

# Современные возможности и нерешенные проблемы антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца

*Л.Н. Бабий*

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти мужчин и женщин в большинстве стран Европы. Согласно данным Европейского общества кардиологов ежегодно от ССЗ умирают более 4 млн европейцев, из них 43% составляют мужчины, 55% — женщины, а в Украине — около 500 тыс. В то время как в США и странах Западной Европы заболеваемость и смертность от ССЗ снижаются, в Центральной и Восточной Европе эти показатели либо не снижаются, либо возрастают. Так, по данным Американской коллегии кардиологов, в США с 1995 по 2005 г. смертность от ССЗ снизилась на 26,4%. В Украине с 1995 по 2009 г. смертность от ССЗ увеличилась на 14,5% (с 875,1 тыс. до 1002,1 на 100 тыс. населения). В Украине в 2009 г. количество больных, имеющих ССЗ, составило 25,6 млн человек (56% населения). Наиболее распространены артериальная гипертензия (АГ — 11,9 млн чел.), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 8,7 млн чел. Ежегодно в Украине регистрируется 50,3 тыс. инфарктов миокарда (ИМ) и 105,8 тыс. инсультов [1].

Научной теорией предупреждения ССЗ, связанных с атеросклерозом, стала концепция факторов риска, сформулированная в 1960-е годы. В известном исследовании MRFIT (обследованы более 350 тыс. человек) было показано, что при отсутствии таких факторов, как курение, АГ, гиперлипидемия, риск смерти низкий — 24 человека на 10 тыс. за 5 лет. В настоящее время известно более 200 факторов риска ССЗ, среди которых: модифицируемые (дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, АГ, курение, малоподвижный образ жизни, абдоминальное ожирение, злоупотребление алкоголем, низкий социальный и образовательный статус, психосоциальный стресс) и немодифицируемые: пол, возраст, отягощенный наследственный анамнез (раннее начало ИБС, у ближайших родственников — ИМ или внезапная смерть у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет) [1]. По прогнозам ученых, к 2030 г. смертность от ССЗ вырастет до 24,2 млн человек.

Хотя с момента описания В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско в 1909 г. клинической картины тромбоза венечной артерии прошло более века, актуальность решения вопросов профилактики и лечения острого ИМ остается приоритетной задачей современной кардиологии. Острый ИМ — серьезная патология, при которой большинство пациентов умирают до оказания им медицинской помощи, а у выживших сохраняется высокий риск повторной сосудистой катастрофы — 18% мужчин и 35% женщин в течение последующих 6 лет переносят второй ИМ. Так как все чаще в такую ситуацию попадают активные люди среднего возраста, при борьбе с ИМ растет роль его вторичной профилактики.

Коварство атеротромбоза заключается в его постоянном прогрессировании и системном поражении сосудов. Большой, перенесший атеротромботический эпизод, имеет повышенный риск повторного события в том же или другом сосудистом бассейне. Например, после первого перенесенного ИМ вероятность развития второго (включая смерть) увеличивается в 5-7 раз, а мозгового инсульта — в 3-4 раза. При ишемическом инсульте риск повторного мозгового инсульта увеличивается в 9 раз, а вероятность развития ИМ — в 2-3 раза (включая внезапную смерть). Из сказанного выше следует, что в настоящее время особую актуальность и значимость приобретают вопросы профилактики и лечения ССЗ.

## **Исторические аспекты открытия ацетилсалициловой кислоты**

Ацетилсалициловая кислота (АСК) сегодня является одним из базисных лекарственных средств, применяемых в кардиологии для лечения ИБС. В последние годы с позиций доказательной медицины выявлена польза назначения АСК для разных категорий

больных, однако спектр показаний для ее назначения по-прежнему расширяется. Еще в 1828 г. Й. Бохнер сумел выделить из ивовой коры гликозид, названный им салицином (от лат. *Salix* — ива). В 1859 г. Герман Кольбе раскрыл химическую структуру салициловой кислоты. Впервые в чистом виде АСК была синтезирована немецким химиком-фармакологом Ф. Хоффманом в 1897 г. Примечательным является тот факт, что отец Ф. Хоффмана страдал ревматизмом и не мог передвигаться из-за выраженных болевых ощущений. Предписанный врачами для уменьшения болевого синдрома салицилат натрия плохо переносился Хоффманом-старшим, что побудило ученого искать возможности улучшения переносимости лекарственного вещества. В 1900 г. впервые на фармацевтический рынок выходит таблетированная форма АСК. Самым продаваемым препаратом АСК уже становится в 1950 г. Лишь в 1967 г. Weiss и Aledort установили, что АСК в дозе 100 мг/сут ингибирует агрегацию тромбоцитов. Понимание механизма антитромбоцитарного действия АСК стало возможным после высказанного в 1971 г. английским фармакологом J.R. Vane, работавшим в Королевском колледже хирургов в Лондоне, предположения о том, что АСК угнетает синтез простагландинов (ПГ). В 1982 г. J.R. Vane была присуждена Нобелевская премия за открытие механизма действия АСК. В дальнейшем биохимические аспекты действия АСК были уточнены, и, по современным представлениям, ацетилирование ЦОГ-1 вызывает блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента. Изначально был известен лишь жаропонижающий эффект АСК, позднее выяснились также его болеутоляющие и противовоспалительные свойства.

