

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛА

Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеищikov

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ.
121359 Москва, Маршала Тимошенко ул., 21

Современные аспекты применения клопидогрела

Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеищikov*

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. 121359 Москва, Маршала Тимошенко ул., 21

Рассматриваются возможности и доказательная база применения клопидогрела в клинической практике. Приводятся данные основных исследований по изучению эффективности клопидогрела при лечении и вторичной профилактике последствий атеротромбоза. Отдельно обсуждаются результаты сравнительных исследований оригинального и дженерического препаратов клопидогрела.

Ключевые слова: клопидогрел, антитромбоцитарная терапия, инфаркт миокарда, дженерик.

РФК 2010;6(2):185-191

The modern aspects of clopidogrel use

E.N. Dankovtseva, D.A. Zateyshchikov*

Training and Research Medical Centre of Administrative Department of the President of the Russian Federation. Marshall Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

The possibilities and evidence base of clopidogrel use in clinical practice are discussed. Data about the main trails on clopidogrel efficacy in treatment and second prevention of atherothrombotic complications are presented. The results of the comparative trails of original and generic clopidogrel are also reviewed.

Key words: clopidogrel, antiplatelet therapy, myocardial infarction, generic.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):185-191

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dz@bk.ru

Введение

Антитромбоцитарные препараты являются одной из важнейших групп лекарственных средств, применяющихся для лечения и вторичной профилактики последствий атеротромбоза. Их эффективность установлена в большом количестве исследований.

Первым антитромбоцитарным препаратом была ацетилсалициловая кислота (АСК). Преимущества этого лекарства — невысокая стоимость и относительная безопасность. Антитромбоцитарный эффект АСК связан с необратимой активацией циклооксигеназы тромбоцитов, и как следствие — ингибированием тромбоксан A_2 -опосредованной активации тромбоцитов.

Клопидогрел и его предшественник тиклопидин относятся к группе тиенопиридинов и обладают отличным от АСК механизмом антитромбоцитарного действия. Они оказывают свой антитромбоцитарный эффект

посредством активных метаболитов, которые необратимо модифицируют рецептор к АДФ на тромбоцитах (P2Y₁₂), приводя к ингибированию АДФ-индуцированной активации тромбоцитов.

Клопидогрел был одобрен к применению в 1997 г. для предупреждения тромботических осложнений атеросклероза. Эффективность и безопасность клопидогрела сравнивалась с АСК в ряде клинических исследований, при этом было доказано не только превосходство клопидогрела над АСК в отношении способности к предупреждению атеротромбоза, но и польза от одновременной блокады активации тромбоцитов посредством воздействия на тромбоксан A_2 и АДФ.

Клопидогрел и стабильный атеротромбоз

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) клопидогрел сравнивался с АСК на большой когорте больных с проявлениями атеротромбоза [1]. CAPRIE — рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное в 384 центрах в 18 странах. Всего в нем приняли участие 19 185 больных с недавно перенесенным ишемическим инсультом (ИИ), инфарктом миокарда (ИМ) или атеросклерозом периферических артерий с клиническими проявле-

Сведения об авторах:

Данковцева Елена Николаевна, к.м.н.,

доцент кафедры кардиологии и общей терапии

Учебно-научного медицинского центра Управления делами
Президента РФ

Затеищikov Дмитрий Александрович, д.м.н.,

профессор кафедры кардиологии и общей терапии

Учебно-научного медицинского центра Управления делами
Президента РФ

ниями. Больные были рандомизированы для получения клопидогрела 75 мг/сут ($n=9599$) или АСК 325 мг/сут ($n=9586$). Период наблюдения составил от 1 до 3 лет (в среднем — 1,91 года). Частота развития первичной конечной точки (ИИ, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых причин (ССС)) составила 5,32% в год в группе клопидогрела и 5,83% в год в группе АСК. Таким образом, на фоне терапии клопидогрелом было достигнуто снижение риска ИИ, ИМ и СССР в целом на 8,7% ($p=0,043$). При этом применение клопидогрела ассоциировалось со значительно более низкой частотой тяжелых желудочно-кишечных кровотечений, чем применение АСК ($p<0,05$) [1].

