

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца

Сулимов В. А., Мороз Е. В.*

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова на базе Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова и Университетской клинической больницы №1. Москва, Россия

В лечении ишемической болезни сердца (ИБС) лидирующее положение занимает коронарная ангиопластика. Имеется большая доказательная база необходимости проведения двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел и аспирин) у таких больных перед операцией и в дальнейшем. Появление тромботических осложнений при использовании этих антиагрегантов обозначило проблему резистентности к ним. Распространенность резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) колеблется от 5% до 45%, к клопидогрелу от 20% до 45% в зависимости от применяемого метода и категории больных; резистентность к двойной антитромбоцитарной терапии колеблется в пределах 6-8%. В настоящее время «золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов является оптическая агрегометрия. Для оценки резистентности к АСК в качестве индуктора агрегации используется арахидоновая кислота, вычисляется абсолютное значение агрегации. Для оценки резистентности к клопидогрелу исследуют АДФ-

индуцированную агрегацию тромбоцитов, показатель является относительным. На развитие резистентности к АСК влияют биологические, клинические и генетические факторы. Резистентность к клопидогрелу усугубляют такие факторы, как лекарства, гипергликемия, атеросклероз; значимым является полиморфизм гена CYP2C19*2. Выявление пациентов, резистентных к антитромбоцитарным препаратам, позволит вовремя скорректировать антиагрегантную терапию и снизить вероятность развития сердечно-сосудистых событий. Возможными путями преодоления такой резистентности служит удвоение нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела, применение новых антиагрегантных препаратов.

Ключевые слова: резистентность, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, ишемическая болезнь сердца.

Поступила 28/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 71-77

Antiplatelet drug resistance in patients with coronary heart disease

Sulimov V. A., Moroz E. V.*

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, V. N. Vinogradov Faculty Clinic of Internal Medicine, University Clinical Hospital No. 1. Moscow, Russia

Coronary angioplasty is an important component of coronary heart disease (CHD) management. There is a substantial evidence of the need for dual antiaggregant therapy (clopidogrel and aspirin) in this clinical group, both before and after the intervention. The development of thrombotic complications during antiaggregant therapy suggests the antiplatelet drug resistance. The prevalence of this condition varies from 5% to 45% for aspirin, and from 20% to 45% for clopidogrel, depending on the assessment method and the specific clinical group. For dual antiplatelet therapy, the resistance prevalence is 6-8%. Presently, the gold standard method of the platelet functional activity assessment is optical aggregometry. To assess the resistance to aspirin, arachidonic acid is used as an aggregation inductor, with the calculation of absolute aggregation levels. To assess the resistance to clopidogrel, ADP is used as an aggregation inductor,

and the relative aggregation parameters are calculated. The development of aspirin resistance is influenced by biological, clinical, and genetic factors. The clopidogrel resistance is associated with certain medications, hyperglycemia, atherosclerosis, and CYP2C19*2 gene polymorphism. Identification of the patients resistant to antiplatelet drugs enables the clinicians to adjust the antiplatelet treatment reasonably early and to reduce the risk of cardiovascular events. The possible methods of overcoming antiplatelet drug resistance are to double the loading and maintenance doses of clopidogrel and to use new agents.

Key words: resistance, acetylsalicylic acid, clopidogrel, coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 71-77

Антиагрегантная терапия больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является одним из наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии в кардиологии. Большое внимание уделяется механизмам резистентности к антитромбоцитарным препаратам (АТП), методам ее определения и способам преодоления.

Лидирующие позиции в лечении ИБС в настоящее время заняли инвазивные методы реваскуляризации миокарда. Все достижения чрескожного коронарного

вмешательства (ЧКВ) в лечении разных форм ИБС не были бы вовсе реализованы без так называемого «медикаментозного прикрытия» — антитромботического лечения, проводимого до и после вмешательств. В настоящее время используют сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) с клопидогрелом. Угнетение сразу двух путей активации тромбоцитов является наиболее эффективным в профилактике тромбообразования. Это было доказано в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: moros@list.ru

Тел.: (499)248-78-88

[Сулимов В. А. — зав. кафедрой факультетской терапии, Мороз Е. В. (*контактное лицо) — врач-терапевт терапевтического отделения Университетской клинической больницы №1].

