

# Современные возможности применения клопидогреля при лечении сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторных условиях

**Несмотря на научно-технические достижения медицины XXI ст., сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, остаются ведущей причиной смерти населения промышленно развитых стран, а также Украины. В нашей стране в условиях продолжающегося социально-экономического кризиса это явление все более приобретает признаки демографической катастрофы: рост преждевременной смертности, в том числе лиц трудоспособного возраста, меньшая продолжительность жизни мужчин по сравнению с женщинами, сокращение численности трудоспособного населения и населения в целом со всеми вытекающими последствиями. Значительная часть пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или мозговой инсульт, остаются инвалидами и нуждаются в посторонней помощи, что еще более усугубляет ситуацию.**

На сегодняшний день в многочисленных исследованиях достоверно установлено, что при проведении адекватной первичной и вторичной профилактики атеросклероза можно избежать большинства острых сердечно-сосудистых событий либо отсрочить их появление на более поздние возрастные периоды, существенно продлив жизнь и сохранив трудоспособность пациентов.

Общепризнано, что наиболее частой причиной острых ССЗ (ИМ, ишемического инсульта, окклюзии периферических артерий) является нарушение целостности атеросклеротической бляшки с последующим образованием тромба. С учетом этого одним из ключевых аспектов длительной вторичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза считается антитромбоцитарная терапия, позволяющая значительно уменьшить риск внутрисосудистых тромбозов при повреждении поверхности атеросклеротических бляшек.

Наиболее широко используемыми и наиболее экономически оправданными традиционно являются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), которая блокирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, подавляя синтез тромбоксана  $A_2$  – мощного индуктора их агрегации. Тем не менее существует немало клинических ситуаций, когда эти препараты противопоказаны, недостаточно хорошо переносятся либо недостаточно эффективны (в том числе из-за развития аспиринорезистентности, которая при ишемической болезни сердца (ИБС), по данным разных авторов, может развиваться у 5-40% пациентов) [12]. В этих случаях в качестве альтернативы (либо второго препарата) рекомендуется применять клопидогрель – наиболее изученное лекарственное средство из группы тиенопиридинов, механизм антиагрегантного действия которого обусловлен избирательным и необратимым ингибированием расположенных на мембране тромбоцитов  $P2Y_{12}$ -рецепторов аденозиндифосфата (АДФ), а также уменьшением активации под воздействием АДФ гликопротеиновых рецепторов  $Pb/IIIa$ . Клопидогрель является пролекарством и метаболизируется в печени в активный метаболит с помощью нескольких изоферментов цитохрома P450. Антиагрегантный эффект этого препарата начинается уже через 2 ч после приема, достигает максимума через 4-7 дней постоянного применения в дозе 50-100 мг/сут и сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (7-10 дней). Клопидогрель принимают внутрь независимо от приема пищи. Доза для длительного профилактического применения в амбулаторных условиях составляет 75 мг (1 таблетка) в сутки. К клопидогрелю также может развиваться резистентность, однако значительно реже, чем при приеме АСК, – в 8-10% случаев [12].

Следует отметить, что на сегодняшний день не существует надежных методов

определения резистентности к антитромбоцитарным препаратам в реальных клинических условиях. Средства, воздействующие на ферментную систему цитохрома P450, при одновременном применении с клопидогрелем могут влиять на эффективность и безопасность использования последнего, тем не менее сочетанный прием большинства статинов не оказывает достоверного негативного влияния. В случае необходимости применения ингибиторов протонной помпы для профилактики кровотечений у лиц с язвенноэрозивными заболеваниями желудочно-кишечного тракта большинство исследователей рекомендуют отдавать предпочтение пантопрозолу и избегать назначения омепразола.

**1** В крупных клинических исследованиях (CAPRIE, CURE, CREDO) с участием почти 35 тыс. пациентов было достоверно показано, что клопидогрель является эффективным и безопасным средством профилактики тромботических осложнений атеросклероза и несколько превосходит по этим показателям АСК. В отличие от последней он не оказывает непосредственного повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, не ухудшает течение бронхиальной астмы и не провоцирует приступы подагры.

