным действием и назначается, как правило, в комбинации с аспирином (так называемая двойная антиагрегантная терапия). Он фактически стал стандартом лечения у больных с высоким риском тромботических осложнений, в первую очередь во время и после острого коронарного синдрома, а также после проведения инвазивных коронарных вмешательств с установкой стентов. В настоящее время клопидогрел принимают огромное количество больных: уже в

2006-2008 гг. он занимал третье место по объему продаж среди всех лекарств в США. Учитывая огромный авторитет Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов не только в США, но и во всем мире, можно только догадываться, к каким последствиям приведет знакомство с этим документом практических врачей и принимающих клопидогрел пациентов.

Фактически, цитируемый документ стал комментарием к внесенному FDA в марте 2010 г. исправлению в инструкцию по применению клопидогрела. Поводом для этого, как ни странно, послужило небольшое исследование, выполненное на 40 здоровых добровольцах. Последнее продемонстрировало увеличенную агрегацию тромбоцитов у лиц с генетически детерминированной нарушенной функцией фермента CYP2C19, превращающего клопидогрел в фармакологически активное вещество. Эта инструкция информирует врачей и больных, которым назначается антиагрегантная терапия клопидогрелом, о возможной неэффективности этого препарата вследствие особенностей его метаболизма у лиц с генетически измененными ферментами,

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

способствующими превращению клопидогрела. В таких случаях советуется либо назначать вместо клопидогрела другие антиагреганты, либо назначать клопидогрел в увеличенных дозах (как нагрузочных, так и разовых). Отмечается, однако, что хотя такая схема лечения и усилит антиагрегантное действие препарата, нет никаких подтверждений тому, что она даст благоприятный долговременный результат в отношении влияния на исходы заболевания.

Документ Американской ассоциации кардиологов достаточно подробно комментирует решение FDA и анализирует многочисленные имеющиеся на сегодняшний день доказательства возможной неэффективности клопидогрела. Действительно, дополнительный анализ результатов ряда крупных рандомизированных контролируемых исследований, а также ряда крупных когортных исследований дает основания выделить подгруппы больных, у которых применение клопидогрела не предотвращает тромботических осложнений. Так, например, субисследование, проведенное в рамках известнейшего исследования TRITON-TIMI 38, отметило увеличение риска серьезных сердечно-сосудистых событий у больных с CYP2C19*2 полиморфизмом, получающих клопидогрел, на 53% (по сравнению с больными без полиморфизма) [2].

Обсуждается вопрос, реально ли в настоящее время выявлять больных с особенностями метаболизма клопидогрела, которые могут оказаться в дальнейшем нечувствительны или малочувствительны к терапии клопидогрелом. Одним из путей является проведение генотипирования у всех больных, которым назначается клопидогрел, с целью выявления лиц с так называемым генетическим полиморфизмом. Эта проблема неоднократно обсуждалась и ранее [3]. Очевидно, что предсказательная точность такого теста в настоящее время неясна, как неясна и возможность его широкого применения в практической медицине. Кроме того, генотипирование не решит проблему еще и потому, что генетический полиморфизм определяет далеко не все случаи нечувствительности к клопидогрелу (по мнению некоторых авторов, этим объясняется не более 12-20% случаев нечувствительности к препарату) [1].

Один из возможных путей преодоления нечувствительности к клопидогрелу заключается в использовании увеличенных доз этого препарата (как нагрузочных, так и ежедневных). Действительно, в ряде исследований продемонстрировано, что нагрузочные дозы клопидогрела в 600 и даже 900 мг и последующие поддерживающие дозы в 150 мг в целом лучше подавляют агрегацию тромбоцитов, чем стандартные дозы этого препарата [4]. Однако исследований по применению таких схем приема клопидогрела именно у резистентных к нему больных немного, а данные о долгосрочных преимуществах в эффективности и вовсе от-

сутствуют.

Намного более перспективным, по-видимому, является использование вместо клопидогрела других препаратов из группы антиагрегантов, среди которых называют в первую очередь прасугрел. Данный препарат, как и клопидогрел, относится к группе тиенопиридинов, но, в отличие от клопидогрела, быстрее метаболизируется в печени. Преимущества прасугрела перед клопидогрелом во влиянии на отдаленные исходы (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт) были доказаны в упоминавшемся выше исследовании TRITON-TIMI 38 [2]. Еще более перспективным, по-видимому, является применение тикагрелора — антиагреганта, не относящегося к группе тиенопиридинов, который является обратимо действующим антагонистом связывания P2Y₁₂ рецепторов. Тикагрелор в отличие от клопидогрела не является пролекарством, его фармакокинетика в значительно меньшей степени зависит от индивидуальных особенностей больного. Крайне важно, что тикагрелор в недавно проведенном исследовании PLATO доказал преимущества перед клопидогрелом во влиянии и на показатели смертности [5].