Events), в котором изучали влияние двойной антитромбоцитарной терапии (АТТ) клопидогрелом и АСК у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST). Больным назначали клопидогрел или плацебо в добавлении к аспирину на 3-12 мес. Клопидогрел назначали в нагрузочной дозе 300 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. У больных, получавших клопидогрел, на 20% уменьшалась частота достижения первичной конечной точки — комбинации сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта (МИ) в течение 12 мес. — 9,3% в группе (гр.) клопидогрела по сравнению с 11,4% в гр. плацебо ($p=0,00009$) [1]. Результаты исследования CURE были учтены при пересмотре клинических рекомендаций по лечению ОКС $\downarrow$ ST 2002г, с этого времени двойная АТТ аспирином и клопидогрелом стала рассматриваться в качестве обязательного элемента лечения этих пациентов.

Несмотря на проводимую стандартную антиагрегантную терапию, часто возникают тромботические осложнения. Одной из причин этого состояния является резистентность к АТП. Существует корреляционная зависимость между резистентностью к антиагрегантам и клиническими исходами. Поэтому выявление гр. больных «потенциально высокого риска» представляется важным, т.к. позволяет своевременно скорректировать антиагрегантную терапию и снизить вероятность развития сердечно-сосудистых событий (ССС).

В данной статье преимущественное внимание будет уделено комбинированной антиагрегантной терапии АСК + клопидогрел.

АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ) тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A_2 (TxA_2) — мощного индуктора агрегации тромбоцитов. ЦОГ имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), аспирин блокирует обе изоформы, однако его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50-100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления.

Клопидогрел — тиенопиридиновое производное, необратимый ингибитор связывания АДФ с $P2Y_{12}$ -рецепторами тромбоцитов, быстро всасывается и превращается в активный метаболит — SR 26334 под влиянием фермента системы цитохрома $P450\ CYP3A4$, с периодом полувыведения из плазмы равным 8 ч.

Польза совместного назначения АСК + клопидогрел неоднократно доказана в разных исследованиях. В исследовании CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) показано преимущество двойной АТТ аспирином 325 мг и клопидогрелом 75 мг после нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг при лечении больных, подвергнутых ЧКВ. Через 12 мес. частота тромботических осложнений у лиц, получавших двойную АТТ, была на 26,9% ниже по сравнению с монотерапией аспирином [2].

Понятие резистентности к АТП

Считается, что недостаточная эффективность АТТ (относительно высокая частота неблагоприятных событий, для предотвращения которых она осуществляется) обусловлена не только тяжестью основного процесса (атеросклероза) и исходными изменениями функции тромбоцитов, но и широкой вариабельностью чувствительности тромбоцитов к входящим в двойную комбинацию средства (АСК и клопидогрелу). У части пациентов, несмотря на прием этих средств, сохраняется высокая реактивность к стандартным индукторам, используемым

для лабораторной оценки степени ингибирования тромбоцитов каждым из компонентов двойной терапии — арахидоновой кислоты для аспирина, аденозиндифосфата (АДФ) — для клопидогрела [3].

Точного определения резистентности к АСК и клопидогрелу не существует. Приведем определение резистентности, содержащееся в документе «Межиндивидуальная вариабельность в реакции на антитромбоцитарные лекарства», который подготовлен Рабочей группой по резистентности к АТП, созданной Секцией по сердечно-сосудистым вмешательствам Польского общества сердца [4]. Эти определения признаны и Рабочей группой по тромбозу Европейского кардиологического общества. Клиническая резистентность к АТП, принимаемым *per os*, имеет место, если у пациента в то время, когда он принимает АТП, происходит ССС. Лабораторная резистентность к АТП, принимаемым *per os*, имеет место, если реактивность тромбоцитов *in vivo* недостаточно заблокирована, несмотря на использование АТП. Возможные синонимы термина «резистентность» — «вариабельность ответа», «повышенная реактивность тромбоцитов».

В настоящее время данные о распространенности резистентности разноречивы, она колеблется для АСК от 5% до 45% (но чаще резистентность к АСК варьирует от 10% до 20%), для клопидогрела от 20% до 45% в зависимости от применяемого метода и категории больных. Установлено, что резистентность к АСК выявляется с одинаковой частотой у больных ИБС, независимо от клинической формы заболевания, а частота данного явления не изменяется с течением времени. Резистентность к двойной АТТ (АСК+клопидогрел) встречается в ~6% случаев [5].

Однако в настоящее время отсутствуют единые критерии определения резистентности, так же как не существует единого метода ее выявления, нет установленных пороговых величин, что затрудняет поиск путей преодоления этого состояния.