### Механизмы действия АСК

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных сердечно-сосудистых осложнений. В патогенезе ИБС значительное место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей системы и нарушение реологических свойств крови. АСК является ингибитором циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, причем средние терапевтические дозы подавляют как синтез проагреганта и вазоконстриктора тромбоксана  $A_2$ , так и (что является крайне нежелательным) образование антиагреганта и вазодилатора простаглицлина сосудистой стенкой. Низкие дозы АСК необратимо ингибируют тромбоксансинтетазу тромбоцитов, практически не подавляя сосудистую циклооксигеназу (рис. 1).

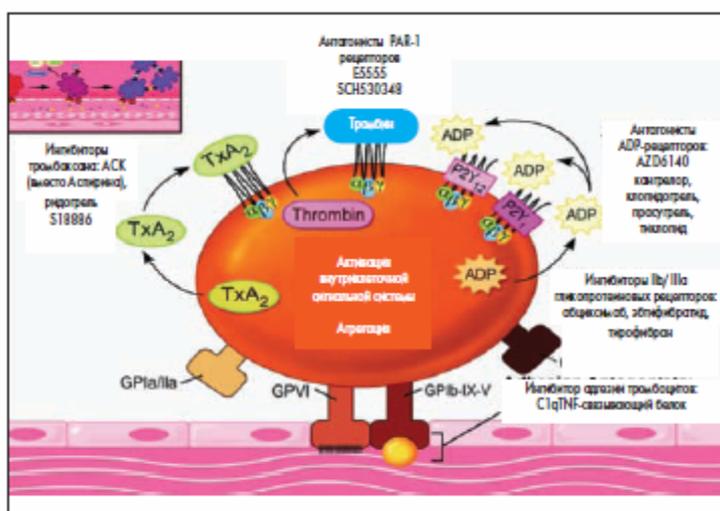


Рис. 1. Механизм действия антитромбоцитарных препаратов

В процессе тромбообразования тромбоцит проходит четыре стадии: активация, высвобождение активных биологических веществ (тромбоксаны, аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, гликопротеиновые (GP) рецепторы —  $IIb/IIIa$ ), агрегация и адгезия. Эти процессы (макро- и микротромбообразование) особенно бурно проявляются при дестабилизации коронарного кровотока — остром коронарном синдроме (ОКС), включая ИМ. В основе макро- и микротромбообразования лежат

механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов — наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия (с развитием

эндотелиальной дисфункции) и «обнажению» коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности с главным стимулятором адгезии — коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, создавая белый тромб. Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном А<sub>2</sub> — продуктом метаболизма арахидоновой кислоты. В результате активации тромбоцитов происходит высвобождение из последних биологически активных веществ (АДФ, тромбоксан А<sub>2</sub>, серотонин) и лабильзация мембраны тромбоцита с образованием GP-рецепторов IIb/IIIa под действием АДФ и тромбоксана А<sub>2</sub>. Агрегация тромбоцитов — образование тромбоцитарных конгломератов в плазме крови — происходит при активации и взаимодействии GP-рецепторов IIb/IIIa через образование фибриновых мостиков между тромбоцитами (рис. 2).

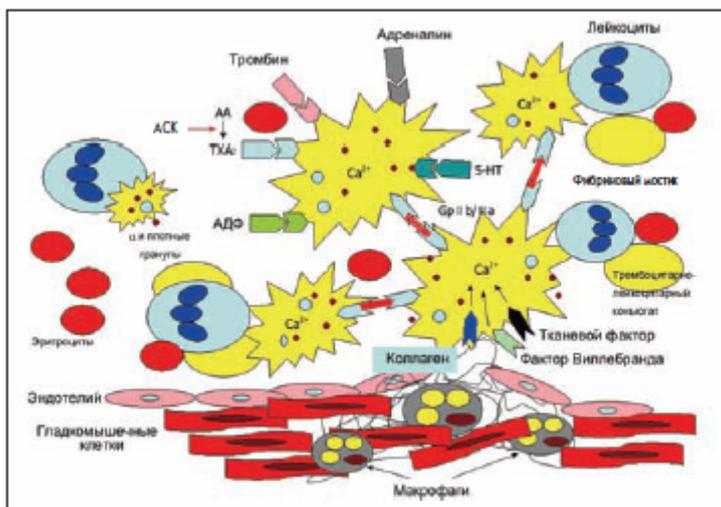


Рис. 2. Процесс формирования тромба

плазминогена, вызывающих их растворение.

