

Роль современных антитромботических препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

О.М. Драпкина, А.В. Клименков, В.Т. Ивашкин

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

The role of modern antithrombotic agents in cardiovascular disease prevention

O.M. Drapkina, A.V. Klimenkov, V.T. Ivashkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Атеросклероз — одна из главнейших медицинских проблем современности. В основе дестабилизации атеросклеротического процесса и клинического течения ишемической болезни сердца лежат изъязвление, разрыв атеросклеротической бляшки и атеротромбоз. Атеротромбоз — причина 28% всех случаев смерти во всем мире. В свете вышесказанного становится актуальным применение препаратов, которые могли бы повлиять на атеротромбоз. Особый интерес в этом плане вызывает препарат клопидогрель — производное тиаенопиридина, впервые использованный в 1997г у больных стенокардией напряжения, инсультом (МИ) или заболеваниями периферических артерий. Клопидогрель оказывает мощное поливалентное антиагрегантное действие на тромбоциты. Применение клопидогреля в сочетании со стандартной терапией, улучшало результаты лечения у больных с острым коронарным синдромом без повышения сегмента ST в группах низкого, среднего и высокого риска. Отмечено снижение относительного риска смерти, развития инфаркта (ИМ) и МИ на 20%. Причем этот результат не менялся в зависимости от того, какую терапию получал больной. Длительное (до 3 лет) применение клопидогреля на 8,7% снижало относительный риск ИМ, МИ или смерти от сердечно-сосудистого события по сравнению с аспирином у больных, недавно перенесших ИМ или МИ, или имеющих выраженное поражение периферических артерий. Клопидогрель предотвращает на 26% больше ишемических исходов, чем аспирин.

Ключевые слова: атеросклероз, атеротромбоз, инфаркт миокарда, инсульт, клопидогрель.

Atherosclerosis is one of the most urgent problems in modern cardiology. Atherosclerosis instability and coronary heart disease clinical course are based on plaque ulceration, rupture, and atherothrombosis. Atherothrombosis causes 28% of all deaths worldwide. Therefore, usage of medications targeted on atherosclerosis is very important. One of such agents is clopidogrel — thienopyridine, first used in patients with effort angina, stroke (S), or peripheral artery disease, PAD (1997). Clopidogrel demonstrates polyvalent anti-aggregant effects on platelets. Adding clopidogrel to standard therapy improves outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome patients of low, intermediate, and high risk. Relative risk (RR) of death, myocardial infarction (MI), and S decreases by 20%, irrespective of standard treatment. In patients with recent MI, S, or severe PAD, long-term (three-year) clopidogrel treatment reduces RR of MI, S, or cardiovascular death by 8,7%, comparing to aspirin treatment. Clopidogrel prevents ischemic events more effectively (by 26%) than aspirin.

Key words: Atherosclerosis, atherothrombosis, myocardial infarction, stroke, clopidogrel.

Сердечно-сосудистая патология — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозга, окклюзивные заболевания периферических артерий (ЗПА), является наиболее частой причиной заболеваемости, смертности и инвалидности населения индустриально развитых стран [1,4,21,24]. В основе всех этих заболеваний лежит единый патологический процесс — атеросклероз.

Атеросклероз — одна из главнейших медицинских проблем современности. В Европе и Северной

Америке данное заболевание, его последствия и осложнения служат ведущей причиной смертности населения. На протяжении более чем 70 лет в развитых странах отмечались прогрессирующие учащение и отягощение проявлений атеросклероза и их «омоложение». Лишь в 80-х годах прошлого столетия эту тенденцию, благодаря успехам в изучении патофизиологии атеросклероза и рационально организованной профилактике, удалось несколько за-

тормозить. Однако для России и в настоящее время эпидемиологическая картина остается, практически, столь же тревожной, как и в 70-е годы прошлого века. Более половины людей умирает в результате этого недуга [31,32].