Документ Американской ассоциации кардиологов фактически не дает конкретного совета практически врачу. Он лишь подводит итог накопившимся сведениям и призывает максимально соблюдать современные клинические рекомендации, определяющие показания к терапии антиагрегантами, предупреждая, однако, что такая терапия с использованием клопидогрела в ряде случаев может не дать желаемого эффекта. На сегодняшний день у практического врача нет никакого инструмента ни для выявления лиц, нечувствительных к терапии антиагрегантами, ни для контроля за эффективностью этой терапии. Это связано с тем, что до сих пор нет общепринятых стандартизованных методов определения агрегации тромбоцитов в клинической практике. Фактически, назначая эти препараты, мы ориентируемся только на данные доказательной медицины, очевидно, свидетельствующие о том, что их применение способно существенно снизить риск смерти и других осложнений, связанных с тромбообразованием. При использовании новых препаратов с позиции доказательной медицины можно ожидать более выраженного эффекта в отношении улучшения прогноза заболевания.

От себя отметим, что проблема резистентности к терапии антиагрегантами не нова, она хорошо изучена на примере родоначальника этих препаратов — аспирина [6,7]. Считалось, что применение клопидогрела решит большинство проблем, связанных с терапией аспирином, однако оказалось, что многие недостатки аспирина присущи и клопидогрелу. Тем не менее, на сегодняшний день есть все основания считать, что

уже появившиеся на рынке новые антиагреганты, в первую очередь прасугрел и тикагрелор, позволят сделать терапию еще более эффективной и не менее безопасной. Поводом для такого оптимизма служат, в первую очередь, данные уже завершенных контролируемых исследований (TRITON-TIMI 38 и PLATO) [2,5,8].

Неясно, потребуются ли в дальнейшем полностью отказаться от применения клопидогрела (как это случилось с его предшественником тиклопидином) или за ним сохранится определенная ниша в терапии антиагрегантами (как это случилось с аспирином, от широкого использования которого никто отказываться не собирается). Неясно также, насколько реально в настоящее время использовать новые препараты-антиагреганты по финансово-экономическим соображениям.

Ситуация с лечением антиагрегантами может по-разному складываться в разных странах. На рынке в США клопидогрел до сих пор представлен только оригинальным препаратом (Плавикс), переход на новые оригинальные препараты (из них в настоящее время в США зарегистрирован только прасугрел — Эффиент; регистрация тикагрелора только ожидается) сильно не скажется на стоимости лечения. Принципиально иная ситуация в России: здесь в последнее время активно появляются дженерики клопидогрела, стоимость лечения

которыми существенно меньше, чем стоимость лечения оригинальным препаратом (хотя неоднократно высказывались сомнения, все ли эти дженерики в полной мере копируют свойства оригинального препарата). Прасугрел и тикагрелор должны быть зарегистрированы в России в самом обозримом будущем. Поэтому возникает вполне понятный вопрос: чем будут реально лечиться многочисленные российские больные? Доказанно более эффективными (но и значительно более дорогими) современными антиагрегантами или доказанно менее эффективными, но при этом значительно более дешевыми препаратами клопидогрела в виде дженериков?

На решение вопроса о том, какой будет реальная клиническая практика в ближайшее время, могут повлиять как чисто административные решения (как это сделала FDA в США), так и в определенной степени мнения специалистов в соответствующей области. Наверняка следует ожидать и резкого обострения информационных войн между различными фармацевтическими компаниями, заинтересованными в реализации соответствующих лекарственных препаратов. Хотелось бы, чтобы все эти события пошли на пользу реальным больным, нуждающимся в современной эффективной и безопасной терапии, предупреждающей развитие тромбозов.

Литература

1. Holmes D., Dehmer G., Kaul S. et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2010;56(4):321-41.
2. Montalescot G., Wiviott S., Braunwald E. et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373(9665): 723-731.
3. Storey R. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? Lancet 2009; 373(9660): 276-278.
4. Hulot J.S., Wuerzner G., Bachelot-Loza C. et al. Effect of an increased clopidogrel maintenance dose or lansoprazole co-administration on the antiplatelet response to clopidogrel in CYP2C19-genotyped healthy subjects. J Thromb Haemost 2010;8(3):610-3.
5. Cannon C., Harrington R., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010; 375(9711): 283-293.
6. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008;336(7637):195-8.
7. Gasparyan A.Y., Watson T., Lip G.Y. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. J Am Coll Cardiol 2008; 51(19): 1829-1843.
8. Stone G.W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? Lancet 2010; 375(9711): 263-265.

Поступила 17.08.2010
Принята в печать 17.08.2010