Анализ подгруппы пациентов высокого риска по развитию повторных ишемических эпизодов из исследования CAPRIE показал, что клопидогрел может быть особенно эффективным у этих больных. К группе высокого риска были отнесены больные, имеющие одно из нижеперечисленных состояний или их сочетание: сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, перенесшие операцию коронарного шунтирования (КШ) или более чем 1 ишемический эпизод в течение жизни, имевшие многососудистое поражение. В частности, среди больных с СД частота развития первичной конечной точки (КТ) была 15,6% в группе больных, принимавших клопидогрел ($n=1914$), и 17,7% — в группе АСК ($n=1952$). Это соответствует абсолютному снижению риска на 2,1% ($p=0,042$). Кроме того, частота развития конечной точки была выше у больных, принимавших исходно (до начала исследования) инсулин ($n=1134$), — 17,7% в группе клопидогрела и 21,5% в группе АСК, абсолютное снижение риска 3,8% [2].

Среди больных, перенесших в анамнезе КШ ($n=1480$), число СССР, ИИ, ИМ или регоспитализаций по поводу ишемии и кровотечений в течение года при приеме АСК составило 22,3%, при приеме клопидогрела — 15,9%. Важно, что больные с КШ в анамнезе, получавшие клопидогрел, имели относительное снижение риска 28,9%, что существенно, чем общее относительное снижение риска в CAPRIE по сравнению с больными, получавшими АСК. Таким образом, данная подгруппа не только имела более высокий риск ишемических событий, но также получала большую пользу от применения клопидогрела, с абсолютным снижением риска 6,4% [2].

Клопидогрел при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) было выполнено у больных с нестабильной стенокардией (НС) и ИМ без подъема сегмента ST (ИМБПST). В него было включено 12 562 больных,

которые были рандомизированы для лечения клопидогрелом (300 мг — нагрузочная доза, затем 75 мг/сут) или плацебо в течение 3-12 мес. Обе группы получали базовую терапию АСК [3]. Первичная конечная точка (ССС, нефатальный ИМ или ИИ) была зарегистрирована у 9,3% больных в группе клопидогрела и у 11,4% больных в группе плацебо, с относительным снижением риска 20% для больных из группы клопидогрела ($p<0,001$). Доля больных с рефрактерной или тяжелой ишемией, сердечной недостаточностью (СН) и потребовавших проведения коронарной реваскуляризации также была существенно ниже в группе клопидогрела. Однако у значительно большего числа больных, принимавших клопидогрел, по сравнению с группой плацебо, развились крупные кровотечения (3,7% и 2,7%, соответственно, $p=0,001$), при этом количество жизнеугрожающих кровотечений существенно не отличалось (2,1% и 1,8%, $p=0,13$) [3]. По результатам исследования был сделан вывод о целесообразности и высокой эффективности совместного применения АСК и клопидогрела у данной категории больных.

2 568 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСБПST) из исследования CURE, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), были включены в дополнительное исследование PCI-CURE [4]. Его целью было установить, является ли применение клопидогрела до вмешательства с последующей длительной терапией после ЧКВ предпочтительным перед другой тактикой — не принимать клопидогрел до вмешательства, а после ЧКВ — применять лишь в течение 4 недель. Все больные получали АСК и исследуемый препарат (ИП) (клопидогрел или плацебо) в среднем в течение 10 дней до ЧКВ. После ЧКВ большинство больных (>80%) в обеих группах получали неослепленный тиенопиридин в течение 4 недель, после чего прием ИП возобновлялся на срок в среднем около 8 месяцев. Первичной КТ было сочетание: СССР, ИМ или urgentная коронарная реваскуляризация в течение 30 дней после ЧКВ. У 59 (4,5%) больных в группе клопидогрела наступила первичная конечная точка, в группе плацебо этот показатель составил 86 (6,4%) (OR 0,70, $p=0,03$). Длительное применение клопидогрела после ЧКВ ассоциировалось с более низкой частотой СССР, ИМ или реваскуляризации по экстренным показаниям ($p=0,03$). Во время периода наблюдения также не было зафиксировано значимых различий по числу больших кровотечений между группами. Таким образом, был сделан вывод, что лечение клопидогрелом в дополнение к АСК приводит к 30% снижению относительного риска развития ишемических событий после 30 дней лечения и к 25% — после 12 месяцев лечения. Назначение комбинации АСК + клопидогрел за 10 дней

до вмешательства с последующим продолжением лечения после него приводит к 45% снижению риска ишемических событий через 30 дней терапии [4].