В Украине зарегистрированными показаниями к длительному приему клопидогреля в амбулаторных условиях являются перенесенные острый коронарный синдром (ОКС: нестабильная стенокардия, ИМ) и ишемический инсульт, имплантация сосудистых стентов любой локализации, диагностированное заболевание периферических артерий (облитерирующий атеросклероз, перемежающаяся хромота). Между тем современные рекомендации по лечению и профилактике атеросклеротических ССЗ, разработанные ведущими научными медицинскими обществами экономически развитых стран мира, существенно расширяют показания к использованию клопидогреля:

- для всех лиц с ИБС при аллергии к АСК либо ее непереносимости – клопидогрель 75 мг/сут [9, 15];
- при стабильной стенокардии – 75 мг/сут в качестве альтернативы АСК при непереносимости последней либо аллергии [1, 6];
- перенесенный ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, не-Q-ИМ) – 75 мг/сут в дополнение к АСК в течение 12 мес, а при аллергии на АСК – неограниченно долго [1, 6, 9, 15, 19];
- перенесенный ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (Q-ИМ) – 75 мг/сут в дополнение к АСК в течение 12 мес, а при аллергии на АСК – неограниченно долго [1, 6, 9, 15, 19];
- после имплантации металлического (без лекарственного покрытия) стента –

75 мг/сут в комбинации с АСК (75-100 мг/сут), причем длительность приема клопидогреля должна составлять 12 мес [1, 6, 9-11, 19];

– после имплантации стента, выделяющего антипролиферативные лекарства, длительность приема комбинации АСК (75-100 мг/сут) и клопидогреля (75 мг/сут) должна составлять как минимум 12 мес, однако при отсутствии кровотечений и других противопоказаний двойная антитромбоцитарная терапия может быть продолжена, хотя ее оптимальная длительность не определена [1, 6, 9-11, 19];

– после имплантации стента и при наличии абсолютных показаний к приему антагонистов витамина K (например, имплантированный искусственный клапан сердца) предлагается использовать тройную антитромботическую терапию: варфарин (целевое МНО 2,0-2,5) + АСК 75 мг/сут + клопидогрель 75 мг/сут; в случае установки металлического (без лекарственного покрытия) стента длительность применения клопидогреля должна составлять как минимум 2-4 нед, а при установке стента с лекарственным покрытием – не менее 12 мес [1];

– после перенесенного аортокоронарного шунтирования при наличии аллергии к АСК в качестве антиагреганта рекомендуется клопидогрель (нагрузочная доза – 300 мг через 6 ч после операции, а затем 75 мг/сут неограниченно долго) [1];

– после перенесенного аортокоронарного шунтирования в связи с ОКС без подъема сегмента ST к постоянному приему АСК следует добавить клопидогрель в дозе 75 мг/сут на период от 9 до 12 мес (мнение экспертов) [1, 19];

– при обструктивном либо необструктивном атеросклеротическом поражении экстракраниальных отделов сонных и/или позвоночных артерий с перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) – 75 мг/сут в качестве антиагрегантной монотерапии либо в сочетании с комбинированным препаратом, содержащим 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола медленного высвобождения (такой препарат назначается 2 р/сут) [8, 20];

– после перенесенной ТИА – клопидогрель (75 мг/сут) в комбинации с АСК (75-162 мг/сут) в течение не менее 1 мес [19];

– у пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт или ТИА, для снижения риска повторного инсульта и других кардиоваскулярных событий клопидогрель (в монотерапии в дозе 75 мг/сут) наряду с АСК и фиксированной комбинацией АСК + дипиридамолом длительного действия является препаратом выбора для неограниченно длительной антитромбоцитарной терапии [20];

– при симптоматическом атеросклеротическом заболевании артерий нижних конечностей – АСК (75-325 мг/сут) либо клопидогрель (75 мг/сут) неограниченно долго [7, 9, 10, 14, 19];

– у больных сахарным диабетом 2 типа при сопутствующей выраженной или прогрессирующей ИБС – к постоянному приему АСК следует добавить клопидогрель в дозе 75 мг/сут на неограниченно длительное время [18];

