

## Особенности антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с язвенной болезнью

А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская\*, М.В. Ежов, И.А. Учитель, Ю.В. Доценко

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс “Росмедтехнологии”. Москва, Россия

## Anti-aggregant therapy in patients with coronary heart disease and gastric ulcer

A.B. Sumarokov, L.I. Buryachkovskaya\*, M.V. Ezhov, I.A. Uchitel', Yu.V. Dotsenko

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

**Цель.** Оценить состояние первичного гемостаза в ходе двухмесячного курса лечения препаратом клопидогрел больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей язвенной болезнью.

**Материалы и методы.** У 60 больных ИБС, гиперлипидемией, имеющих сопутствующую язвенную болезнь желудка в стадии ремиссии, определяли эффект Зилта (клопидогрела) на фоне липидснижающей терапии симвастатином. Деагрегантное действие Зилта оценивали по данным спонтанной и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов до, через 5 сут. и 2 мес. терапии. Исходно и в конце исследования проводили оценку показателей липидного обмена, печеночных ферментов, С-реактивного белка и общего анализа крови.

**Результаты.** В отсутствие нагрузочной дозы антиагрегантный эффект Зилта на пятые сут. приема был выражен умеренно. У 37,2 % больных наблюдалась нормализация всех параметров агрегации. У остальных, несмотря на снижение в отдельных случаях, она оставалась повышенной. Через 2 мес. лечения у 78,7 % больных она нормализовалась, а у 20,7 % (n=12) сохранялись повышенные параметры агрегации. Однако у большинства (n=7) из этих 12 больных спонтанная агрегация исчезла, а АДФ-индуцированная значительно снизилась. Это свидетельствует о способности препарата Зилт воздействовать на свою фармакологическую мишень. В исследовании также был продемонстрирован четкий гиполипидемический эффект Вазилипа (симвастатина).

**Заключение.** Зилт — эффективный антиагрегант. Он хорошо переносится, не вызывая гипокоагуляции. При совместном применении липидснижающая эффективность Вазилипа и антиагрегантное действие Зилта сохраняются на достаточном уровне. Сочетание этих препаратов не приводит к развитию нарушений в печени и почках, не повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Оценка агрегации тромбоцитов позволяет мониторировать эффективность терапии антиагрегантами.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь, клопидогрел (Зилт), агрегация тромбоцитов, резистентность к деагрегантам.

**Aim.** To evaluate primary haemostasis parameters during two-month Zyllt therapy in patients with coronary heart disease (CHD) and gastric ulcer.

**Material and methods.** In 60 patients with CHD, hyperlipidaemia, and gastric ulcer in remission, the effects of Zyllt (clopidogrel), in combination with lipid-lowering Vasilip (simvastatin) treatment, were investigated. Anti-aggregant effects of Zyllt were assessed by measuring spontaneous and ADP-induced platelet aggregation at baseline, 5 days and 2 months after the therapy start. At baseline and in the end of the study, total blood cell count, lipid profile, and the levels of hepatic enzymes and C-reactive protein were examined.

**Results.** Without the loading dose administration, the anti-aggregant effect of Zyllt was moderate at Day 5. In 37,2 % of the patients, all aggregation parameters were normalized, while in the other participants, they remained elevated. After 2 months of the treatment, aggregation parameters normalized in 78,7 %, and remained elevated in 20,7 % (n=12). Among these 12 individuals, no spontaneous aggregation was observed in 7, while ADP-induced

© Коллектив авторов, 2010  
e-mail: livbur@mail.ru  
Тел: (495) 414 67 47

[Сумароков А.Б. — с.н.с. отдела проблематеросклероза, Бурячковская Л.И. (\*контактное лицо) — в.н.с. лаборатории клеточной адгезии, Ежов М.В. — с.н.с. отдела проблем атеросклероза, Учитель И.А. — н.с. лаборатории клеточной адгезии, Доценко Ю.В. — м.н.с. отдела проблем атеросклероза].

aggregation substantially decreased, as a marker of Zyllt effects on its therapeutic target. In addition, Vasilip demonstrated good lipid-lowering effect in the study participants.