Таким образом, активация тромбоцитов — ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, во многом определяющий выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды), поэтому антиагрегационная терапия является патогенетически обоснованной. Важной особенностью действия АСК является ее способность стабилизировать поврежденную атероматозную бляшку. АСК подавляет как экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1Р), а также нормализует уровень С-реактивного белка. АСК снижает риск первого ИМ на 56% у больных с высоким уровнем С-реактивного белка и на 14% у больных с низким уровнем. Это имеет большое значение, так как воспалительные процессы повышают риск разрыва атеросклеротических бляшек и тромбообразования. Стабильность атеросклеротической бляшки может увеличиваться и вследствие антиоксидантного действия АСК, защищающей эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления — свободных ОН-радикалов. АСК стимулирует продукцию ферритина, который связывает свободные радикалы железа в крови и тем самым защищает эндотелий от свободных радикалов, возникающих под влиянием свободных ионов железа. В терапевтических концентрациях АСК повышает продукцию ферритина в 5 раз. В эксперименте установлено ингибирующее влияние АСК на пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, что может тормозить процесс атерогенеза. АСК может регулировать (повышать) в клетках эндотелия экспрессию и активность оксида азота (NO)-синтазы, через которую реализуется ее и

Адгезия — прилипание тромбоцитарных конгломератов к поврежденной интиме сосудов — контролируется фактором Виллебранда. АСК, подавляя образование тромбина, может ингибировать формирование фибрина, а также, блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, нарушает процесс превращения последнего в фибрин, что препятствует образованию тромба. При действии АСК нити фибрина утолщаются, а точнее разрыхляются, что облегчает доступ к ним активаторов

эндотелийпротекторное, и антиоксидантное действие. Кроме того, АСК стимулирует и/или подавляет активность разных митогенактивируемых протеинкиназ.

Несмотря на то что изначально тромбоциты рассматривали лишь как «свидетелей» процесса гемостаза, сегодня доказано, что они являются ключевыми медиаторами как тромбообразования, так и воспаления. Новое понимание клеточных и генетических уровней этих явлений, возможно, приведет к разработке новых препаратов, угнетающих функциональную активность тромбоцитов более эффективно и безопасно, чем это выполняли предшествующие лекарственные средства.

Низкие дозы АСК используются для профилактики тромбоза сосудов более 30 лет. В 1980-е годы использовались более высокие дозы препарата (до 500 мг), однако результаты многочисленных исследований доказали терапевтическую эффективность дозы от 75 до 325 мг для первичной и вторичной профилактики ССЗ. Снижение дозы препарата является условием, позволяющим обеспечить его хорошую переносимость при длительном приеме. Поскольку такие дозы АСК обладают меньшим системным действием, в частности меньше снижается торможение синтеза простагландина E<sub>2</sub> — протектора слизистой оболочки, ответственного за ее кровоснабжение и продукцию бикарбоната. При этом торможение агрегации тромбоцитов сохраняется при использовании низких доз АСК 100 мг/сут, так как даже низкие дозы препарата полностью (более 90%) и необратимо ингибируют циклооксигеназу 1, которая ответственна за продукцию тромбоксана из арахидоновой кислоты. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30-40 мин, а подавление функции тромбоцитов наблюдается через час после приема. При этом антитромботическое действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 ч после приема, что позволяет назначать ее один раз в сутки. Несомненным достоинством АСК является ее быстрый антитромбоцитарный эффект: уже через 5 мин после внутривенного введения препарата значительно ингибируется агрегация тромбоцитов и синтез ТХА<sub>2</sub>, тем самым предотвращается цитотоксическое действие на клетки эндотелия, характеризующееся возрастанием внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и снижением продукции эндотелийзависимого фактора релаксации. Кроме того, не прекращаются попытки создания лекарственных форм, которые могли бы улучшить переносимость АСК. К ним относятся кишечнорастворимые формы АСК и комбинации АСК с антацидом магния гидрооксидом. Предпосылкой к созданию новых форм АСК является необходимость устранения прямого раздражающего влияния АСК на слизистую оболочку желудка, вызванную как угнетением образования простагландина E<sub>2</sub>, так и уменьшением секреции тромбоцитарных факторов роста. Первые упоминания о препарате, который растворяется после прохождения желудка, датируются 1843 г. во французском патенте. Авторы использовали кусочки мембраны, изготовленные из кишечника овцы, которые после смачивания наносили на таблетку и подвергали сушке. Подготовленная таблетка обвязывалась тонкой нитью и скреплялась каплей желатина. Это были первые задокументированные попытки получения пероральных лекарственных форм, устойчивых к кислой среде желудка и высвобождавших активное начало в кишечнике.

Механизмы повреждения АСК включают прямое поражение слизистой, повреждение митохондрий, нарушение взаимодействия (связей) между энтероцитами, приводящее к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника для потенциальных патогенных факторов (бактерий и их токсинов, желчных кислот), и нейтрофильную активацию (P.J. Fortun, C.J. Hawkey, 2005). Наблюдается нарушение микроциркуляции в слизистой из-за подавления синтеза не только простагландинов, но и NO (M. Walley et al., 2003). При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) пусковую роль в повреждении тонкой кишки может играть транслокация кишечной микрофлоры в слизистую оболочку (A. Lanas, C. Scarpignato, 2006). Лекарственные формы с кишечной растворимостью способны уменьшать частоту диспептических нарушений, но на риск

развития язв, кровотечений и перфораций, по мнению экспертов ESC (2008), значительно не влияют.