Для решения вопроса о значимости выявления резистентности к антиагрегантам в клинической практике предпринимались неоднократные попытки выяснения связи реакции тромбоцитов на АТП (в частности, клопидогрел) с возникновением неблагоприятных событий. Данные значительной части этих исследований были суммированы в мета-анализе [6]. Обобщены сведения 25 испытаний с участием 3688 пациентов. Частота лабораторной резистентности к клопидогрелу оказалась 21%. Известны также результаты мета-анализа, в котором рассматривались проспективные исследования больных, лечившихся клопидогрелом, у которых была выполнена оценка функции тромбоцитов методом трансмиссионной агрегатометрии [7]. Включены 15 исследований, в которых участвовали 3960 пациентов, 25% из них считались резистентными к клопидогрелу. Относительный риск повторных ишемических событий у не реагирующих по сравнению с реагирующими был 3,5 ($p<0,0001$).

Эти данные указывают на важность понятия резистентности для правильной коррекции клинической ситуации, в связи с чем исследователи стремятся выделить наиболее точную и доступную в клинической практике методику определения функциональной активности тромбоцитов. В настоящее время таким «золотым стандартом» является оптическая агрегатометрия, называемая также световой трансмиссионной агрегатометрией (light transmission aggregometry-LTA) [8].

Для оценки чувствительности больных к препаратам АСК предлагается исследовать агрегацию тромбоцитов под действием арахидоновой кислоты в конечной концентрации 0,5-1 мкмоль/л. Считается, что больной чувствителен к антитромбоцитарному действию АСК, если после введения ее средней терапевтической дозы интенсивность агрегации составляет <20%. До лечения интенсивность агрегации в пределах 30-70% [9].

Для оценки резистентности больных к клопидогрелу исследуют АДФ-индуцированную агрегацию, поскольку эти препараты блокируют тромбоцитарные рецепторы АДФ (P2Y₁₂). Конечная концентрация АДФ для оценки чувствительности больных к клопидогрелу варьирует в пределах 5-20 мкмоль/л, обычно 5 или 10 мкмоль/л. До назначения клопидогрела интенсивность агрегации составляет от 70% до 100%, а после введения средней терапевтической дозы она должна быть <70%. Для оценки ответа на лечение клопидогрелом рассчитывали степень уменьшения максимальной интенсивности агрегации тромбоцитов больных под действием АДФ по отношению к исходному значению (%). При степени уменьшения интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов <10%, 10-29% и ≥30% пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелом, соответственно.

Обсуждая вопрос о резистентности больных к АТП, нужно иметь в виду, что недостаточная реакция на среднюю терапевтическую дозу не всегда означает состояние резистентности, т.к. существует большое количество факторов, оказывающих влияние на антитромбоцитарные эффекты препаратов. Поэтому целесообразно рассмотреть возможные причины развития резистентности к аспирину и клопидогрелу, а также факторы, способные ее изменять.

Факторы, влияющие на развитие аспирина-резистентности

Несмотря на то, что механизм действия аспирина, направленный на ацетилирование ЦОГ-1 и приводящий к подавлению синтеза ТхА₂, хорошо известен, механизм резистентности до сих пор точно не установлен. По всей вероятности ответом на этот вопрос может служить комбинация генетических, биологических и клинических факторов.

Рассматривая биологические факторы, следует указать на следующие механизмы: низкая приверженность лечению, низкая абсорбция АСК, одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (ибупрофен, индометацин), конкурирующих за ацетилирование ЦОГ-1.

Среди клинических факторов следует указать на курение, гиперхолестеринемию (ГХС), физическую нагрузку (ФН), стресс. Следует иметь в виду гипо- и ареактивность тромбоцитов, повышение концентрации фактора Виллебранда у больных с атеросклерозом и сахарным диабетом (СД); изменение функциональной активности тромбоцитов с возрастом.