Клопидогрел и острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST

Одним из первых исследований по применению клопидогрела при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) было исследование CLARITY (ClopIdogrel as Adjunctive Reperfusion TherapY). В этом исследовании была продемонстрирована эффективность добавления клопидогрела к тромболитическим препаратам и АСК у больных с ИМПСТ [5]. Оно проводилось в период с февраля 2003 по октябрь 2004 г. и включило в себя 3 491 больного из 319 центров в 23 странах. Включение в исследование проводилось в течение 12 часов от развития ИМПСТ; больные получали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг с переходом на поддерживающую дозу 75 мг) или плацебо. Все больные получали тромболитическую терапию и АСК. Первичной КТ было отсутствие кровотока в инфаркт-связанной артерии по данным КАГ или повторный ИМ после ангиографии. Частота первичной КТ была 21,7% в группе плацебо и 15% в группе клопидогрела при абсолютном снижении риска на 6,7% и относительном — на 36% ($p < 0,001$). В течение 30 дней применение клопидогрела снижало риск развития смерти от СС причин, повторного ИМ или рецидивирующей ишемии, вызвавшей необходимость в экстренной реваскуляризации, на 20% ($p = 0,003$). При этом частота больших кровотечений и внутричерепных геморрагий была сходной в обеих группах.

В другом крупном исследовании, COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), приняли участие 45 852 больных из 1 250 стационаров. В течение 24 часов от развития ИМ в добавление к АСК 162 мг/сут больные были рандомизированы для приема клопидогрела 75 мг/сут или плацебо [6]. Лечение продолжалось до выписки или до 4 недель пребывания в стационаре (в среднем — 15 дней). По результатам исследования оказалось, что в группе клопидогрела отмечалось значительное (на 9%) снижение относительного риска смерти, повторных ИМ или инсультов (9,2% в группе клопидогрела против 10,1% в группе плацебо) [6].

Существующие в настоящий момент данные предлагают короткий курс комбинированной терапии (1–2 недели) для пациентов с ИМПСТ, которым не была выполнена установка стентов [5,6]. Большая длительность использования не показана у этих больных, хотя последние рекомендации позволяют рассматривать возможность применения комбинации клопидогрела и АСК на срок до 1 года [7].

Клопидогрел и чрескожное коронарное вмешательство

Исследование CREDO (ClopIdogrel for the Reduction of Events During Observation) также включило больных, которым планировалось проведение ЧКВ [8]. Исследование было проведено в 99 центрах Северной Америки с июня 1999 по апрель 2001 г. Больные были разделены на 2 группы: за 3–24 ч до проведения ЧКВ в одной из них ($n = 1053$) использовалась нагрузочная доза клопидогрела 300 мг, в другой ($n = 1063$) — плацебо. Впоследствии все больные получали клопидогрел 75 мг/сут до 28-го дня. С 29-го дня до 12 месяцев больные из группы, в которой использовалась нагрузочная доза, принимали клопидогрел 75 мг/сут, в другой — плацебо. Больные из обеих групп принимали АСК. По истечении 1 года длительная терапия клопидогрелом ассоциировалась с относительным снижением риска смерти, ИМ или инсульта на 26,9% ($p = 0,02$), абсолютное снижение риска составило 3%. Применение же нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг до процедуры не влияло существенно на риск смерти, ИМ или экстренной реваскуляризации в течение 28 дней. Однако риск развития указанных состояний был несколько ниже у больных, принимавших клопидогрел, как минимум за 6 ч до ЧКВ — относительное снижение риска 38,6% ($p = 0,051$) [8].

С 2003 года в клиническую практику вошли стенты с лекарственным покрытием. Их появление осложнило дебаты относительно необходимости комбинированной антитромбоцитарной терапии, так как тот же самый механизм, который лежит в основе эффективности стентов с покрытием, также обуславливает развитие отдаленных осложнений. Несмотря на то, что имеется определенное число сообщений об очень позднем (> 1 года после процедуры) тромбозе таких стентов [9,10], четкой тенденции к увеличению числа ИМ или смертности у этих больных не выявлено. Учитывая этот факт, Food and Drug Administration [11] и American College of Cardiology/American Heart Association [12] выпустили рекомендации, предполагающие использование двойной антитромбоцитарной терапии в течение как минимум 1 года у пациентов со стентами с лекарственным покрытием.