Доказательная база применения АСК в настоящее время является одной из наиболее обширных. Согласно данным метаанализа 287 исследований, которые включали 212 тыс. пациентов с ССЗ с высоким риском сосудистых осложнений, проведенного группой экспертов Antiplatelet Trialists' Collaboration (АТС, 2002), длительный прием антитромбоцитарных препаратов (в 2/3 случаев — АСК) снижает риск нефатального ИМ на 34%, нефатального инсульта на 25%, смертельных исходов от кардиоваскулярных причин на 15%. Согласно метаанализу АТС длительный прием АСК (75–325 мг/сут) предупреждает сердечно-сосудистые события у 36 из тысячи леченых на протяжении 2 лет после ИМ, инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), у 38 и 9 из тысячи леченых в течение месяца больных острым ИМ (ОИМ) и ишемическим инсультом и у 22 из тысячи леченых на протяжении двух лет пациентов высокого риска вследствие нестабильной стенокардии, поражений периферических сосудов, фибрилляции предсердий. В каждой из групп абсолютная польза от применения АСК значительно превышает потенциальный риск геморрагических осложнений. АСК у каждого из тысячи пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий предотвращает 10-20 случаев осложнений фатального или нефатального характера. Установлено, что наиболее выраженным является превентивное влияние АСК на возникновение повторного ИМ [2]. В Women's Health Study (2005 г.) исследовали профилактическое действие АСК в низкой дозе (100 мг через сутки) в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у 40 тыс. здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше на протяжении 10 лет. Наиболее значимые результаты были получены в отношении снижения риска развития первого инсульта, а именно его уменьшения в общем на 17% ( $p=0,04$ ), в основном за счет ишемического инсульта (на 24%,  $p=0,009$ ) и ТИА (на 22%,  $p=0,01$ ). Значимого увеличения числа геморрагических инсультов не выявлено. Частота желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) в группе АСК была схожа с группой плацебо (4,6 и 3,8% соответственно). АСК не влияет на риск фатального и нефатального ИМ, а также на смерть от сердечно-сосудистых причин в целом, однако ее применение у женщин старше 65 лет привело к статистически значимому снижению риска основных сердечно-сосудистых событий на 26%, ишемического инсульта на 30%, ИМ на 34%. Несколько неоднозначна ситуация с применением АСК у больных АГ. Эффективность и безопасность низких доз АСК у женщин и мужчин с АГ оценивались в рамках контролируемого исследования НОТ (Hypertension Optimal Treatment) [3]. Предварительные результаты исследования, которое продолжалось 3,8 года и охватило 18 790 больных АГ, у которых на фоне антигипертензивной терапии в сравнении с плацебо оценивалась эффективность АСК в суточной дозе 75 мг, были опубликованы в 1998 г. Согласно результатам исследования НОТ частота главных сердечно-сосудистых событий и смертность от них у больных, принимавших АСК, была ниже, чем в контрольной группе. Так, риск развития острого ИМ снизился на 36%, а всех сердечно-сосудистых событий на 15%, при этом АСК не увеличивала риск фатальных кровотечений, хотя риск больших и малых кровотечений вырос в 1,8 раза. Эти данные стали основанием для рекомендаций более широкого назначения низких доз АСК больным с контролируемой АГ.

### **Показания к назначению АСК**

Назначение АСК показано при следующих патологических состояниях:

- первичная профилактика ИБС и наличие высокого сердечно-сосудистого риска;
- стабильная и нестабильная стенокардия;
- ОИМ;
- после коронарной ангиопластики и стентирования коронарных артерий;
- после аортокоронарного шунтирования;

- острый ишемический инсульт, ТИА, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- заболевания периферических сосудов;
- ревматические пороки митрального клапана (при невозможности использовать варфарин) и состояния после операций на клапанах сердца;
- фибрилляция и/или трепетание предсердий (при невозможности использовать варфарин);
- сахарный диабет;
- АГ (после достижения контроля артериального давления);
- вторичная профилактика сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ или ТИА.

### **Противопоказания к применению АСК**

Необходимо отметить, что, к сожалению, АСК не является идеальным антитромбоцитарным препаратом. Во-первых, она имеет ряд противопоказаний к использованию: применение АСК нежелательно у больных с повышенной чувствительностью к препарату, активным кровотечением, обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, с аспириновой астмой, у пациентов с заболеваниями крови (тромбоцитопеническая пурпура, гемофилия, болезнь Виллебранда, гипопротромбинемия), расслаивающей аневризмой аорты, портальной гипертензией, при почечной и печеночной недостаточности, дефиците витамина К, беременности (I и III триместр), детям до 15 лет (в связи с риском возникновения синдрома Рея), при гиперурикемии. Доказана возможность индуцирования АСК (в больших дозах) спазма коронарных артерий (так называемый синдром Kounis, или синдром аллергической стенокардии).