Наибольший интерес в настоящее время приобретает изучение различных генетических факторов, среди которых можно выделить полиморфизм ЦОГ-1 и гликопротеиновых (ГП) рецепторов IIb/IIIa [10]. Для IIIa субъединицы были выделены аллели P1A1/A2 и P1A2/A2, ассоциированные с усилением экспрессии ГП IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и увеличением афинности

к фибриногену, приводя, таким образом, к большему риску сердечно-сосудистых катастроф. При этом полиморфизм аллели PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы β) в большинстве исследований нашел клиническое проявление в виде повышения риска тромботических осложнений. Определенное значение в повышении тромботической готовности и, возможно, аспиринорезистентности может иметь полиморфизм тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда. Кроме того, известно, что эндотелиальные клетки и моноциты способны обеспечить поступление в тромбоцит простагландина H₂ (ТхА₂) в обход ЦОГ-1, а также могут синтезировать свой собственный ТхА₂. На практике у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) необходимо учитывать наличие полиморфных вариантов T13254C GP VI и A-842G COX-1, модулирующих индивидуальный ответ на аспирин. Однако, несмотря на то, что функциональная активность тромбоцитов у пациентов, принимающих аспирин, может быть различной в зависимости от исследованных генотипов, нельзя назвать эти генетические варианты строгими факторами, определяющими развитие резистентности к аспирину.

Следует обратить внимание на связь развития резистентности к АСК и повышение уровня маркеров воспаления, к которым относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-10, CD40 фактор некроза опухоли (ФНО) фибриногена. Оказалось, что уровень ряда воспалительных маркеров был достоверно выше в гр. резистентных к аспирину больных. Такую закономерность можно объяснить тем, что высокий уровень маркеров отражает высокую активность моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток, являющихся альтернативными нетромбоцитарными источниками ТХА₂ — основного индуктора агрегации. Уровень маркеров воспаления значительно выше при ОКС, чем при стабильной стенокардии (СтС). У резистентных к клопидогрелу больных уровень маркеров воспаления не отличался от чувствительных.

Факторы, влияющие на развитие резистентности к клопидогрелу

Клопидогрел является пролекарством, которое требует окисления ферментами цитохрома Р-450 (СYP) для образования активного метаболита. Патогенетическое определение резистентности к клопидогрелу можно сформулировать как неспособность препарата блокировать целевой рецептор P2Y₁₂ и эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов. Выявлены факторы, способные влиять на процессы метаболизма клопидогрела на всех его этапах.

На рисунке 1 представлен путь от кишечника, в который попадает клопидогрел, до окончательного этапа его действия — инактивации рецептора тромбоцитов к фибриногену.

На всасывание клопидогрела в кишечнике влияет Р-ГП, кодируемый геном ABCB1. На этом этапе на всасывание клопидогрела могут влиять следующие факторы: лекарства-индукторы — колхицин, инсулин, метатрексат, средовые и лекарственные ингибиторы — апельсиновый и грейпфрутовый сок, зеленый чай, хинидин, никардипин, амиодарон.

Затем большая часть (85%) всосавшегося клопидогрела превращается в неактивный метаболит. Меньшая его часть в печени под действием ферментов системы СYP трансформируется в активный метаболит.

Поскольку клопидогрел в организме подвергается печеночному метаболизму, контролируемому цитохромом P4503A4, то на процесс метаболизма клопидогрела могут влиять препараты, ингибирующие этот цитохром. К таким препаратам относятся статины. Так, аторвастатин может ослаблять эффект клопидогрела [11]. Сходное действие могут оказывать ловастатин и симвастатин. Однако существует и противоположная точка зрения на ингибирующее влияние статинов. Так, анализируя результаты исследований CREDO и PRONTO (Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence), обнаружено, что частота ишемических осложнений не увеличивалась при одновременном лечении статинами и клопидогрелом [12].

Основным фактором, обуславливающим конечный эффект принятой дозы клопидогрела, является окисление пролекарства в активный метаболит ферментами системы CYP. Гены, кодирующие эти ферменты, полиморфны, причем, часто встречаются аллели, кодирующие образование ферментов со сниженной или отсутствующей функцией. В генах, кодирующих изоформы CYP, обнаружено несколько функциональных полиморфизмов. Установлено, что генетические варианты рецептора P2Y₁₂ модулируют не только ответ на клопидогрел, но и на ингибитор нового поколения — кангрелор. В связи с этим нельзя с уверенностью говорить о том, что новые препараты полностью решат вопрос резистентности к антиагрегантам [13].