В отношении длительного (более 1 года) применения двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогрел + АСК) имеются довольно скудные сведения. В observationalном исследовании, проведенном в Duke Medical Center [13], большая часть больных, которые принимали комбинированную терапию в течение как минимум 12 месяцев и продолжали принимать ее по истечении этого срока не имели в последующие 12 месяцев смертей или нефатальных ИМ. Другая группа, в которой применение клопидогрела было прекращено до 12 месяцев, но продолжался прием АСК, имели ча-

стоту комбинированной КТ 4,5% в течение между 12 и 24 месяцами после установки стента. Не было различий в числе нежелательных событий в течение второго года у тех пациентов, кому были установлены металлические стенты (4,7% в первые 12 месяцев приема клопидогрела против 3,6% без него). В разрез с этими данными 2 крупномасштабных регистра больных со стентами с лекарственным покрытием показали, что позднее использование или отмена клопидогрела не оказывают влияния на частоту позднего тромбоза стентов. От 23% [14] до 50% [15] поздних тромбозов стентов наблюдалось при применении комбинированной анти-тромбоцитарной терапии. Таким образом, хотя и существует теоретическое обоснование, нет данных, которые бы поддержали применение двойной анти-тромбоцитарной терапии у пациентов со стентами с лекарственным покрытием. Данные относительно длительного использования такой терапии, полученные на больших группах больных, противоречивы. Исследование CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance trial) [16] показало, что нет пользы от длительного (в течение 28 месяцев) использования комбинированной терапии у больных высокого риска. Однако интересный контраст был описан по данным вторичного анализа данных [17]. Больные со стабильной ИБС, но без документированных тромботических событий во время монотерапии АСК не получили пользу в виде снижения числа комбинированных КТ (ССС, ИМ или инсульт), скорее, даже некоторый вред (частота событий 6,3% против 5,7%). В то же время, если больные ранее уже перенесли ИМ, комбинированная терапия снижала последующую частоту событий относительно монотерапии АСК (6,6% против 8,3%). Обе группы включали в себя значительное число больных, перенесших ЧКВ, хотя ни время от ЧКВ, ни пропорция того или иного вида стентов не были описаны.

В настоящее время с целью профилактики ранних тромбозов стентов с лекарственным покрытием перед ЧКВ рекомендуется применять нагрузочную дозу клопидогрела не 300, а 600 мг. J. Pache и соавт. [18] было проведено сопоставление судеб больных, получивших нагрузочную дозу 600 мг за 2-4 часа до процедуры (n=864), с больными, получившими традиционную терапию (n=870). Оказалось, что применение клопидогрела перед ЧКВ в более высокой нагрузочной дозе снижает риск смерти, ИМ и экстренной реваскуляризации на 35% по сравнению со стандартным лечением.

Клопидогрел. Эпоха дженериков

Успех клопидогрела предопределил тот факт, что после окончания патентной защиты на производство

оригинального препарата он немедленно стал выпускаться компаниями, занимающимися производством дженериков.

В последние годы на российском рынке появился дженерик клопидогрела, выпускаемый под коммерческим названием «Зилт» (КРКА, Словения). Зилт успел завоевать популярность среди врачей стационаров и поликлинического звена в силу умеренной стоимости, а следовательно, и большей доступности для пациентов, в нем нуждающихся. Клиническая и лабораторная эффективность зилта уже продемонстрирована в ряде отечественных исследований.