АСК в высоких дозах обладает противовоспалительным действием вследствие ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), однако действие препарата в отношении ЦОГ-1 превышает аналогичный эффект в отношении ЦОГ-2 в 170 раз. Возникновение ЖКК при приеме АСК связано с ингибированием ЦОГ-зависимой цитопротекции вследствие снижения синтеза ПГ E2 слизистой оболочкой желудка. Риск ЖКК возрастает с увеличением дозы АСК. Так, риск кровотечений при приеме АСК в суточной дозе 75-100 мг повышается в 2 раза, а при использовании анальгезирующих и противовоспалительных доз — в 4-6 раз. Следует заметить, что для предотвращения одного летального исхода при ИМ и инсульте требуется назначить АСК 67 больным, в то же время нефатальное ЖКК выявляется только у одного из ста пациентов, которые принимали препарат.

Следовательно, АСК можно считать эффективным и относительно безопасным средством вторичной профилактики ИМ и инсульта. Наибольшую опасность представляют церебральные кровотечения (геморрагический инсульт или внутримозговые кровоизлияния) и ЖКК, однако данные осложнения достаточно редки (менее 1%).

Основными факторами риска развития ЖКК при длительном приеме АСК являются: предшествующий анамнез ЖКК, совместное применение НПВП, антикоагулянтов, кортикостероидов, возраст старше 60 и особенно 75 лет. В некоторых исследованиях в качестве фактора риска рассматривается также наличие *Helicobacter pylori*. Риск повторных ЖКК на терапию АСК у лиц с их предшествующим анамнезом составляет 15% в течение года. Более опасным осложнением при приеме АСК является ЖКК, при приеме низких доз это 2-3%. По данным метаанализа АТС, в течение 5 лет постоянного применения АСК можно ожидать три дополнительных случая серьезных ЖКК на тысячу больных. При назначении АСК необходимо учитывать абсолютный риск развития кровотечений у каждого конкретного пациента, но при высоком риске тромботических осложнений назначение АСК существенно улучшает течение заболевания, то есть выгода от лечения препаратом значительно превышает угрозу развития кровотечения.

### **Взаимодействие АСК с другими лекарственными препаратами**

АСК не рекомендуется применять с другими НПВП из-за повышения риска ЖКК. Кроме того, считается, что некоторые НПВП (ибупрофен) снижают антитромботический эффект АСК из-за конкурентного взаимодействия за связывание с циклооксигеназой тромбоцитов. Определенная осторожность требуется при назначении АСК в комбинации с другими антитромботическими препаратами (клопидогрель, варфарин). Наряду с пользой, которую может принести такая комбинированная терапия, возрастает и риск геморрагических осложнений.

### **Резистентность к АСК**

Аспиринорезистентность (АР) — неспособность АСК у ряда пациентов в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А<sub>2</sub> и/или удлинять время кровотечения. Ее обнаруживают у 10-45% пациентов. Различают клиническую и биохимическую резистентность к АСК. Клиническая резистентность предполагает развитие острых сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема препарата.

Биохимическая резистентность — это неспособность АСК изменять агрегационную способность тромбоцитов. Механизмы резистентности к АСК до сих пор полностью не выяснены. При этом необходимо подчеркнуть, что наиболее частая причина АР — низкий комплаенс при приеме АСК. Так, было показано, что 29% пациентов после ИМ имели АР, но 57% из них не принимали регулярно АСК. Более того, только 60% пациентов, которым была назначена АСК, принимали ее. Среди возможных причин развития АР указывают на фармакодинамические взаимодействия АСК с НПВП, наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксанов А<sub>2</sub> (эндотелий, моноцитарная/макрофагальная ЦОГ-2), экспрессию ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах, гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышенный синтез тромбоксана А<sub>2</sub>, гиперлипидемии, курение и генетические особенности, обусловленные полиморфизмом гена ЦОГ. Также установлена связь между полиморфизмом тромбоцитов (аллель PLA GP IIIa) и резистентностью к АСК. Наличие аллеля PLA<sub>2</sub> характеризуется большим сродством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фибриногену, что обуславливает более сильное тромбообразование как реакцию на повреждение сосудистой стенки. Имеются сведения о связи повышения экспрессии транспортной РНК тромбоцитарной ЦОГ-2 и резистентности к АСК.

Существуют клинические ситуации, когда АСК будет не столь эффективна. Так, антитромбоцитарный эффект АСК при ИМ зависит от концентрации креатинфосфокиназы в крови: при значительном повышении уровня фермента доза АСК 100 мг/сут слабее ингибирует агрегацию тромбоцитов и синтез ТХА<sub>2</sub>, чем при средних величинах креатинфосфокиназы в крови. К сожалению, в настоящее время не существует стандартизированной методики прогнозирования эффективности АСК.

