

**В.И. Волков**, д.м.н., профессор, **О.Е. Запровальная**, к.м.н., **Т.Н. Бондарь**, отдел атеросклероза и ишемической болезни сердца, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

# Противовоспалительные эффекты клопидогреля в лечении нестабильной стенокардии

**В настоящее время важное место в патогенезе атеросклероза уделяется аутоиммунным процессам. Воспаление, характеризующееся активацией и пролиферацией эндотелиальных, гладкомышечных и иммунокомпетентных клеток сосудистой стенки, играет значимую роль в механизмах атерогенеза.**

Большое количество данных подтверждает ключевую роль воспалительного процесса на всех этапах развития атеросклероза: от момента инициации до окончательной развязки при острых сосудистых катастрофах. Локальная аутоиммунная активность определяется на всех стадиях формирования атеросклеротического поражения сосуда. Воспалительный ответ не только стимулирует изменения в эндотелии, вызывающие его повреждения и дисфункцию, но также играет важную роль в дестабилизации и разрыве бляшки.

В ряде крупных многоцентровых исследований подтверждена информативность С-реактивного белка (СРБ) как маркера активности системного воспаления, повышение концентрации которого является жестким предиктором смерти на протяжении 3 лет у больных острым коронарным синдромом (ОКС). Как было доказано, повышение концентрации СРБ связано с повышенной частотой возникновения осложнений при атеросклерозе: уровень СРБ >2,9 мг/л может считаться относительным фактором риска сердечно-сосудистых событий.

СРБ – классический белок острой фазы, который является чувствительным маркером системного воспаления и тканевой деструкции. Роль СРБ в атерогенезе активно изучается, но этот вопрос еще далек от окончательного выяснения. Активно обсуждается относительно самостоятельное патогенетическое влияние СРБ на процессы атерогенеза. На сегодняшний день не установлено, участвует ли СРБ в повреждении стенки сосуда или является только маркером тяжести системного воспаления и повышенного риска атеросклероза. В последнее время появились данные о том, что СРБ может запускать классический путь активации системы комплемента, повышать активность моноцитов/макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, тем самым способствуя усилению продукции цитокинов, свободных радикалов.

Активную роль в процессах иммунного воспаления играют тромбоциты. Традиционно тромбоциты рассматривают как безъядерные, субклеточные фрагменты, циркулирующие в крови, которые образовались из мегакариоцитов. Длительное время их участие в синтезе провоспалительных факторов отрицали. Однако проведенные исследования доказали, что тромбоциты активно участвуют в воспалительных реакциях, продуцируя ряд медиаторов воспаления. Транскрипторный аппарат тромбоцитов (мРНК) кодирует воспалительные белки. В  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов содержится множество медиаторов воспаления: Р-селектин, тромбоспондин-1, IV фактор тромбоцитов, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , RANTES (регуляторы активации процессов экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов) и др. Таким образом, тромбоциты не только являются пассивными предикторами гемостаза, но и

выполняют активную биосинтетическую роль, способствуя повышению активности тромбоза и развитию воспаления.

Одним из наиболее важных участников иммунновоспалительных процессов, непосредственно связанных с тромбоцитами, является CD40. Взаимодействие CD40 и его лиганда (CD40L) является центральным в иммунном ответе и воспалении. CD40 – мембранный гликопротеин, который относится к семейству цитокинов. Соединение CD40 с различными сосудистыми клетками способствует развитию атеросклеротических, тромботических и воспалительных процессов. CD40 приводит к синтезу молекул адгезии, хемокинов и тканевого фактора.

CD40L находится в тромбоцитах и после их активации выходит на поверхность. Поверхностный CD40L отщепляется от тромбоцитов, составляя генерацию растворимых фрагментов (растворимый лиганд CD40, или sCD40L). После отсоединения CD40L от поверхности тромбоцита он активирует каскад воспалительных реакций, в которые вовлечены такие белки, как Е-селектин, ICAM и VCAM. Это стимулирует эндотелиальные клетки к секреции различных хемокинов, привлекающих лейкоциты. Таким образом тромбоцитами запускается один из основных механизмов воспалительного ответа.

Кроме того, растворимый CD40L имеет выраженное протромботическое действие, вызывая дальнейшую активацию тромбоцитов и усиливая формирование агрегатов. CD40L с помощью рецепторов CD40 позволяет тромбоцитам присоединяться к макрофагам, Т-лимфоцитам и эндотелиальным клеткам, при этом именно присоединение синтезированного тромбоцитами CD40L к эндотелиальным клеткам приводит к экспрессии мощнейшего прокоагулянта – тканевого фактора.

CD40L способствует развитию эрозии и разрыву атеросклеротической бляшки, причем это негативное воздействие осуществляется одновременно в нескольких направлениях:

- соединение с гладкомышечными клетками способствует снижению содержания коллагена в атеросклеротической бляшке;
- соединение с эндотелиальными клетками блокирует их миграцию, усиливая тем самым нестабильность бляшки;
- CD40 усиливает высвобождение матриксных металлопротеиназ, что также способствует разрыву атеросклеротической бляшки.