**Conclusion.** Zyllt is an effective anti-aggregant, which is well-tolerated, without inducing hypocoagulation. In case of combined therapy, both lipid-lowering effect of Vasilip and anti-aggregant effect of Zyllt were observed. This combination did not result in hepatic or renal disturbances, or increased risk of cardiovascular events. The effectiveness of anti-aggregant therapy could be assessed by monitoring platelet aggregation.

**Key words:** Coronary heart disease, gastric ulcer, clopidogrel (Zyllt), platelet aggregation, anti-aggregant resistance.

Назначение дезагрегантов является обязательным компонентом лечения больных с разными клиническими проявлениями атеротромбоза, и, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на имеющийся огромный опыт применения дезагрегантов у кардиологических больных, некоторые важные аспекты лечения этими препаратами остаются объектом дискуссий, в частности, вопросы оценки их эффективности и новые аспекты лекарственного взаимодействия при комбинированном применении.

Современная терапия больного ИБС в сочетании с язвенной болезнью требует назначения лекарственных средств, фармакологические эффекты которых сложны и разнонаправлены. Нередко такие больные принимают ацетилсалициловую кислоту (АСК) для лечения ИБС.

Длительная дезагрегантная терапия всегда является балансированием между риском тромбоза и вероятностью кровотечения. Эта трудная дилемма всякий раз встает перед врачом при лечении больного ИБС и сопутствующей язвенной болезнью. Отмена дезагрегантов больным ИБС, находящимся в нестабильном состоянии, может быть небезопасна [1]. При обнаружении угрожающей язвы отмена АСК больным сопряжена с повышенной летальностью, преимущественно обусловленной сердечно-сосудистым заболеванием [2].

В качестве одной из альтернатив АСК у больных ИБС и язвенной болезнью желудка рассматривается клопидогрел, который не оказывает влияния на слизистую желудка [3]. Назначение клопидогрела в ситуациях, когда антитромбоцитарная терапия необходима, а применение АСК (или продолжение его приема) по каким-то причинам нежелательно, может служить защитой от тромботических осложнений, особенно у больных с высокой степенью риска.

Результаты крупных, клинических исследований, на которые опираются современные рекомендации по терапии антиагрегантами, основаны на результатах оценки выживаемости больных, но не учитывают непосредственные эффекты препаратов, поскольку исследования проводились без лабораторного контроля эффективности их действия на тромбоциты [4].

Задачей исследования явилась оценка состояния первичного гемостаза в ходе двухмесячного

курса лечения больных ИБС при сопутствующей язвенной болезни препаратом Зилт (клопидогрел, КРКА, Словения). Зилт представляет собой гидросульфатную соль клопидогрела, имеющую одинаковую биодоступность с оригинальным препаратом. С точки зрения оценки влияния Зилта на функциональную активность тромбоцитов больных ИБС в сочетании с язвенной болезнью данный препарат ранее не изучали.

Параллельно оценивали липидснижающий эффект препарата Вазилип у больных с повышенными показателями общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также возможное лекарственное взаимодействие между статинами и дезагрегантами.

## Материал и методы

В исследование были включены 60 больных ИБС с гиперлипидемией (ГЛП) и сопутствующей язвенной болезнью желудка в стадии ремиссии. Среди них — 10 женщин и 50 мужчин в возрасте 41–78 лет (средний возраст  $59,8 \pm 9,8$ ). У всех больных имела место документированная ИБС. Ранее 39 больных перенесли инфаркт миокарда (ИМ), а 52 была выполнена эндоваскулярная реваскуляризация коронарных сосудов или операция аортокоронарного шунтирования (АКШ). Наличие атеросклероза коронарных артерий (КА), поражение сосудов других бассейнов было подтверждено методом коронароангиографии (КАГ) или дуплексного сканирования КА. Артериальная гипертензия (АГ) была у 31 (51,6 %) больного. Большинство больных (96,6 %) имели ГЛП согласно критериям ВОЗ. В период наблюдения лечение АГ с применением подобранной ранее терапии продолжалось. Среди обследованного контингента не было больных с нестабильной стенокардией (НС), тяжелой коронарной недостаточностью с приступами стенокардии малых напряжений и покоя, высокой неконтролируемой АГ, тяжелой сердечной недостаточностью (СН).