Атеросклероз — хроническое прогрессирующее заболевание крупных и средних эластических и мышечно-эластических артерий, характеризующееся пролиферативно-синтетическим ответом ряда клеток сосудистой стенки и крови — гладкомышечных (ГМК), макрофагов, тромбоцитов, фибробластов, на патологические (качественно своеобразные и/или количественно избыточные) липопротеины, с формированием в интиме атером (фиброзно-липидных бляшек). Прогрессирование атером приводит к вовлечению меди и к осложнениям: изъязвлению, кальцинозу, тромбозу и эмболии, аневризмам, кровотечениям. Атеромы становятся источником вазоконстрикторных эйкозаноидов. Извращается реакция пораженного сосуда на вазомоторные стимулы, появляется тенденция к спазмам при затрудненной вазодилатации. Следствием этих процессов являются ишемические поражения органов [32].

Термин «атеросклероз» происходит от греческих слов *athere* — кашица и *skleros* — твердый. Сведения о заболеваниях артерий, напоминающих по своей морфологической структуре атеросклеротические изменения, встречаются за много столетий до нашей эры. Более подробно изучение сосудов, приведшее к современному представлению об атеросклерозе, началось ~ 170 лет тому назад [32].

В 1833г Lobstein JF объединил все заболевания, характеризующиеся уплотнением и утолщением стенки артерий, в одну общую группу под названием «артериосклероз» [14]. В эту группу входили различные по этиологии, механизму развития, морфологической структуре и локализации в артериальной системе патологические процессы. А в 1904г Marchand F выделил из группы этих заболеваний атеросклероз в качестве самостоятельной нозологической формы [20].

Хотя накопление холестерина (ХС) в зонах атеросклеротического поражения стенки сосуда было отмечено еще в конце прошлого столетия, особое значение этот факт приобрел после опытов Н.Н.Аничкова и С.С.Халатова, в которых добавление ХС в рацион кроликов приводило к образованию повреждений аорты, напоминающих атеросклеротические повреждения сосудов человека. Н.Н.Аничковым была сформулирована инфильтрационная теория патогенеза атеросклероза, основанная на том, что «основным моментом в этом заболевании является первичная липоидная (холестериновая) инфильтрация внутренней оболочки артерий — липоидоз, с последующим развитием соединительной ткани (склероза)» [32].

В настоящее время атеросклероз определяют как вариабельную совокупность изменений в инти-

ме (внутреннем слое) артерий, состоящую из локального накопления липидов, других компонентов крови и развития фиброзной ткани, сопровождаемую изменениями в меди (среднем слое) сосудистой стенки [30].

Практически все теории атеросклероза признают, что механизмы возникновения и прогрессирования этого заболевания связаны с нарушением взаимодействия метаболических, нейрогуморальных и клеточных факторов крови со стенкой артерии. Большинство же экспертов склоняется к так называемой теории «ответ на повреждение», согласно которой можно выделить четыре основных этапа формирования атеросклероза [31,32]:

- дисфункция/повреждение эндотелия;
- адгезия и диапедез моноцитов;
- формирование пенистых клеток;
- миграция и пролиферация ГМК.

В настоящее время установлено, что еще до повреждения эндотелия компоненты крови начинают взаимодействовать с эндотелиальной поверхностью — это касается, прежде всего, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и их активной составляющей аполипипропротеидов (апо). Следует отметить, что самые атерогенные частицы ЛНП способны проникать в субэндотелиальное пространство, где, подвергаясь окислению, воздействуют на эндотелиальные клетки. Таким образом, сегодня характеризуют начальный этап атеросклероза как ответ на удержание атерогенных частиц [34].

Основными факторами риска (ФР), играющими существенную роль в повреждении эндотелия, являются курение, артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия (ГХС). При повышении уровня ХС > 8,5 ммоль/л (или > 330 мг/дл), в 4 раза возрастает риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при сочетании с АГ — в 9 раз, при наличии ГХС, курения и АГ — в 16 раз. Эти три ФР вошли в известную таблицу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), принятую Европейским конгрессом кардиологов, в которой, кроме перечисленных критериев, учитываются пол и возраст. На основании этих данных можно рассчитать коронарный риск в течение 10 лет для каждого пациента [19].