Т.М. Попониной и соавт. [19] проведено изучение сравнительной эффективности оригинального клопидогрела и его дженерика зилта у больных с ОКСБПСТ. В рандомизированное открытое сравнительное проспективное исследование были включены 160 пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q. Все больные получали комбинированный препарат (АСК + магния гидроксид) в дозе 300 мг при поступлении, а затем по 75 мг/сут. Больные были рандомизированы на две лечебные группы методом случайной выборки: в 1-й группе дополнительно к АСК больные получали оригинальный клопидогрел, во 2-й группе — зилт (клопидогрел производства компании «КРКА»). Оба препарата клопидогрела назначались в нагрузочной дозе 300 мг с последующим переходом на 75 мг/сут. Лечебные группы статистически значимо не различались по клинико-демографическим характеристикам (возрасту, полу, диагнозу, изменениям на ЭКГ, факторам риска, предшествующим коронарным событиям). В течение первых 8 дней исследования летальных исходов не было ни в одной из групп. В 1-й группе ИМ с зубцом Q развился у 4 (4%) человек, во 2-й — у 3 (5%) больных. Рецидивы стенокардии в первые 8 суток зарегистрированы у 10 (10%) пациентов 1-й и у 3 (5%) больных из 2-й группы. Потребность в выполнении прямой реваскуляризации статистически значимо не различалась и была отмечена у 2 (2%) пациентов из 1-й и 3 (5%) пациентов из 2-й группы. Частота встречаемости «комбинированной конечной точки» (рецидив стенокардии, смерть, ИМ с зубцом Q, реваскуляризация посредством ЧКВ или операции КШ) составила 16 и 15% для 1-й и 2-й групп, соответственно. По частоте возникновения неблагоприятных исходов (сильное и малое кровотечение, тромбоцитопения, аллергические реакции) в обеих группах в первые 8 дней лечения статистически значимых различий не выявлено. Случаев смерти в течение 15 дней исследования не зарегистрировано ни в одной из групп. По частоте развития Q-позитивного ИМ, эпизодов рецидивирующей стенокардии, потребности проведения прямой реваскуляризации миокарда, а также по частоте комбинации

исходов к 15-м суткам статистически значимых различий не выявлено. К 30-м суткам в исследуемых группах также не было ни одного летального исхода. Частота развития крупноочагового ИМ к 30-м суткам в группах не изменилась. Рецидивирующая стенокардия отмечалась у 20 (20%) пациентов 1-й и 9 (15%) больных 2-й группы. Реваскуляризация была выполнена у 6 (6%) больных в 1-й и 3 (5%) пациентов во 2-й группе. Частота комбинированного критерия оценки в 1-й группе составила 30%, во 2-й — 25%, что статистически значимо не различалось. К 150-м суткам от момента рандомизации по разным причинам (например, переезд) из исследования выбыли 4 пациента (все пациенты из 1-й группы). В дальнейшем наблюдались 156 человек, что составило 97,5% от исходного числа пациентов (т.е. выборка была репрезентативной). В 1-й группе к 150-м суткам зарегистрированы 2 (2%) случая летального исхода, во 2-й группе смертей не было; статистически значимых различий по уровню летальности не выявлено. Следует отметить, что причиной всех случаев смерти в 1-й группе было развитие повторных ИМ. Частота возникновения Q-позитивных ИМ составила 6,25% в 1-й и 8,3% во 2-й группе. Однако данные различия были статистически незначимыми. Возникновение рецидивов стенокардии в 1-й группе отмечено у 22 (22,9%) пациентов и у 12 (20%) человек во 2-й группе. Частота операций реваскуляризации составила 8 (8,3%) в 1-й и 6 (10%) во 2-й группе (различия незначимы). Частота комбинированного критерия оценки к 150-м суткам составила 39,9% в 1-й группе, что статистически значимо не отличалось от частоты комбинированного критерия во 2-й группе (38,3%). Таким образом, за время наблюдения не выявлено статистически значимых различий по частоте развития неблагоприятных коронарных событий на 8, 15, 30 и 150 сутки после рандомизации, что свидетельствует о терапевтической эквивалентности зилта и оригинального клопидогрела.

В этой же работе было изучено влияние различных видов антиагрегантной терапии на состояние системы тромбоцитарного гемостаза у больных с ОКСБПST [19]. Для этого из 336 больных было сформировано 5 групп пациентов в зависимости от характера применяемых дезагрегантных препаратов. Больные 1-й группы (n=87) получали комбинированный препарат (АСК + магния гидроксид) в дозе 300 мг/сут при поступлении, а затем по 75 мг/сут; больные 2-й группы (n=43) — зилт в дозе 300 мг/сут при поступлении, а затем по 75 мг/сут; больные 3-й группы (n=46) — оригинальный клопидогрел в дозе 300 мг/сут при поступлении, а затем по 75 мг/сут; больные 4-й группы (n=100) — комбинацию оригинального клопидогрела в дозе 75 мг/сут и комбинированный препарат