Исследования показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрел, является CYP2C19 [14], т.к. часто встречаются варианты этого гена со сниженной или отсутствующей функцией; такой полиморфизм обозначается как CYP2C19*2. По результатам последних исследований необходимо отметить, что полиморфизм этого гена отвечает за ~12% всех случаев резистентности к клопидогрелу. Был выполнен мета-анализ исследований, в которых оценивалась ассоциация между снижающими функцию аллелями CYP2C19*2 и результатами наблюдения леченных клопидогрелом больных [15]. Результаты исследования показали, что носители этого аллеля имели >50% повышение риска нежелательных ССС и почти трехкратное повышение риска тромбоза стента во время лечения клопидогрелом. Генетическое тестирование позволило выявить до 30% пациентов от общего числа, которых клопидогрел недостаточно защищает от повторных ишемических событий.

С учетом наличия информации о неблагоприятном взаимодействии ингибиторов протонных помп (ИПП) и клопидогрела следует остановиться на этом вопросе. Сведения противоречивы: одни исследователи предполагают, что одновременный прием ИПП и клопидогрела повышает риск тромботических осложнений, другие не подтверждают эту информацию. Клопидогрел требует метаболического активирования цитохромом P450 2C19 (CYP2C19). ИПП, которые ингибируют CYP2C19, обычно применяются вместе с клопидогрелом для уменьшения риска желудочно-кишечных кровотечений. Было выявлено, что ИПП наиболее сильно влияют на пациентов с исходно повышенным уровнем риска. Результаты последнего наиболее точного исследования COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) [16] показали, что комбинированное применение клопидогрела и ИПП,

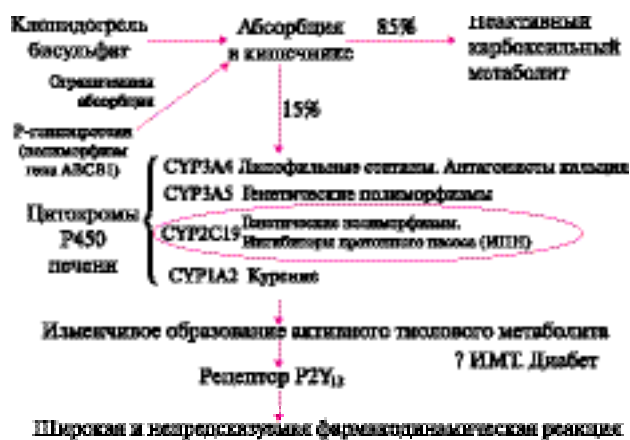


Рис. 1 Метаболизм клопидогрела.

в частности омепразола, не ухудшает результаты антиагрегантной терапии и снижает риск желудочно-кишечных кровотечений.

Показано, что пациенты с СД имеют достоверно более высокую резистентность к клопидогрелу [17]. Кроме того, известно, что гипергликемия также снижает эффективность АТТ за счет реактивации свободных радикалов [18].

Интересным представляется исследование, проведенное на небольшом количестве больных (n=72) об ингибировании агрегации тромбоцитов клопидогрелом в зависимости от класса стенокардии. Всем пациентам выполняли ЧКВ, перед которым не менее чем за 3 ч назначали клопидогрел в дозе 450 мг и аспирин 325 мг. В дальнейшем проводили многофакторный анализ, по результатам которого более высокий класс стенокардии независимо связан с меньшим ингибированием агрегации тромбоцитов (p=0,018).

На основании изучения корреляции между наличием резистентности к антиагрегантным препаратам и клиническими особенностями можно сделать вывод, что пациенты с повышенным риском развития неблагоприятных ишемических событий: тромбоз стента, ИМ, ишемический МИ или смерть от сосудистой причины, имеют определенные особенности:

Сопутствующие заболевания: СД, хроническая почечная недостаточность (ХПН), гиперлипидемия (ГЛП);

Особенности ангиографической картины: 3-сосудистое поражение КА, поражение левой КА при левом типе кровоснабжения или мультифокальная цервикоперебра́льная атеросклеротическая болезнь.

В будущем у таких пациентов из группы повышенного риска необходимо рассматривать частоту генетического полиморфизма.

Резистентность к двойной АТТ аспирином + клопидогрелом

Учитывая необходимость применения двойной АТТ у пациентов после коронарной ангиопластики необходимо рассмотреть вопрос о резистентности не только отдельно к каждому препарату, а двойную резистентность.