Трудно переоценить роль эндотелия на ранних этапах развития атеросклероза. Известно, что эндотелий синтезирует факторы, защищающие и потенциально повреждающие сосудистую стенку. Основным защитным фактором является эндотелий-зависимый фактор релаксации — оксид азота (NO), в норме обеспечивающий вазодилатацию, обладающий антипролиферативным, антиапоптотическим и антитромботическим эффектами, тормозящий выделение молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов. Выработка NO в норме стимулируется механическим воздействием на сосудистую стенку: если ток крови ламинарный (нормальный), то синтез NO

оптимальный. При АГ ток крови турбулентный, особенно в местах бифуркации артерий, там выделение NO снижается и чаще начинается атеросклеротический процесс.

Атеросклеротический процесс рассматривается и как воспалительное заболевание, протекающее в сосудистой стенке, схему которого можно представить следующим образом: макрофаги, захватывая ЛНП, превращаются в пенистые клетки, вырабатывающие большое количество провоспалительных цитокинов, запускающих каскад воспалительных реакций [33]. Впервые на этот факт в 1994г обратили внимание итальянские ученые, которые установили, что уровень С-реактивного белка (СРБ) связан с плохим прогнозом нестабильной стенокардии (НС) [22]. Поэтому в настоящее время СРБ рассматривается не только как маркер системного воспалительного ответа, но и как прогностический критерий у больных атеросклерозом и коронарной болезнью сердца (КБС).

В основе дестабилизации атеросклеротического процесса и клинического течения ИБС лежат изъязвление и разрыв атеросклеротической бляшки (АБ). Особенности АБ, склонной к разрыву, можно подразделить на [35,36]:

- структурные — большое липидное ядро с преобладанием эфиров ХС, тонкое фиброзное покрытие (< 65 мкм), снижение содержания коллагена;
- клеточные — наличие хронического воспаления, которое вызывается окисленными ЛНП, микроорганизмами, аутоантителами, и его маркеров, скопление и активация макрофагов, повышение уровня Т-лимфоцитов, снижение содержания ГМК, скопление и активация тучных клеток;
- молекулярные — секреция матриксных металлопротеиназ, увеличение содержания цитокинов: α -интерферон, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 (ИЛ-1), колониестимулирующий фактор, тканевый фактор роста.

Необходимо отметить, что причиной коронарной катастрофы, как и любого другого сосудистого события, является не только разрыв АБ, но и атеротромбоз (АТ), характеризующийся внезапным (непрогнозируемым) разрушением АБ (разрыв или эрозия), что приводит к активации тромбоцитов и образованию тромба. В таких случаях необходимо помнить о возможности отрыва от пристеночного тромба микроэмболов, которые током крови переносятся в более мелкие сосуды, закупоривая их и формируя микроинфаркты [15,35].

Нарушение целостности атеросклеротической капсулы — эрозия, трещина, надрыв, разрыв, приводит к контакту высокотромбогенных, субэндотелиальных структур и содержимого АБ с клетками крови и неизбежному образованию тромба с частичной или полной окклюзией сосуда. Этот процесс получил название АТ. Клинические проявления при этом зависят от локализации процесса (со-

суды головного мозга, коронарные артерии сердца или периферические артерии конечностей), от диаметра окклюзированного сосуда, степени и продолжительности окклюзии, своевременности и эффективности лечебных мероприятий.

АТ — причина 28% всех случаев смерти во всем мире [2,3,15]. Его частота постоянно растет, что находит отражение в резком увеличении частоты инфарктов и инсультов [16]. В 1999г 40,1% всех случаев смерти в США были вызваны ССЗ [4]. ССЗ — основная причина смерти женщин во всех странах Европейского Союза (ЕС), а также у мужчин во всех странах ЕС, за исключением Франции [12]. Инсульт занимает третье место (после заболеваний сердца и рака) в списке самых частых причин смерти в США и Великобритании [1,12]. АТ — общая нить, соединяющая инфаркт, инсульт и ЗПА.