– у женщин с высоким риском развития ССЗ ( $\geq 10\%$  в ближайшие 10 лет по шкале Framingham) или наличием сахарного диабета 2 типа либо аневризмы брюшной аорты, либо симптомов цереброваскулярного заболевания, либо с хроническим заболеванием почек в терминальной стадии в случае аллергии или непереносимости АСК – клопидогрель 75 мг/сут неограниченно долго [13];

– у бессимптомных лиц обоего пола с высоким риском развития ССЗ ( $\geq 10\%$  в ближайшие 10 лет по шкале SCORE) при достигнутом контроле артериального давления на уровне  $< 140/90$  мм рт. ст. – в случае аллергии либо непереносимости АСК – клопидогрель 75 мг/сут неограниченно долго [15];

– у пациентов с постоянной либо пароксизмальной фибрилляцией предсердий с высоким риском развития тромбоемболических осложнений ( $> 1$  балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и невозможностью применения варфарина – клопидогрель 75 мг/сут в комбинации с АСК 75 мг/сут неограниченно долго [16].

Во всех действующих рекомендациях подчеркивается необходимость достаточно длительного и непрерывного приема клопидогреля, так как его преждевременная отмена может значительно повышать риск внутрисосудистого тромбоза с летальным исходом. Это наиболее актуально для пациентов с имплантированными стентами с лекарственным покрытием: так, по данным регистра PREMIER [17], прекращение приема клопидогреля в течение 11 мес после имплантации стентов у лиц с перенесенным ИМ приводит к более чем 10-кратному увеличению смертности.

К сожалению, в реальной клинической практике, особенно в Украине и других странах СНГ, довольно часто отмечаются как самопроизвольное прекращение пациентами приема клопидогреля, так и неназначение этого препарата врачами прежде всего по причине его высокой стоимости, а также недостаточная приверженность к выполнению рекомендаций как пациентов, так и врачей [2]. По оценкам исследователей, в России только 2,8-3,7% больных ИБС, перенесших ИМ, получают антитромбоцитарные препараты, а доля клопидогреля в структуре их назначения ничтожно мала.

Применение генерических препаратов клопидогреля позволяет существенно увеличить доступность лечения для большинства пациентов, однако существует проблема клинической эффективности таких лекарств: последняя в ряде случаев может не соответствовать таковой оригинального препарата. С учетом этого важно использовать именно тот генерический препарат, для которого имеются убедительные доказательства его клинической эффективности. Такой препарат уже появился в аптеках Украины – это Лопирел производства европейской фармацевтической компании Actavis, достаточно хорошо известный и широко применяемый в Болгарии и Российской Федерации и обладающий фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату [3, 4, 5].

**Важным отличием Лопирела от многих других генериков клопидогреля является наличие собственной доказательной базы в отношении подавления агрегации тромбоцитов.**

Так, проведенное в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (г. Москва) исследование эффективности применения Лопирела у пациентов с ОКС, которым выполнялась чрескожная коронарная ангиопластика, не выявило статистически значимых различий по степени подавления агрегации тромбоцитов при приеме оригинального клопидогреля и Лопирела [3]. Сходные данные были получены и болгарскими исследователями [5].

Противопоказания к применению Лопирела аналогичны таковым оригинального препарата: гиперчувствительность, тяжелая печеночная недостаточность, геморрагический синдром, острое кровотечение (в том числе внутричерепное кровоизлияние), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз, беременность, период лактации, возраст младше 18 лет, непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы (поскольку в состав препарата входит лактоза). Необходима осторожность в случаях назначения Лопирела при умеренной печеночной и/или почечной недостаточности, травмах, перед хирургическими операциями (включая экстракцию зубов), одновременном приеме АСК, нестероидных противовоспалительных препаратов (в т. ч. ингибиторов ЦОГ-2), варфарина, тромболитических средств, гепарина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов П2/П3а.

В случае оперативных вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения клопидогрелем следует прекратить за 7 дней до операции. Необходим тщательный контроль состояния пациентов для выявления признаков кровотечения (включая скрытые), особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур либо хирургического вмешательства.