Целью исследования итальянских ученых, проводивших испытание RECLOSE (Low Responsiveness to Clopidogrel and Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stent Thrombosis) [19], было определить частоту двойной

резистентности к аспирину + клопидогрелу и оценить, влияет ли такая комбинация на риск тромбоза в стентах с лекарственным покрытием. В исследовании приняли участие 804 пациента СтС и ОКС. По результатам анализа частота двойной резистентности составила 6%. Частота тромбоза стента в этой гр. была значительно выше (11,1%), чем у чувствительных к клопидогрелу и аспирину пациентов (2,1%; $p<0,001$), пациентов с резистентностью только к клопидогрелу (2,2%; $p<0,05$) или только к аспирину (2,3%; $p<0,05$). Кардиальная смертность в сочетании с тромбозом стента составила 4,4% у пациентов с резистентностью к клопидогрелу, 2,3% — к аспирину, и 13,3% — к обоим препаратам. Двойная резистентность была независимым предиктором тромбоза стента (отношение рисков 3,18; $p=0,027$) и сочетания кардиальной смертности с тромбозом стента (отношение рисков 2,94; $p=0,022$). Авторы делают вывод, что комбинированная резистентность к аспирину + клопидогрелу является довольно нечастым состоянием, но определяет пациентов с очень высоким риском тромбоза стента с лекарственным покрытием и смерти.

Изучение частоты распространения резистентности к антиагрегантным препаратам, знание факторов, влияющих на ее развитие, имеет важное клиническое значение.

Показано, что низкая реакция на клопидогрел ассоциируется с риском острого и подострого тромбоза стента, а также с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. В большинстве случаев тромбоз стента приводит к катастрофе. В частности, на основании данных мета-анализа ангиографически документированный тромбоз стента сопровождался в 64,4% случаев развитием ИМ и смерти, а уровень летальности при предполагаемом или подтвержденном тромбозе варьировал от 20% до 45%. Выявлено, что у пациентов, резистентных к антиагрегантной терапии, отмечается более частое (в 2,5–3,5 раза) развитие ИМ, эпизодов НС, ишемических МИ по сравнению с пациентами, имеющими чувствительность к препаратам этой группы.

В настоящее время активно изучается вопрос о возможности преодоления резистентности к клопидогрелу. Одним из возможных способов рассматривают увеличение нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела. Эффективность такой стратегии была подтверждена в исследовании CURRENT-OASIS-7 (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events – Organisation to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes 7) — удвоенная доза клопидогрела у больных с ОКС, подвергшихся ЧКВ, уменьшала частоту тромбозов стента: 1,6% по сравнению с 2,3%; ОР=0,68; 95% ДИ 0,55–0,85; $p=0,001$). Следует отметить короткий период применения двойной поддерживающей дозы клопидогрела — всего 7 сут. после ангиопластики.

Это исследование открывало возможность корректировки дозы клопидогрела для предотвращения неблагоприятных событий на основании определения уровня агрегационной способности тромбоцитов. Однако более внимательное изучение этого вопроса указывает о нецелесообразности такого подхода. Об этом свидетельствуют результаты исследования GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay – Impact on Thrombosis And Safety), согласно которому удвоение дозы клопидогрела у пациентов с покрытыми стентами и высокой остаточной активностью тромбоцитов не дает преимуществ в отношении кардиоваскулярных осложнений

и тромбозов стентов по сравнению с приемом стандартной дозы клопидогрела 75 мг. Частота событий через 7 сут. после стентирования была сопоставима в обеих гр. пациентов, принимавших клопидогрел как в высокой, так и в стандартной дозах: по 2,3%. Через 1 мес. частота событий была 1,9% и 1,6%, соответственно. Частота комбинированных конечных точек через 6 мес. наблюдения была одинакова в обеих гр. (по 2,3%). Поздние тромбозы стентов отмечались у 0,5% пациентов, принимавших клопидогрел в дозе 150 мг/сут. и у 0,7% пациентов, принимавших обычную дозу клопидогрела.

Интересным представляется исследование RECLOSE 2 ACS (Responsiveness to Clopidogrel and Stent Thrombosis 2 – Acute Coronary Syndromes), в котором приняли участие 1789 пациентов, получивших нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела, затем поддерживающую дозу 75 мг. Пациентам с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов назначена увеличенная доза клопидогрела (150–300 мг/сут.), либо тиклопидин (500–1000 мг/сут.). Результаты показали, что 248 (14%) пациентов имели высокую остаточную реактивность тромбоцитов, которая оставалась таковой у 94 (38%) пациентов этой группы после коррекции дозы клопидогрела. За два года наблюдения первичная конечная точка (сердечная смерть, ИМ, срочная реваскуляризация или МИ) в гр. с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов была значительно выше, чем в случае нормальной реактивности тромбоцитов; вдвое отличались темпы сердечной смертности и тромбозы стента.