Помимо ИБС, у всех больных была язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, подтвержденная данными гастроскопии. Давность этого заболевания колебалась от 5 до 27 лет. Обострение желудочно-кишечного заболевания на протяжении последнего календарного года отмечалось у 22 больных. Перед началом исследования его участникам выполнялась эзофаго-гастроуденоскопия (ЭГДС) для исключения бессимптомного обострения болезни, других возможных причин кровотечения. По результатам ЭГДС 3 больных были исключены из программы на этапе скрининга из-за обнаружения бессимптомных эрозий со следами свежей кровоточивости. Состояние ремиссии язвенной болезни, отмеченное

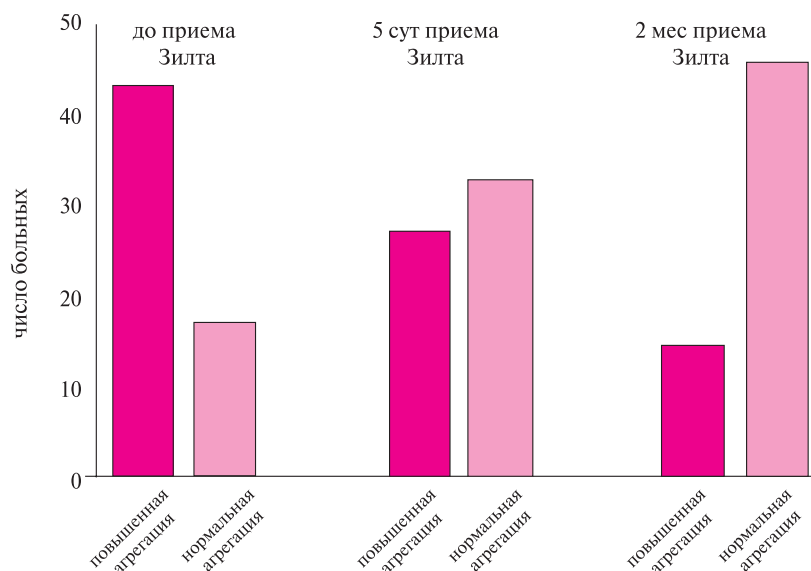


Рис. 1 Снижение числа больных с повышенной агрегацией тромбоцитов в зависимости от длительности приема Зилта.

на момент начала лечения, не требовало назначения ингибиторов протонной помпы. Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие.

Для лечения ИБС использовали статины (100 %),  $\beta$ -адреноблокаторы (76,6 %), нитраты пролонгированного действия (43,3 %), антагонисты кальция (28,3 %), Зилт (100 %). Антиагрегант Зилт назначали по 75 мг/сут. и, учитывая наличие язвенной болезни без нагрузочной дозы. Его эффективность изучали по показателям агрегации тромбоцитов исходно, на 5-6 сут. терапии и через 2 мес. Для лечения ГЛП использовали препарат Вазилип

(симвастатин, КРКА, Словения) в дозе 20-40 мг/сут. С целью контроля эффективности гиполлипидемической терапии исходно и в конце исследования оценивали показатели уровня ОХС и триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой (ЛВП) и ЛНП, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, С-реактивного белка (СРБ) и общего анализа крови.

Кровь для исследования брали из локтевой вены самотеком утром натощак с 0,13 М (рН 7,3) раствором цитрата натрия. Через 15 мин после взятия и транспортировки при комнатной температуре кровь центрифугировали при 180 г в течение 17 мин. для получения обогащен-

Таблица 1

Общий анализ и биохимические показатели крови обследованных больных до и на фоне 2-месячного приема Вазилипа и Зилта