#### Выводы

1. Клопидогрель является высокоэффективным и достаточно безопасным препаратом для длительной амбулаторной антиагрегантной терапии и рекомендован к широкому использованию в целях первичной и вторичной профилактики у лиц с атеросклеротическими ССЗ как при невозможности назначения АСК (вследствие аллергии, непереносимости и т. п.), так и при необходимости комбинированного (в сочетании с АСК) применения у лиц очень высокого риска, в первую очередь перенесших ОКС (нестабильную стенокардию, ИМ) и инвазивные или кардиохирургические вмешательства.

2. При симптоматическом атеросклеротическом заболевании артерий нижних конечностей (облитерирующем атеросклерозе, перемежающейся хромоте) клопидогрель наряду с АСК является средством первого выбора для длительной амбулаторной антиагрегантной терапии.

3. Резкое преждевременное прекращение приема клопидогреля у лиц с атеросклеротическими ССЗ значительно повышает риск фатальных сердечно-сосудистых катастроф и считается недопустимым.

4. Лопирел производства компании Actavis является химически, биологически и терапевтически эквивалентным оригинальному препарату клопидогреля. В связи с более высокой экономической доступностью Лопирел может быть рекомендован как препарат выбора для длительной амбулаторной антиагрегантной терапии у пациентов с атеросклеротическими ССЗ.

#### Литература

1. Антиагрегантная терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Национального

общества по атеротромбозу // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6). – С. 5-20.

2. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и применение антиагрегантных препаратов у постинфарктных больных в Российской Федерации // Качественная Клиническая Практика. – 2003. – № 1. – С. 60-70.

3. Пиларевский С.Р., Ларин А.Г., Лопотовский П.Ю. и др. Сравнение антиагрегантного действия оригинального препарата клопидогреля Плавикса и его генерического аналога Лопирела у больных с острым коронарным синдромом, которым выполнялись первичные чрескожные вмешательства на коронарных артериях // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 19 (4). – С. 263-267.

4. Лозовская А. Антиагрегантная терапия: настоящее и будущее // Эффективная фармакотерапия, кардиология и ангиология. – 2011. – № 3. <http://medi.ru/doc/215703.htm>

5. Паскалева И., Динева Д., Георгиев Б. и др. Эффект на клопидогрель (ACTAVIS) в рандомизированном исследовании тромбоза агрегации, проследена в 30-дневный период // Наука кардиология. – 2008. – № 3. – С. 140-144.

6. Сердечно-сосудистые заболевания. Классификация, стандарты диагностики та лечения кардиологических хворих / За ред. Коваленка В.М., Лутая М.Л., Сиренка Ю.М. – Київ, Асоціація кардіологів України. – 2011. – 96 с.

7. ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the

Management of Patients With Peripheral Artery Disease 2011 (Updating the 2005 Guideline) // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 2020-2045.

8. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease 2011 // Circulation – 2011. – Vol. 124. – e54-e130.

9. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 2458-2473.

10. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 71S-109S.

11. Clappers N., Brouwer M.A., Verheugt F.W.A. Antiplatelet treatment for coronary heart disease // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 258-265.

12. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.

13. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women – 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association //

Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 1243-1262.

14. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. European Heart J. – 2011. – Vol. 32 (22). – P. 2851-2906.

15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 14 (Supp 2). – E1-E40.

16. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 517-584.

17. Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C. et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (24). – P. 2803-2809.

18. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. Position Statement of American Diabetes Association. // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31 (Supp 1). – S12-S54.

19. The Use of Antiplatelet Therapy in the Outpatient Setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines // Canadian Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 27. – Issue 3, Suppl. – P. S1-S59.

20. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1647-1652.



## Угроза тромбоза? Поможет Лопирел



**ЛОПИРЕЛ –  
доступная качественная  
профилактика атеротромбоза**

РС. № UA/11636/01/01 от 10.08.2011

ООО «Актавис Украина» 01032, Украина, Киев, т 5698020  
б-р Т. Шевченко, 33 ф 5698018

**actavis**  
think smart medicine