(АСК + магния гидроксид) в дозе 75 мг/сут; больные 5-й группы (n=60) — комбинацию Зилта в дозе 75 мг/сут и комбинированный препарат (АСК + магния гидроксид) в дозе 75 мг/сут. На 7-е сутки после начала лечения у всех пациентов измеряли уровень агрегации тромбоцитов. Была взята выборка в количестве 50 больных (из числа тех, которые на догоспитальном этапе не получали дезагреганты), у которых агрегацию исследовали сразу после поступления в стационар. В итоге было проанализировано 386 агрегатграмм. Всем пациентам выполняли исследование тромбоцитарного гемостаза: изучали агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналином в концентрации 5,0 мкг/мл. В группе пациентов до лечения дезагрегантами отмечена гиперагрегация тромбоцитов при индукции АДФ (степень агрегации 71,5% при норме 50–60%), а индуцированная адреналином агрегация соответствовала верхней границе нормы (66,6% при норме 50–68%). В группе пациентов с терапией комбинированным препаратом (АСК + магния гидроксид) АДФ-индуцированная агрегация оказалась незначительно сниженной, в то время как адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов была статистически значимо подавлена. Это может быть связано с механизмом действия комбинированного препарата (АСК + магния гидроксид) на агрегацию тромбоцитов (АСК необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу, селективно снижая синтез тромбоксана А₂ и угнетая реакцию высвобождения тромбоцитов), что отражается в первую очередь на снижении адреналин-индуцированной агрегации. Ни у одного из обследованных, принимавших комбинированный препарат (АСК + магния гидроксид), не выявлено ни одного случая резистентности к АСК. В качестве антиагрегантной терапии 89 пациентов получали клопидогрел, из них 43 принимали зилт, а 46 — оригинальный препарат. Как оригинальный клопидогрел, так и зилт эффективно снижали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов: светопропускание в среднем составляло 23 и 24%, соответственно, и было статистически значимо ниже исходного уровня ($p < 0,01$). При этом у части пациентов адреналин-индуцированная агрегация оставалась на довольно высоком уровне (светопропускание 52,0 и 50,3%, соответственно). Последнее можно объяснить механизмом действия клопидогрела, который селективно подавляет связывание АДФ с его рецептором на тромбоцитах и активацию комплекса GP IIb/IIIa под действием АДФ, ингибируя таким образом агрегацию тромбоцитов. Следует отметить, что показатели агрегации тромбоцитов в группе зилта сходны с показателями в группе оригинального клопидогрела: статистически значимых различий по ве-

личине максимальной степени агрегации в группах лечения зилтом или оригинальным клопидогрелом не выявлено [19].

Ю.И. Гринштейном и соавт. [20] было проведено исследование с целью изучения влияния клопидогрела (препарат зилт) в сравнении с АСК на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у больных ИБС после аорто-коронарного шунтирования (АКШ). В исследование были включены 94 пациента мужского пола с ИБС в возрасте 45-72 лет и исходно повышенной индуцированной агрегацией тромбоцитов с АДФ 5 мМ (иАТ_{АДФ}) и адреналином (иАТ_{Адр}) 10 мкг/мл. 44-м из них проводилась терапия Зилтом (75 мг/сут), 50 – АСК (75-100 мг/сут). У всех больных до АКШ, на 12-14 сутки и через 3 месяца после АКШ определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также частоту лабораторной резистентности к этим препаратам. Пациенты, не реагировавшие на 2-недельную терапию одним из препаратов, были отнесены к группе резистентных к антиагреганту. Отмечена положительная динамика сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в ответ на терапию зилтом или АСК: уровень фибриногена при лечении зилтом значимо ниже такового у больных, получающих АСК; на 12-14 сутки и спустя 3 месяца после АКШ у 100 % больных зилт значимо снизил интенсивность иАТ_{АДФ}; лабораторная резистентность не выявлена. При использовании АСК у 24 % (n=12) пациентов иАТ_{АДФ} через 12-14 дней и 3 месяца оставалась высокой (резистентные к АСК), а у 76 % (n=38) понизилась в 3 раза (чувствительные к АСК). Таким образом, при лечении зилтом не было случаев лабораторной резистентности к препарату после АКШ.