АТ — это генерализованный и прогрессирующий процесс. Он проходит этапы от повреждения сосудистой стенки в одном месте до диффузного атеросклеротического поражения сосудов. В 1998г были опубликованы результаты исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), которое показало распределение и совпадение симптоматического АТ в различных сосудистых бассейнах [11]. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и КБС одновременно сосуществуют у одних и тех же больных в 11,1%, из которых 3,3% одновременно имеют и поражение периферических артерий. Одно ишемическое событие ведет к другому. Больные, перенесшие ишемический инсульт (ИИ), инфаркт миокарда (ИМ) или ЗПА, в течение последующих 5-6 лет в 9-19% случаев переносят другое ишемическое событие.

В свете вышесказанного становится актуальным назначение таких препаратов, которые могли бы влиять на АТ [2,7,28].

При лечении кардиологических больных наиболее часто применяют антиангинальные средства; возможности антитромботической (АТТ) и антисклеротической терапии, как правило, используются недостаточно. В то же время, по данным крупных многоцентровых исследований, именно антитромботические препараты существенно уменьшают частоту развития ИМ, улучшают качество и продолжительность жизни пациентов с ССЗ [5].

Применение новых антитромботических средств, оптимизация использования традиционных препаратов открывают дополнительные возможности для улучшения результатов лечения. Особый интерес в этом плане вызывает препарат клопидогрель — производное тиаенопиридина. Клопидогрель, препятствующий адгезии тромбоцитов, был рекомендован FDA США для лечения острого коронарного синдрома (ОКС). Он впервые был использован в 1997г у больных стенокардией напряжения (СН), ИИ или ЗПА.

Фармакологические эффекты клопидогреля сходны с эффектами тиклида, но он значительно превосходит его по эффективности и безопасности. Тиенопиридины, к которым относят клопидогрель, являются необратимыми и селективными ингибиторами аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов (АТр). Механизмы влияния этого препарата следующие: активный метаболит клопидогреля необратимо связывается с АДФ-рецептором на тромбоцитарной мембране, за счет чего угнетается активность аденилатциклазы. Клопидогрель ингибирует АДФ-зависимую секрецию содержимого плотных гранул и α -гранул тромбоцитов, угнетает АДФ-зависимый процесс связывания фибриногена со своим рецептором на тромбоцитарной мембране, не влияя непосредственно на экспрессию рецепторов [17]. Помимо торможения адгезии и АТр, клопидогрель блокирует миоинтимальную пролиферацию при повреждении сосуда [18,26]. В отличие от аспирина, клопидогрель не влияет на циклооксигеназу, синтез тромбоксана А₂ и простагличина [17,27].

Клопидогрель оказывает мощное поливалентное антиагрегантное действие на тромбоциты. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что быстрое и эффективное торможение АТр может быть достигнуто при однократном приеме 300 мг препарата, а полный антиагрегантный эффект — снижение исходных показателей АТр на 60%-80%, наблюдается в течение 1,5-3 часов [17,26].

Столь выраженное и многогранное влияние клопидогреля на тромбообразование послужило основанием для широких клинических испытаний. Согласно современным требованиям целесообразность включения лекарственного препарата в стандарт лечения должна быть доказана в многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях.

Первое опубликованное исследование под названием «Преимущества клопидогреля у больных с острым коронарным синдромом без повышения сегмента ST в различных группах риска», проведенное методом стратификации показателей риска тромбоза при ИМ, TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) выявило, что применение клопидогреля по сравнению с плацебо в сочетании со стандартной терапией, которая включала аспирин, как показано в исследовании CURE (Clopidigrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), давало постоянно лучшие результаты у больных с ОКС без повышения сегмента ST в группах низкого, среднего и высокого риска. Результаты этого анализа методом стратификации риска у больных, получавших клопидогрель в дополнение к стандартной терапии с аспирином, по сравнению со стандартной терапией с аспирином, выявили снижение относительного риска (ОР) в группе низкого риска на 29%, в группе среднего риска — на 15% и в группе высокого риска — на 27% [27,29].

Затем было организовано исследование CURE, результаты которого были опубликованы весной 2001г. В нем участвовали > 12 тыс. больных с ОКС. Около 60% среди них составили пациенты с НС, а у остальных был мелкоочаговый ИМ. У 25% больных было повышение КФК-МВ.