Прасугрел — представитель третьего поколения тиенопиридинов, который должен помочь справиться с двумя большими недостатками клопидогрела — нечувствительностью к нему некоторых больных и значительными колебаниями выраженности его эффекта. Как клопидогрел, прасугрел является необратимым антагонистом аденозиновых рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. Прасугрел является пролекарством. Показано, что прасугрел имеет более быстрый и более мощный ингибирующий эффект, чем стандартные дозы клопидогрела с меньшим числом не отвечающих на терапию больных. Доказательной базой для препарата является исследование TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38), в котором было рандомизировано 13608 больных с ОКС и планирующимся ЧКВ. Больные принимали прасугрел (нагрузочная доза 60 мг и ежедневная поддерживающая доза 10 мг) или клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг и ежедневная поддерживающая доза 75 мг) в течение 6–15 мес. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от сердечно-сосудистых причин, несмертельный ИМ и несмертельный МИ. Основной конечной точкой безопасности были клинически значимые тяжелые кровотечения. Первичная конечная точка эффективности была достигнута у 12,1% больных, получавших клопидогрел, и у 9,9% больных, принимавших прасугрел. У больных, получавших прасугрел, частота ИМ была достоверно ниже — 9,7% для клопидогрела vs 7,4% для прасугрела ($p<0,001$), существенно реже возникали тромбоз стента — 2,4% vs 1,1% ($p<0,001$) и потребность в экстренной реваскуляризации — 3,7% vs 2,5% ($p<0,001$). Однако с точки зрения безопасности прасугрел несколько уступал клопидогрелу. Так частота

клинически значимых тяжелых кровотечений на фоне лечения прасугрелом составила 2,4% vs 1,1% в гр. клопидогрела [20]. В другом исследовании PRINCIPLE-TIMI 44 (The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation) сравнивалась антиагрегантная активность прасугрела и высоких доз клопидогрела у 201 больного с плановым ЧКВ. Участники рандомизировались на двойной слепой прием прасугрела и клопидогрела в нагрузочных дозах 60 мг и 600 мг, соответственно, в среднем за 1 час (не позднее 30 мин) до ЧКВ. Поддерживающие дозы (10 мг и 150 мг, соответственно) пациенты принимали 2 нед. Затем производился перекрест групп: больные первоначальной гр. прасугрела стали получать клопидогрел в поддерживающей дозе и наоборот еще в течение 2 нед. Больных с низкой чувствительностью к тиенопиридину через 6 ч испытания в гр. прасугрела не было vs 27,3% в гр. клопидогрела ($p < 0,0001$), через 18–24 ч — 0 vs 30,4%, соответственно ($p = 0,0002$). Плохой антиагрегантный ответ на препарат в эти сроки также был значительно реже в гр. прасугрела: через 6 ч — 0 vs 49,4%, через 18–24 ч — 0 vs 51,1% (оба $p < 0,0001$). Применение прасугрела сопровождалось более быстрым и выраженным подавлением тромбоцитарной активности, чем удвоенные нагрузочная и поддерживающая дозы клопидогрела, как в первые сут после интервенции, так и во время поддерживающей терапии. При этом значительно меньше пациентов, принимавших прасугрел, имели сниженную чувствительность тромбоцитов к тиенопиридину.

Тикагрелор — активный препарат *per os*, который связывает рецептор P2Y₁₂. В отличие от клопидогрела и прасугрела его связь с рецептором P2Y₁₂ обратима. В отличие от большинства ингибиторов P2Y₁₂ он не требует метаболической конверсии или преобразования в печени в активную форму, поскольку является прямым ингибитором P2Y₁₂. Ключевым исследованием, в котором сравнивали тикагрелор и клопидогрел у больных с ОКС, было исследование PLATO (Study of Platelet Inhibition and