Индивидуальная чувствительность к клопидогрелу

Успехи современной фармакогенетики в полной мере проявились и в расшифровке механизма индивидуальной чувствительности к приему клопидогрела. Было обнаружено, что генетические варианты цитохрома 2C19, ответственного за трансформацию пролекарства в активный метаболит, дают разный результат как в отношении снижения агрегации тромбоцитов, так и в отношении влияния на выживаемость.

О.В. Сироткиной и соавт. [21] проведен анализ эффективности терапии клопидогрелом (зилт) у больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 3A и тромбоцитарных рецепторов для аденозиндифосфата

(АДФ), фибриногена, коллагена. В исследование были включены 34 пациента, перенесшие ИМПСТ. В качестве контроля эффективности антиагрегантной терапии была измерена АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов фотометрическим методом. Детекция полиморфных вариантов A-293G CYP3A4, G6986A CYP3A5, C18T и G36T P2Y12, Leu33Pro GPIIa, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa проводилась методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом с использованием соответствующих эндонуклеаз. На фоне терапии средняя степень агрегации снижалась – $23,5 \pm 2,5$ %, $32,9 \pm 2,8$ %, $40,0 \pm 3,1$ % и $16,3 \pm 2,6$ %, $27,0 \pm 3,0$ %, $35,0 \pm 3,4$ % во 1-ой и 2-ой точках измерения для 2,5, 5 и 10 мкМ АДФ, соответственно ($p < 0,04$, $p < 0,1$). Носители мутаций G36TP2Y12, C-154T/T13254C GPVI, C807T GPIa и лица с отсутствием протективного аллеля T18 P2Y12, изначально показывая более высокую степень агрегации, более эффективно ее снижали. Исключение составила мутация Leu33Pro GPIIa, при которой не уменьшилась степень агрегации тромбоцитов. Была обнаружена более высокая эффективность клопидогрела у лиц с мутацией A-293G CYP3A4, для G6986A CYP3A5 статистически значимые зависимости отсутствовали. Полученные данные позволили сделать заключение о существенном снижении агрегации тромбоцитов у пациентов с ИМПСТ на фоне терапии зилтом, при этом только носительство Leu33Pro GPIIa уменьшало его эффективность.

Заключение

Таким образом, в настоящее время рекомендации по совместному применению клопидогрела и АСК следующие. Нецелесообразно использовать данную комбинацию для первичной профилактики ИБС или вторичной профилактики инсульта. Всем больным с ОКС уже на амбулаторном этапе рекомендуется назначение клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. Продолжительность лечения при ОКС без стентирования – от 1 до 12 месяцев, при установке металлических стентов – от 1 до 12 месяцев, а стентов с лекарственным покрытием – 12 месяцев. При этом более долговременная терапия в этой группе может быть проведена, если в анамнезе есть такие тромбоцистические эпизоды, как ИМ, а риск кровотечений низок [22]. Окончание патентной защиты лекарства сделало современное лечение доступным для значительного числа больных.

Литература

1. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). The CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
2. Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90(6):625-8.
3. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events 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(7):494-502.
4. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. 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(9281):527-33.
5. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179-89.
6. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21.
7. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117(2): 296-329.
8. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation: early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
9. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U. et al. Longterm outcomes with drug-eluting stents versus baremetal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356(10):1009-19.
10. Kastrati A., Mehilli J., Pache J. et al. Analysis of 14 trial comparing sirolimus-eluting stents with baremetal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1030-9.
11. Fraker T.D. Jr., Fihn S.D., Gibbons R.J. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116(23):2762-72.
12. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115(6):813-8.
13. Eisenstein E.L., Anstrom K.J., Kong D.F. et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297(2):159-68.
14. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-78.
15. Airolidi F., Colombo A., Morici N. et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116(7):745-54.
16. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
17. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1982-8.
18. Pache J., Kastrati A., Mehith J. et al. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55(4):436-41.
19. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Болезни сердца и сосудов* 2009;(4):4-9.
20. Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Филоненко И.В. и др. Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого, рандомизированного, сравнительного исследования ЗЕВС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(6):43-9.
21. Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(1):51-5.
22. Terpening C. An appraisal of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin for prevention of cardiovascular events. *J Am Board Fam Med* 2009;22(1):51-6.

Поступила 23.03.2010

Принята в печать 14.04.2010