### **Клопидогрель**

Клопидогрель и его предшественник тиклопидин относятся к тиенопиридинам, в основе действия которых лежит антагонизм к аденозин-5'-дифосфат рецепторам. Тиклопидин впервые появился в 1978 г. Эти препараты являются необратимыми ингибиторами тромбоцитов, действующими в течение всего периода их жизни. Клопидогрель отличается от тиклопидина наличием в своей структуре дополнительной карбоксиметильной группы. Он необратимо соединяется с рецептором P2Y<sub>12</sub>, этот подтип АДФ-рецепторов связан с усилением агрегации и секреции тромбоцитов. Тиклопидин же в редких случаях приводит к нейтропении, что требует периодического контроля количества лейкоцитов для выявления и предупреждения этого потенциально опасного для жизни осложнения. Еще реже тиклопидин вызывает тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Как известно, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура в этих случаях связана с приобретенным дефицитом плазменной металлопротеазы ADAMTS13, расщепляющей фактор Виллебранда. Такие гематологические особенности привели к замене тиклопидина клопидогрелем.

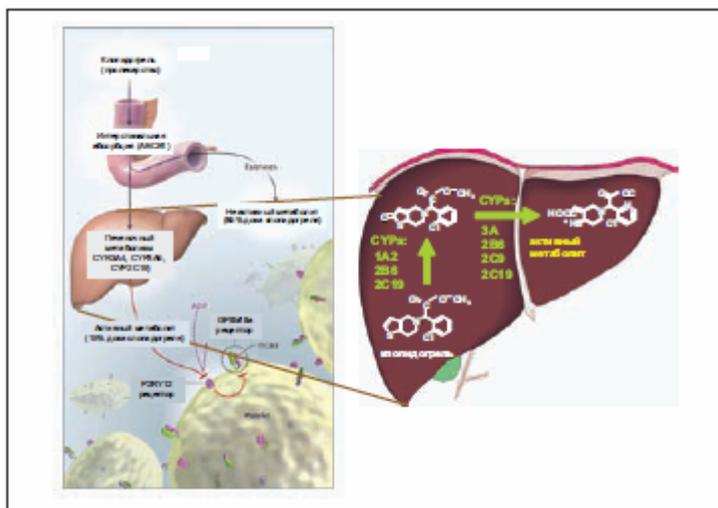


Рис. 3. Метаболизм клопидогреля

Клопидогрель является пролекарством, требующим для своей активации процесса окисления в организме печеночными и/или кишечными изоферментами цитохрома P450 (CYP)3A4 и 2C19 (рис. 3). Уже в течение нескольких часов после применения препарата отмечается значительное торможение агрегации тромбоцитов. Ингибирующий эффект агрегации тромбоцитов постепенно усиливается, и стабильное состояние достигается через 3-7 дней.

Несмотря на то что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, флувастатин) метаболизируются теми же цитохромами, не установлено негативного влияния статинов на содержание активного метаболита клопидогреля в плазме крови и на его антиагрегантное действие.

В первую очередь это относится к влиянию препарата на ЖКТ. Известно, что краткосрочный прием клопидогреля не оказывает существенного влияния на слизистую желудка. Вместе с тем тромбоциты являются источником ростовых факторов, стимулирующих ангиогенез в стенке желудка. Таким образом, клопидогрель, не оказывая прямого негативного воздействия на слизистую желудка, препятствует заживлению язв и эрозий. Соответственно, применение клопидогреля вместо АСК с точки зрения профилактики желудочных кровотечений является нецелесообразным.

#### Доказательная база применения клопидогреля

Результаты проведенных исследований показывают, что на фоне монотерапии клопидогрелем риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ достаточно велик. В исследовании CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) за период наблюдения (в среднем 1,91 года) частота желудочных кровотечений на фоне терапии клопидогрелем в дозе 75 мг/сут составила 0,52%, а при приеме АСК — 0,72% [5]. Вероятность кровотечения увеличивается при комбинированной терапии клопидогрелем и АСК. У пациентов, принимавших клопидогрель, суммарный относительный риск ишемических сосудистых событий (ИСС) (острый ишемический инсульт, ИМ и сосудистая смерть) был на 8,7% ниже, было зарегистрировано на 9,1% меньше госпитализаций, чем у принимавших АСК. Так, по данным метаанализа пяти наиболее крупных рандомизированных исследований (CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT и CHARISMA; общее число пациентов — 79624), частота возникновения больших кровотечений из ЖКТ у пациентов, получающих двойную антитромботическую терапию, составляет в среднем 1,6% в год. Риск геморрагий еще больше возрастает при сочетании клопидогреля с антикоагулянтами непрямого действия и является максимальным при тройной антитромботической терапии. Соответственно, у пациентов с высоким риском внутреннего кровотечения целесообразно избегать длительного использования клопидогреля. Редким, но одним из наиболее тяжелых неблагоприятных эффектов клопидогреля является развитие тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Это фульминантное и потенциально угрожающее жизни состояние обусловлено формированием антител к металлопротеазе ADAMTS13 и проявляется тромбоцитопенией, механическим повреждением эритроцитов, почечной недостаточностью и неврологическими расстройствами. Несмотря на редкость возникновения тяжелых

