

В.И. Волков, д.м.н., профессор, В.В. Рябуха, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Клопидогрель в терапевтической практике

За последние 40 лет кардиология сделала огромный шаг в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Раскрытие патогенетических механизмов тромбообразования позволило акцентировать внимание на первостепенности функции тромбоцитов в естественном течении атеросклероза и последствий разрыва бляшки.

В условиях атеросклеротического повреждения сосудов изначально физиологические свойства тромбоцитов (секреция, адгезия и агрегация), направленные на восстановление целостности сосудистого русла, способствуют поддержанию тромбоцитов в гиперактивном состоянии. Активация тромбоцита приводит к секреции альфа-гранулами таких агонистов, как тромбин, АДФ и ТхА₂, вызывая конформационные изменения в гликопротеиновых мембранных рецепторах P_{2b}/P_{1a}, которые затем опосредуют финальный этап агрегации с формированием и стабилизацией тромба. Стратегической задачей практикующего врача является своевременная коррекция кардиоваскулярных нарушений, что, в свою очередь, способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В последнее время арсенал средств, предлагаемых современной фармацевтической промышленностью для предотвращения указанных сердечно-сосудистых событий, существенно расширился, при этом препаратами первой линии с высокой степенью доказательности остаются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель. Антитромбоцитарное действие низких доз АСК направлено на ингибирование циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Прием АСК в минимально эффективной дозе 75 мг/сут уже через 60 мин приводит к 90-95% ингибированию ЦОГ-1, способствуя подавлению ТхА₂-зависимой агрегации тромбоцитов, что, в свою очередь, по сравнению с плацебо обуславливает 25% снижение риска смерти вследствие сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта [1].

Клопидогрель относится к селективным блокаторам аденозиндифосфатных P_{2Y₁₂}-рецепторов тромбоцитов и является пролекарством, поэтому для подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов требуется его биотрансформация в печени при участии цитохрома P450. Около 85% действующего вещества выводится из организма без преобразования в активный метаболит. Начало действия у клопидогреля, по данным исследования PREPAIR, при использовании нагрузочной дозы в 300 мг начинается через 2 ч и достигает пика через 48 ч, а при нагрузочной дозе 600 мг пиковое подавление агрегации возникает уже через 1,5-2 ч и сопровождается более выраженным ингибированием функции тромбоцитов [2]. В отличие от АСК, которая замедляет только вторую фазу агрегации тромбоцитов, индуцированную АДФ, клопидогрель ингибирует обе фазы — агрегацию и адгезию, тормозит активацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, адреналином, тромбином и серотонином, не затрагивая при этом метаболизм арахидоновой кислоты, что исключает влияние на синтез простаглицина эндотелием сосудов. На фоне регулярного приема стандартной дозы препарата подавление агрегации тромбоцитов усиливается, а через 7 дней после его отмены полностью исчезает.

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований убедительно продемонстрировали высокую эффективность клопидогреля в снижении частоты сердечно-сосудистой смертности у больных острым коронарным синдромом (ОКС) без элевации сегмента ST независимо от тактики лечения (медикаментозная терапия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ) (CURE, PCI-CURE, CURRENT); у пациентов с ОКС и элевацией сегмента ST, получавших и не получавших лечение с применением ЧКВ и/или тромболитической терапии (CLARITY, COMMIT, CURRENT), а также у пациентов с подтвержденной патологией

периферических артерий (CAMPER, CHARISMA). Ранний терапевтический эффект клопидогреля обусловлен уменьшением частоты опосредованных тромбозов стентов, инфарктов миокарда и urgentных повторных реваскуляризации. Отмечено также, что клопидогрель в значительно большей степени, чем АСК, снижал суммарный риск атеротромботических осложнений (сосудистой смерти, инфаркта миокарда, любого инсульта, госпитализации по поводу ишемических нарушений) у пациентов с сахарным диабетом или АКШ в анамнезе [3].

В настоящее время активно обсуждается наличие у клопидогреля дополнительных (плейотропных) эффектов, к которым относят увеличение образования оксида азота (NO), снижение уровня С-реактивного белка, подавление образования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и пр. Эти данные способствовали активному внедрению клопидогреля в терапевтическую практику.

Сегодня в арсенале врача-кардиолога присутствует качественный генерический препарат Тромбонет® (клопидогрель 75 мг) украинского производителя «Фармак», который неоднократно демонстрировал эффективность в комплексном лечении больных ИБС.

Так, в рамках открытого клинического исследования безопасности и эффективности данного лекарственного средства у пациентов с нестабильной стенокардией, проведенного сотрудниками нашего отдела, было получено сопоставимое с оригинальным препаратом стойкое подавление агрегации тромбоцитов как после применения нагрузочной дозы, так и на фоне поддерживающей терапии, при этом 93,3% пациентов отметили переносимость клопидогреля как отличную и еще 6,7% — как хорошую. Прием препарата приводил к увеличению времени свертывания крови в рамках исследования по сравнению с исходными величинами. Серьезные побочные эффекты (кровотечение, инфаркт миокарда (ИМ), сердечно-сосудистая смерть) при проведении исследования не отмечались [4].