Patient Outcomes) [21]. В это 12-месячное исследование были рандомизированы 18624 пациентов для терапии тикагрелором (нагрузочная доза 180 мг 2 раза в сут. с последующим приемом 90 мг 2 раза в сут.) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим приемом 75 мг 1 раз в сут). Доказано его преимущество в снижении случаев ИМ по сравнению с клопидогрелом — 5,8% vs 6,9% ($p < 0,001$), смерти от сосудистых причин — 4,0% vs 5,1% ($p < 0,001$). Смертность от других причин также была ниже — 4,5% vs 5,9% ($p < 0,001$). Интересным представляется фармакогенетическое исследование эффективности тикагрелора в зависимости от полиморфизма генов CYP2C19 и ABCB1 в субанализе исследования PLATO. Показано, что тикагрелор сохранял свою эффективность во всех подгруппах независимо от наличия нефункционирующей аллели CYP2C19. Частота наступления первичной конечной точки у пациентов с какой-либо нефункционирующей аллелью CYP2C19 в гр. тикагрелора составляла 8,6% vs 11,2% в гр. клопидогрела ($p = 0,038$). Для генотипа ABCB1 — 8,8% vs 11,9%, соответственно ($p = 0,0104$).

Неизвестно, будет ли высокая остаточная реактивность тромбоцитов являться одним из немодифицируемых ФР тромбообразования, или новые более мощные антитромботические агенты, такие как прасугрел и тикагрелор, будут иметь лучший эффект у этих больных. В настоящее время проводится исследование ADAPT-DES (Assessment of Dual Anti-Platelet Therapy with Drug-Eluting Stents), в котором оценивается значение в клинической практике исследования агрегации тромбоцитов методом VerifyNow. Будучи в состоянии предсказать, какие пациенты могут подвергаться повышенному риску тромбоза стента, основываясь на тестировании функции тромбоцитов, эта методика была бы неоценима в клиническом алгоритме лечения этих пациентов. Имеющиеся в арсенале антиагрегантные препараты, появление новых препаратов с различными характеристиками должно сделать подход к назначению антиагрегантов более гибким и позволить врачу выбирать оптимальную стратегию лечения для каждого конкретного пациента.

Литература

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et. al. The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494-502.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT for the CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411-20.
3. Gratsianskaya N. Antiplatelet therapy in coronary heart disease. Some of the problems and achievements. *Atherothrombosis* 2011; 1(4): 2-52. Russian (Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. *Атеротромбоз* 2011; 1 (4): 2-52).
4. Kuliczowski W. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drug resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-35.
5. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et. al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *JACC* 2008; 52(9): 734-9.
6. Snoop JD, Hovens MM, Eikenboom JC. Clopidogrel nonresponsiveness in patient undergoing percutaneous intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-31.
7. Combescore C, Reny JL, Daali Y, et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1747-9.
8. Gurbel PA, Richard C, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *JACC* 2007; 50 (19): 1822-34.
9. Methods of clinical laboratory tests. The book: A Reference Guide, edited by V.V. Menshikov. Moscow: Labora 2008; 156-7. Russian (Методики клинических лабораторных исследований. В кн.: Справочное пособие под редакцией В.В.Меньшикова. Москва: Лаборатория 2008; 156-7).
10. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): 246-55.
11. Law WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32.
12. Serebrunyan VL, Gurbel PA, Alexander JH, et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001; 159: 239-41.
13. Sirotkina O. Molecular and genetic mechanisms of platelet activation and sensitivity to antiplatelet drugs in patients with cardiovascular disease. Biomedical and social security problems in emergency situations 2010; 4(1):69-76. Russian (Сироткина О.В. Молекулярно-

- генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медико-биологические и социальные проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2010; 4(1): 69-76).
14. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood 2006; 108: 2244-7.
 15. Mega JL, Simon T, Anderson J, et al. CYP2C19*2 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: Meta-Analysis. Circulation 2009; 120: S598-9.
 16. Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, et al. on Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialresults.org>
 17. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. Tex Heart Inst J 2008; 35(3): 313-20.
 18. Csiszar A, Stef G, Pacher P, et al. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 66: 557-8.
 19. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. JACC 2008 Aug 26; 52(9): 734-9.
 20. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. for the TRITON-TIMI 38 investigators. 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: 723-31.
 21. Cannon CP, Harrington RA, James S. 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: 283-93.

www.rosocardio.ru



РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэты Полиграф

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — **www.rosocardio.ru**

Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

Научная деятельность

Новости

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Журнал	Цена подписки на 2013 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	690,00 руб.	☐ Через издательство (для индивидуальных подписчиков)*
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	840,00 руб.	☐ Через агента (индивидуальные или предприятия и организации)
Российский кардиологический журнал +	1470,00 руб.	
Кардиоваскулярная терапия и профилактика		

*Оформление подписки возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>