Таким образом, CD40, используя различные механизмы, влияет на прогрессирование атеросклеротического поражения и развитие острых сосудистых ситуаций. Поэтому важен поиск препаратов, способных блокировать это негативное воздействие.

Как показали недавние исследования, тиенопиридины способны влиять на уровень CD40. Возможно, именно благодаря угнетению CD40 тиенопиридины в ряде исследований уменьшали частоту рестенозов и потребность в повторной реваскуляризации пораженных сосудов. В этих исследованиях был обнаружен эффект клопидогреля, не характерный для аспирина (ацетилсалициловой кислоты – АСК). АДФ-индуцированная экспрессия CD40L не подавляется АСК, но может быть подавлена клопидогрелем. Препарат подавляет митогенез гладкомышечных клеток, что также может лежать в основе снижения рестенозов при его применении.

Именно эти механизмы могут лежать в основе высокой клинической эффективности клопидогреля, сделавшей его применение обязательным элементом двойной антитромбоцитарной терапии при дестабилизации течения ИБС и процедурах реваскуляризации.

Для изучения особенностей влияния клопидогреля на механизмы иммунного воспаления при нестабильной стенокардии нами было проведено исследование воспалительных факторов при нестабильной стенокардии.

**Цель работы** – оценить динамику иммунновоспалительных показателей и их взаимосвязь с активностью тромбоцитарного гемостаза у пациентов с прогрессирующей стенокардией напряжения (ПСН) в динамике лечения.

## Материалы и методы

Обследовано 42 пациента с диагнозом ПСН. Контрольную группу составили 20 человек без признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы. Для разделения возможных противовоспалительных эффектов АСК и клопидогреля и выделения непосредственно эффекта клопидогреля в исследование были включены больные, длительно принимавшие АСК в анамнезе. Все пациенты на момент дестабилизации состояния получали АСК в дозе 75-100 мг/сут не менее 1 мес. Помимо стандартного клинического обследования, дополнительно исследовали индекс АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ). Активность



иммунновоспалительных процессов оценивалась по сывороточным уровням СРБ и растворимого CD40L. При поступлении больным, помимо стандартной терапии (АСК, статины,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ), назначали клопидогрель (Фламогрель, Ananta Medicare Ltd., Великобритания) в дозе 300 мг в первые сутки с последующим длительным приемом 75 мг ежедневно. Обследование проводили на момент включения пациента в обследование и через 2 мес лечения.

## Результаты

Оценка исходной активности тромбоцитарного гемостаза выявила повышение АДФ-ИАТ у всех пациентов по сравнению с контролем:  $68,13 \pm 5,21\%$  vs  $42,12 \pm 2,64\%$  ( $p < 0,05$ ). ПСН сопровождалась также высокой иммунновоспалительной активностью: уровни СРБ и CD40L превышали показатели группы контроля более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ) (табл.).

Обследование в динамике лечения выявило нормализацию повышенных аутоиммунных показателей (табл.).

Анализ исследования пациентов с ПСН показал, что, несмотря на снижение уровня иммунновоспалительных показателей, за наблюдаемый период достоверно изменились уровни растворимого лиганда CD40, в то же время достоверной динамики уровня СРБ найдено не было. При этом отмечалась корреляционная зависимость между уровнями растворимого лиганда CD40 и индексом агрегации тромбоцитов ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно предположить, что действие Фламогреля путем влияния на уровни CD40 способствовало дополнительному снижению иммунновоспалительной активности при ПСН.

За весь период наблюдения отмечена хорошая клиническая переносимость Фламогреля, в группе не было побочных действий, в том числе кровотечений. Однако по результатам лабораторного контроля у 1 пациента Фламогрель был отменен в связи со снижением количества тромбоцитов.

## Выводы

Эффективность клопидогреля в предотвращении острых сердечно-сосудистых событий может быть обусловлена не только снижением агрегационной активности тромбоцитов, но и дополнительным плейотропным противовоспалительным эффектом, что способствует стабилизации течения заболевания. Препарат Фламогрель (Ananta Medicare Ltd., Великобритания) показал высокую антиагрегантную и противовоспалительную активность, а также хороший профиль переносимости.

Список литературы находится в редакции.

Таблица. Иммунновоспалительные показатели

Группы обследованных	СРБ, мг/л	CD40L, пг/мл
Контрольная группа	$1,97 \pm 0,12$	$3,72 \pm 0,46$
ПСН до лечения	$5,59 \pm 0,54^*$	$8,07 \pm 0,93^*$
ПСН после лечения	$4,73 \pm 1,03$	$6,05 \pm 1,14^{**}$

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до начала терапии.