Клиническая эффективность препарата Тромбонет® как компонента антитромбоцитарной терапии у пациентов после ЧКВ была продемонстрирована в когортном исследовании под руководством академика Г.В. Дзяка [5]. За период наблюдения, который составил 6 мес, помимо стойкого подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, отмечалось отсутствие:

- повторных госпитализаций в связи с ОКС, ИМ, ишемическим инсультом;
- случаев сердечно-сосудистой смерти;
- случаев кровотечений [5].

На фоне стойкого антиагрегационного ответа прослеживалась динамика к снижению уровня С-реактивного белка, однако эти изменения нельзя считать достоверно положительными, что может быть связано с относительно небольшой продолжительностью исследования [5]. Представленные данные согласуются с результатами испытания, проведенного в ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», свидетельствующими о снижении уровня С-реактивного белка на фоне лечения клопидогрелем [6].

В работах D.P. Chew и соавт. (2001) впервые отмечено благоприятное влияние клопидогреля на показатели воспаления [7]. Было показано, что предэриральная терапия клопидогрелем предотвращает повышение уровня С-реактивного белка у больных, перенесших интервенционные вмешательства. Установленным механизмом противовоспалительного действия клопидогреля является ингибирование продукции тромбоцитарных цитокинов и молекул клеточной адгезии, таких как CD40L и P-селектин, играющих ключевую роль в обеспечении взаимодействия тромбоцитов, клеток эндотелия и иммунной системы [8]. Данный факт нашел подтверждение в работах Н.-К. Yip и соавт., указывающих на снижение уровня CD40L на фоне 3-недельной терапии клопидогрелем после ЧКВ [9].

Отдельного внимания заслуживает назначение антитромбоцитарной терапии до и после проведения АКШ. Согласно рекомендациям интервенционных хирургов, прием клопидогреля должен быть прекращен примерно за 5 дней до проведения АКШ. Именно за такой период образуется около 50% новых тромбоцитов, что способствует поддержанию активного гемостаза и позволяет

достоверно снизить риск серьезных кровотечений. В последующем всем пациентам после АКШ рекомендовано длительно принимать АСК в суточной дозе 75-100 мг.

При наличии противопоказаний к ее приему либо непереносимости рекомендован прием клопидогреля в дозе 300 мг через 6 ч после АКШ с последующим снижением дозы до 75 мг/сут с целью постоянного приема (CASCADE). При этом если АКШ выполнялось по поводу ОКС, то пациентам назначают двойную антитромбоцитарную терапию (АСК 75 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут).

Следует акцентировать внимание практических врачей на том, что применение двойной антитромбоцитарной терапии позволяет существенно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС. Так, в знаменитом исследовании CURE сочетание АСК и клопидогреля оказалось значительно более эффективным в предупреждении развития острых состояний (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или рефрактерной ишемии), чем применение только АСК. Вероятность наступления указанных событий к концу 1-х суток лечения была на 34% ниже у больных, получивших нагрузочную дозу клопидогреля, а к концу 9-го месяца лечения суммарная частота случаев смерти, ИМ и мозгового инсульта была на 20% меньше в группе комбинированной терапии (без достоверного увеличения частоты кровотечений). В исследовании CREDO целенаправленно изучалась эффективность приема указанных препаратов после проведения внутрисосудистых вмешательств, в результате чего к концу года было продемонстрировано 27% снижение риска развития всех явлений (комбинированной конечной точки) по сравнению с монотерапией АСК.

После завершения комбинированной антитромбоцитарной терапии показана пожизненная терапия АСК в дозах 75-150 мг. Если имеют место противопоказания или непереносимость АСК, препаратом выбора для постоянного лечения становится клопидогрель.

Нельзя отрицать тот факт, что антитромбоцитарная терапия связана с повышенным риском массивных кровотечений и перед выполнением инвазивного вмешательства может прерываться по указанию хирурга, стоматолога или врача другой специальности. Зачастую врач по аналогии с отменой варфарина рекомендует прекратить прием антиагрегантов без тщательного взвешивания эффективности такого лечения.

Тем не менее многие из инвазивных процедур (например, зубных) и малых хирургических операций могут быть выполнены с минимальным риском кровотечений без отмены данной группы препаратов или отсрочки до окончания двойной антитромбоцитарной терапии. Проспективные исследования, оценивавшие частоту и тяжесть кровотечений после стоматологических манипуляций у больных, принимающих аспирин и клопидогрель, не проводились; кроме того, отсутствуют данные о случаях клинически значимых геморрагий даже при множественных экстракциях зубов. Эксперты полагают, что с учетом возможности использования местной гемостатической терапии и низкой вероятности рецидивирования кровотечения после формирования первичного тромба показания к прерыванию антитромбоцитарного лечения при манипуляциях на зубах ограничены или отсутствуют. Возможность высокого риска кровотечений и/или гемотрансфузии при обширной некардиологической хирургической операции, вероятно, экстраполирована из практики сердечно-сосудистой хирургии, хотя достоверная информация на этот счет отсутствует. Если в вышеописанной ситуации принимается решение прекратить прием тиснопиридина из-за высокого риска кровотечения, для минимизации риска тромбоза стента следует рассмотреть вопрос о сохранении терапии аспирином и как можно более раннем возобновлении приема клопидогреля.

Список литературы находится в редакции.



В.И. Волков