В ходе лечения 96% пациентов получали гепарин. У большинства больных были использованы β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Статинами лечились ~ 50% больных.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. В I больные получали стандартную терапию, включая аспирин и плацебо. Во II группе больным вместо плацебо назначали клопидогрель.

За больными наблюдали в течение года; оценивали конечные точки, т.е. смерть, ИМ и инсульт. В результате отмечено снижение ОР развития смерти, ИМ и инсульта на 20%. Этот результат не менялся в зависимости от того, какое лечение получал больной [29].

Первичным комбинированным критерием результата в исследовании CURE служил ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистого события. Дополнительным первичным комбинированным критерием результата был ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистого события или рефрактерная ишемия.

Анализ показал, что назначение клопидогреля в дополнение к стандартной терапии, включающей аспирин, при продолжительности приема препарата до 1 года, значительно, на 20% ($p=0,00009$) снижало риск наступления комбинированного конечного события: ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин у больных НС или неQ-ИМ по сравнению с группой, получающей плацебо в дополнение к стандартной терапии с аспирином. Анализ дополнительного первичного комбинированного критерия — ИМ, смерть от сердечно-сосудистых событий или рефрактерная ишемия, выявил снижение ОР на 14% ($p=0,0005$) [29].

Геморрагические осложнения являются краевым камнем любой АТТ. Конечно, их количество было больше в той группе, где применялась комбинация аспирина с клопидогрелем. Но кровотечений, угрожающих жизни больных, было одинаковое количество в разных группах.

По результатам этого исследования сделан вывод о том, что [25,29]:

- добавление клопидогреля к аспирину и традиционной терапии гепарином ОКС снижает риск развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта на ~ 1/5;
- клопидогрель снижает риск развития смерти, ИМ и рефрактерной стенокардии на 1/6;
- применение клопидогреля увеличивает риск развития больших, но не угрожающих жизни кровотечений на 1%;

- преимущество клопидогреля при назначении нагрузочной дозы начинает проявляться уже через 2 часа.

- на 1 тыс. пролеченных больных за 9 месяцев наблюдения назначение клопидогреля позволяет предупредить 28 событий у 23 пациентов. При этом возможно развитие 3 угрожающих жизни кровотечений и возникает потребность в проведении трех переливаний крови.

Исследование CURE изменило тактику ведения больных с ОКС. В настоящее время большинство американских и европейских клиник перешли на добавление клопидогреля к аспирину при лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST.

В настоящее время все шире используются инвазивные методы лечения больных с ОКС. В упомянутом исследовании была выделена часть, которая получила название PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention-CURE). В этой работе ставилась цель изучить вопрос, сможет ли клопидогрель у больных с ОКС, подвергающихся вмешательству на коронарных артериях, усилить эффективность в отношении частоты событий, и сможет ли длительное лечение клопидогрелем улучшить исходы коронарной баллонной ангиопластики. Ценность этого исследования заключается в том, что оно было выполнено проспективно [23].

Из всех больных, включенных в исследование CURE, в группах клопидогреля и плацебо по ~ 1300 человек были подвергнуты вмешательству. Затем по ~ 80% больных в течение 2-4 недель открыто принимали клопидогрель, т.к. им были произведены операции стентирования коронарных артерий. Далее продолжался прием препаратов в соответствии с рандомизацией, т.е. часть больных принимала плацебо, а другая получала клопидогрель. Наблюдение за больными вели в течение года.

Анализ результатов исследования показал, что в группе больных, лечившихся клопидогрелем, отмечено преимущество при оценке первичных исходов: смерть, ИМ, потребность в повторном вмешательстве на коронарной артерии, и отдаленных исходов > 1 года наблюдения. Это преимущество в группе клопидогреля высоко достоверно [23].