нарушений кроветворной системы, все пациенты нуждаются в регулярном гематологическом контроле, особенно в первые месяцы приема клопидогреля. Эффективность клопидогреля при ОКС получила однозначное подтверждение в нескольких многоцентровых рандомизированных клинических испытаниях. Первым из них стало исследование CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events [6]), в котором приняли участие 12 562 больных с ОКС без подъема сегмента ST (рис. 4). Пациентам случайным образом назначалась терапия клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг/сут в течение 3-12 мес) или плацебо; кроме того, все участники исследования принимали АСК. Средняя длительность наблюдения составила 9 мес. Было установлено, что комбинированная терапия клопидогрелем и АСК позволяет снизить кумулятивный риск развития первичных комбинированных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть + ИМ + инсульт и сердечно-сосудистая смерть + ИМ + инсульт + рефрактерная ишемия миокарда) на 20% по сравнению с монотерапией АСК. Причем эффект клопидогреля проявлялся в группах пациентов как низкого, так и среднего, и высокого риска.

В настоящее время интервенционная кардиология является одной из основных сфер применения клопидогреля. При этом в большинстве опубликованных контролируемых клинических испытаний было продемонстрировано существенное улучшение кратко- и долгосрочных исходов реваскуляризирующих процедур у пациентов с ОКС. Так, в исследовании PCI-CURE участвовали 2658 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, нуждавшихся в проведении ангиопластики. Все пациенты также получали АСК [7]. Суммарная частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ и потребности в повторной экстренной ангиопластике в течение первых 30 дней после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики — ЧТКА) составила 4,5% в группе комбинированной терапии и 6,4% в группе пациентов, получавших только АСК (относительный риск 0,70; 95% доверительный интервал 0,50-0,97,  $p=0,03$ ). Длительное (в течение 12 мес) применение клопидогреля после ЧТКА ассоциировалось с меньшей частотой возникновения комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ + ИМ + любая реваскуляризация), а также со снижением относительного риска смерти и ИМ на 25% (соответственно  $p=0,03$  и  $p=0,047$ ).

Результаты исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) продемонстрировали существенную пользу от длительного применения клопидогреля после чрескожного коронарного вмешательства у больных с ОКС, что выразалось в снижении риска развития инфаркта, инсульта на 27% [8].

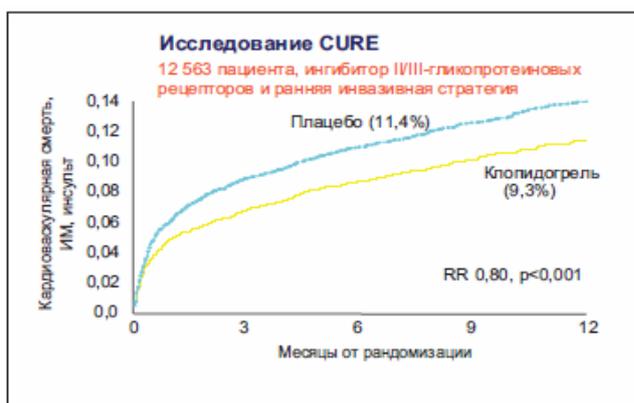


Рис. 4. Результаты исследования CURE

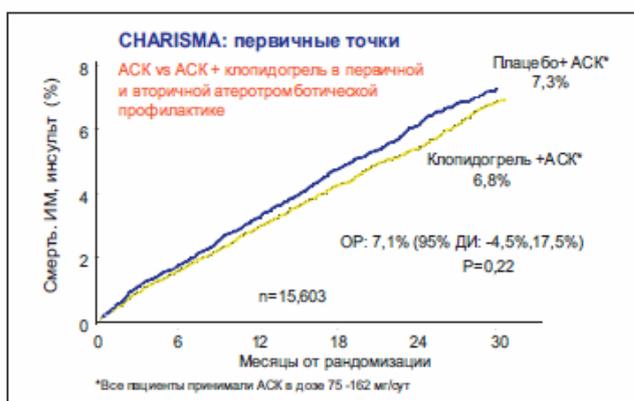


Рис. 5. Результаты исследования CHARISMA

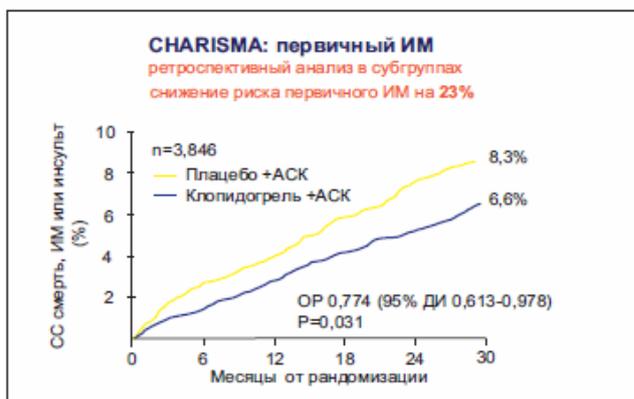


Рис. 6. Результаты исследования CHARISMA (субгруппы)

В исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), в котором участвовали пациенты с высоким риском атеротромботических осложнений (рис. 5, 6), было показано, что добавление клопидогреля в группу с инструментально подтвержденным атеросклерозом давало преимущество при всех основных локализациях атеротромботических поражений: коронарной, мозговой и периферической. Сокращение относительного риска ИСС у пациентов высокого риска составило 12,5% при  $p < 0,05$ . У пациентов же с множественными факторами риска, но без подтвержденного атеросклероза АСК оказалась более эффективной в снижении смертности от всех причин [9].

В исследовании TRITON у больных с ОКС без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, с запланированными процедурами чрескожных коронарных вмешательств терапия прасутрелем в сравнении с клопидогрелем ассоциировалась с меньшим числом сердечно-сосудистых событий, но с большим риском возникновения больших кровотечений, включая фатальные [10].

### Резистентность к клопидогрелю

Подобно АСК при применении клопидогреля выявлена широкая индивидуальная чувствительность к препарату, то есть можно говорить о существовании резистентности не только к АСК, но и к клопидогрелю у 30% пациентов (рис. 7).

Причины резистентности к клопидогрелю следующие:

- полиморфизм рецепторов P2Y<sub>12</sub>;
- полиморфизм CYP3A4;
- увеличение высвобождения АДФ;
- альтернативные пути активации тромбоцитов.



**Рис. 7. Вариабельный ответ на терапию клопидогрелем**

В заключение можно констатировать, что многолетний опыт применения антитромбоцитарных препаратов для профилактики и лечения больных с атеротромбозом ставит новые задачи и побуждает исследователей к поиску более оптимального антитромбоцитарного лекарственного препарата.

В настоящее время на рынке Украины появились новые антитромбоцитарные препараты, выпускаемые отечественным производителем ПАО «Киевский витаминный завод»: препараты АСК Магникор, Магникор форте и препарат клопидогреля Атерокард. Если говорить о препаратах Магникор, Магникор форте, это комбинация АСК и гидроксида магния — антацида, который позволяет адсорбировать соляную кислоту, снижает протеолитическую активность желудочного сока (посредством адсорбции пепсина, повышения рН среды, в результате чего пепсин становится неактивным), обволакивает слизистую желудка, связывает лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие негативное воздействие на слизистую желудка, то есть наличие такого гастропротекторного антацида в составе препарата Магникор позволяет минимизировать риск развития желудочно-кишечных осложнений на фоне длительного приема АСК. Наличие широкого выбора доз препарата позволяет использовать его с целью как первичной и вторичной профилактики в отношении развития сердечно-сосудистых событий, так и подбора нагрузочных терапевтических доз при ОКС. Сегодня препараты Магникор, Магникор форте, Атерокард активно применяются в терапии различных форм ИБС, в том числе и ОКС, в отделении инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

Появление на фармацевтическом рынке качественных, доступных препаратов — Магникор, Магникор форте и клопидогреля — Атерокард позволит большинству пациентов значительно экономить средства и эффективно предотвращать развитие сердечно-сосудистых событий.

*Список литературы находится в редакции «Здоровье Украины».*

*Л.Н. Бабій*

## **Сучасні можливості та невирішені проблеми антитромбоцитарної терапії при ішемічній хворобі серця**

У статті розглянуті механізми дії, показання і протипоказання, механізми розвитку резистентності до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і клопідогрелю у якості антитромбоцитарних препаратів для профілактики і лікування хворих на атеротромбоз. Зроблений акцент на якості та ефективності нових антитромбоцитарних препаратів, що випускає вітчизняний виробник ПАО «Київський вітамінний завод», — препаратів АСК Магнікор і Магнікор форте, препарату клопідогрелю Атерокард в терапії різних форм ішемічної хвороби серця, у тому числі гострого коронарного синдрому.

**Ключові слова:** ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, Магнікор, Магнікор форте, Атерокард.

*Babii L.*

## **Current opportunities and urgent problems of antiplatelet therapy in coronary heart disease**

The article describes mechanisms of action, indications and contraindications, mechanisms of development of resistance to acetylsalicylic acid (aspirin) and clopidogrel as antiplatelet drugs for the prevention and treatment of atherothrombosis. Special attention is paid to quality and effectiveness of new antiplatelet drugs produced by domestic manufacturer PC “Kyiv Vitamin Factory” — drugs of acetylsalicylic acid Mahnikor and Mahnikor forte, drug of clopidogrel Aterokard in treatment of various forms of coronary heart disease, including acute coronary syndrome.

**Key words:** acetylsalicylic acid, clopidogrel, coronary heart disease, acute coronary syndrome, Mahnikor, Mahnikor forte, Aterokard.