Другое исследование CAPRIE показало, что клопидогрель значительно снижает частоту острого ИМ (ОИМ) у больных с любым уровнем риска [3,11,13]. Это широкомасштабное исследование было первым, в котором участвовали 19185 больных из нескольких клинических подгрупп с доказанными ишемическими цереброваскулярными, кардиальными и периферическими артериальными поражениями. В исследовании CAPRIE больные, недавно перенесшие ИМ, или ИИ, или имеющие выраженное ЗПА, лечились клопидогрелем или аспирином продолжительно (курс до 3 лет); первичным комбинированным критерием результата служили ИМ, инсульт или смерть от ССЗ. Результаты показа-

ли, что длительное (до 3 лет) применение клопидогреля на 8,7% снизило ОР ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистого события по сравнению с аспирином ($p=0,043$) у больных, недавно перенесших ИМ, или инсульт, или имеющих выраженное ЗПА [11].

Результаты анализа показали, что в целом клопидогрель на 19,2% снижал ОР для ОИМ [10]. При стратификации больных ИМ по числу ФР было обнаружено одинаковое снижение риска во всех группах, независимо от исходного уровня. Однако абсолютные различия частот событий были самыми большими у больных, имеющих > 5 ФР.

В 2002г были опубликованы результаты мета-анализа исследований с участием 200 тыс. больных, посвященных АТТ [6]. Это был уже третий мета-анализ на тему лечения АТ; он проводился один раз в 5 лет. В нем объединили результаты 287 исследований по препаратам: тиклопидин (Тиклид®), клопидогрель (Плавикс®), блокаторы рецепторов G_P IIb/IIIa, дипиридамол. Были получены интересные данные по высокоселективному блокатору АДФ клопидогрелю. Клопидогрель предотвращал на 26% больше ишемических исходов, чем аспирин. У 2144 больных ИИ и ЗПА, в прошлом перенесших ИМ, ОР при лечении клопидогрелем снизился на 22,7%. При лечении клопидогрелем в сравнении с аспирином ОР инсульта или смерти от инсульта уменьшился на 5,2% [9,26].

Недавно были опубликованы результаты другого широкомасштабного, многоцентрового, плацебо-контролируемого исследования клопидогреля у пациентов с высоким риском осложнений CHARISMA (Clopidigrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance). В исследование были включены 15603 пациента с любыми доказанными ишемическими цереброваскулярными, кардиальными и периферическими артериальными поражениями или имеющими множественные ФР. Пациенты получали клопидогрель (75 мг/сут.) совместно с низкой дозой аспирина (75-162 мг/сут.) или плацебо + аспирин в низкой дозе в течение 28 месяцев. Первичным комбинированным критерием результата служили ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистого нарушения. Однако результаты этого исследования не были столь выразительными как предыдущего. Анализ показал, что у пациентов, применявших клопидогрель в дополнение к стандартной терапии, включающей аспирин, комбинированное конечное событие (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых нарушений) наступало в 6,8% случаев, тогда как у пациентов, получавших плацебо + аспирин в 7,3%. Госпитализации при наступлении событий, связанных с ишемией, в I группе составили 16,7%, а во II — 17,9%. Серьезные кровотечения наблюдались в 1,7% случаев в группе больных, лечившихся клопидогрелем и в 1,3% — в группе плацебо. В це-

лом это исследование показало, что клопидогрель + аспирин не были более эффективными чем один аспирин в уменьшении случаев ИМ, инсульта, или смерти от сердечно-сосудистых причин [8]. Это заключение дает повод для дальнейшего исследования.

В настоящее время продолжают широкомаштабные, многоцентровые, плацебо-контролируемые исследования клопидогреля у пациентов: с мерцательной аритмией – ACTIVE (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events), с патологией периферических артерий – CASPARS, ОКС – CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy).

Таким образом, подводя итоги можно считать, что длительное применение клопидогреля у больных атеросклерозом имеет преимущество перед использованием аспирина для профилактики комбинированного риска ИИ, ОИМ и сосудистой смерти, а профиль безопасности препарата выше профиля аспирина. Учитывая патологические механизмы развития дестабилизации ИБС как на мик-

роваскулярном, так и на биохимическом клеточном уровнях, к которым относятся нарушения метаболизма АДФ и локальный гемодинамический сдвиг напряжения, клопидогрель целесообразно использовать для лечения и вторичной профилактики этих нарушений. В настоящее время, очевидно, что и больным с хронической сердечной недостаточностью, нуждающимся в антиагрегационной терапии, безопаснее назначать не аспирин, а препараты с другим механизмом действия, не связанным с циклооксигеназой. К таким средствам относятся блокатор АДФ-индуцированной агрегации клопидогрель.

Главным ограничением для широкого применения клопидогреля является его высокая стоимость. Появление высококачественных генерических препаратов клопидогреля может в корне решить эту проблему.

Первым генерическим клопидогрелем, появившимся в России, стал препарат ЗИЛТ (КРКА, Словения).

Литература

1. AHA Heart Disease and Stroke Statistics – 2003 Update.
2. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for stroke. Chest 2001; 119: 300S-20.
3. Albers GW, Easton JD, Sacco RI, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest 1998; 114: 683S-98.
4. American Stroke Association and American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update.
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. In: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994; 308: 81-106.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J 2002; 324: 71-86.
7. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women >62 years of age. Am J Cardiol 1994; 74: 64-5.
8. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at: www.americanheart.org or www.acc.org. Accessed June 3, 2002.
10. Cannon C.P Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). Am J Cardiol 2002; 90(7), 1: 760-2.
11. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
12. Data from the British Heart Foundation Statistics Database. www.heartstats.org (last accessed on 28 February 2003).
13. Devuyst G, Paciaroni M, Bogousslavsky J. Secondary stroke prevention: A European perspective. Cerebrovasc Dis 1999; 9(Suppl 3): 29-36.
14. Skaf E, Stein PD, Beemath A, et al. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. Am J Cardiol 2005; 96(12): 1731-3.
15. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherothrombosis: mechanisms and clinical therapeutic approaches. Vasc Med 1998; 3: 231-9.
16. Guillot F, Moulard O. Epidemiological estimates of ischemic stroke and myocardial infarction. Circulation 1998; 98(1): 1421; abs 17.
17. Herbert JM, Frenchel D, Vallee E, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. Cardiovasc Drug Rev 1993; 11: 180-98.
18. Herbert JM, Savi P, Maffrand JP. Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: a new ADP receptor antagonist. Eur Heart J. Supplements ISSN 1520-765X. 1999, vol. 1, no A (86 ref.): A31-40.
19. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, anti-platelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. Vascular Med 1997; 2: 243-51.
20. Krehl L, Marchand F. Handbuch der allgemeinen Pathologie. Hrsg Bd 1-2, Lpz., 1908-13.
21. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2001; 32: 280-99.
22. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in patients with severe unstable angina. New Engl J Med 1994; 331: 417-24.
23. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-33.
24. National Center for Health Statistics. 1999 National Hospital Discharge Survey: Annual Summary With Detailed Diagnosis and Procedure Data. Hyattsville, Maryland: US Dept of Health

- and Human Services; 2001: Series 13, N 151.
25. Ness J. Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1255-6.
 26. PLAVIX (clopidogrel bisulfate) Prescribing Information. Sanofi-Synthelabo Inc.; Aggrenox® (aspirin/extended-release dipyridamole) Prescribing Information, Boehringer Ingelheim, March 2001; Persantine® (dipyridamole) Prescribing Information, Boehringer Ingelheim. April 1998; Pletal® (cilostazol) Prescribing Information, Otsuka America Pharmaceutical, January 1999; Ticlid® (ticlopidine hydrochloride) Prescribing Information, Roche Laboratories, March 2001; Trental® (pentoxifylline) Prescribing Information, Aventis June 2000.
 27. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101: 199-209.
 28. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998; 114: 602S-10.
 29. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (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.
 30. Thompson GR. A Handbook of Hyperlipidaemia. London: Current Science Ltd 1990; 236 p.
 31. Амосова Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине. *Ж практ врача* 1996; 5: 34-8.
 32. Аронов Д.М. Лечение и практика атеросклероза. Москва «Триада-Х» 2000; 411 с.
 33. Дзяк Г.В., Коваль Е.Л. Атеросклероз и воспаление. *Пробл стар долгол* 1999; 3: 316-26.
 34. Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург «Питер» 1999; 505 с.
 35. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? *Укр кардіол ж* 2001; 2: 4-7.
 36. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва 1999; 217-43.

Поступила 04/10-2006