Показатели	Исходно	Через 2 мес.	p=
ОХС, моль/л	5,4 $\pm$ 1,4	5,3 $\pm$ 1,5	0,4
Подгруппа 1 (n=36)	4,4 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 0,7	0,3
Подгруппа 2 (n=24)	6,5 $\pm$ 0,8	4,7 $\pm$ 0,6	*0,008
ТГ, ммоль/л	2,1 $\pm$ 1,2	2,0 $\pm$ 1,7	0,7
Подгруппа 1	1,5 $\pm$ 1,1	1,6 $\pm$ 1,6	0,08
Подгруппа 2	2,3 $\pm$ 1,6	2,3 $\pm$ 0,5	0,1
ЛВП ммоль/л	1,9 $\pm$ 2,4	1,3 $\pm$ 0,3	0,07
Подгруппа 1	1,3 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,3	0,06
Подгруппа 2	2,3 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 0,5	*0,01
ЛНП ммоль/л	3,3 $\pm$ 1,6	2,6 $\pm$ 0,6	*0,01
Подгруппа 1	2,9 $\pm$ 1,2	2,6 $\pm$ 0,6	0,07
Подгруппа 2	3,5 $\pm$ 1,3	2,7 $\pm$ 0,5	*0,01
АЛТ, межд. ед	27,9 $\pm$ 13,0	24,6 $\pm$ 11,2	0,2
АСТ, межд. ед	25,3 $\pm$ 12,7	22,9 $\pm$ 12,5	0,15
Креатинкиназа, межд. ед	134,3 $\pm$ 77,6	130,4 $\pm$ 68,8	0,3
СРБ, мг%	0,2 $\pm$ 0,2	0,14 $\pm$ 0,12	0,1
Лейкоциты	6,8 $\pm$ 1,5	6,2 $\pm$ 1,4	0,3
Эритроциты	4,9 $\pm$ 0,4	5,0 $\pm$ 0,4	0,1
Гемоглобин	14,8 $\pm$ 1,5	15,1 $\pm$ 1,3	0,4
Тромбоциты	235,3 $\pm$ 45,0	231,0 $\pm$ 64,8	0,1

Примечание: \*отмечены показатели, по которым получены достоверные различия на фоне лечения. Графы с такими показателями выделены цветом. Данные представлены в виде M $\pm$ SD.

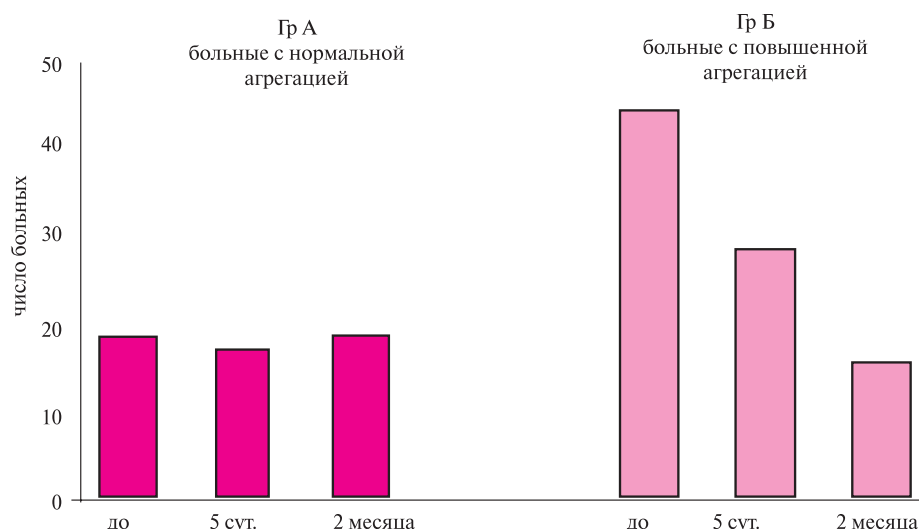


Рис. 2 Динамика влияния Зилта на агрегацию тромбоцитов больных с изначально нормальными (гр. А) и повышенными (гр. Б) показателями. У больных с изначально нормальными показателями агрегации тромбоцитов они сохранялись на протяжении всего периода приема Зилта.

ной тромбоцитами плазмы. Агрегацию тромбоцитов оценивали с помощью лазерного двухканального анализатора агрегации НПФ «БИОЛА». Способность к образованию агрегатов малого размера (от 3 до 100 клеток) изучали по спонтанной и индуцированной 0,1 мкмоль аденозиндифосфата (АДФ) агрегации с помощью метода оценки среднего радиуса агрегатов. Образование агрегатов большого размера (> 100 клеток) в ответ на 5,0 мкмоль АДФ анализировали турбидометрическим методом.

В ходе двухмесячного исследования у больных отслеживали случаи нежелательных сердечно-сосуди-

стых и желудочных событий. Обращали также внимание на осложнения лекарственной терапии, такие как малые и большие кровотечения, аллергические реакции.

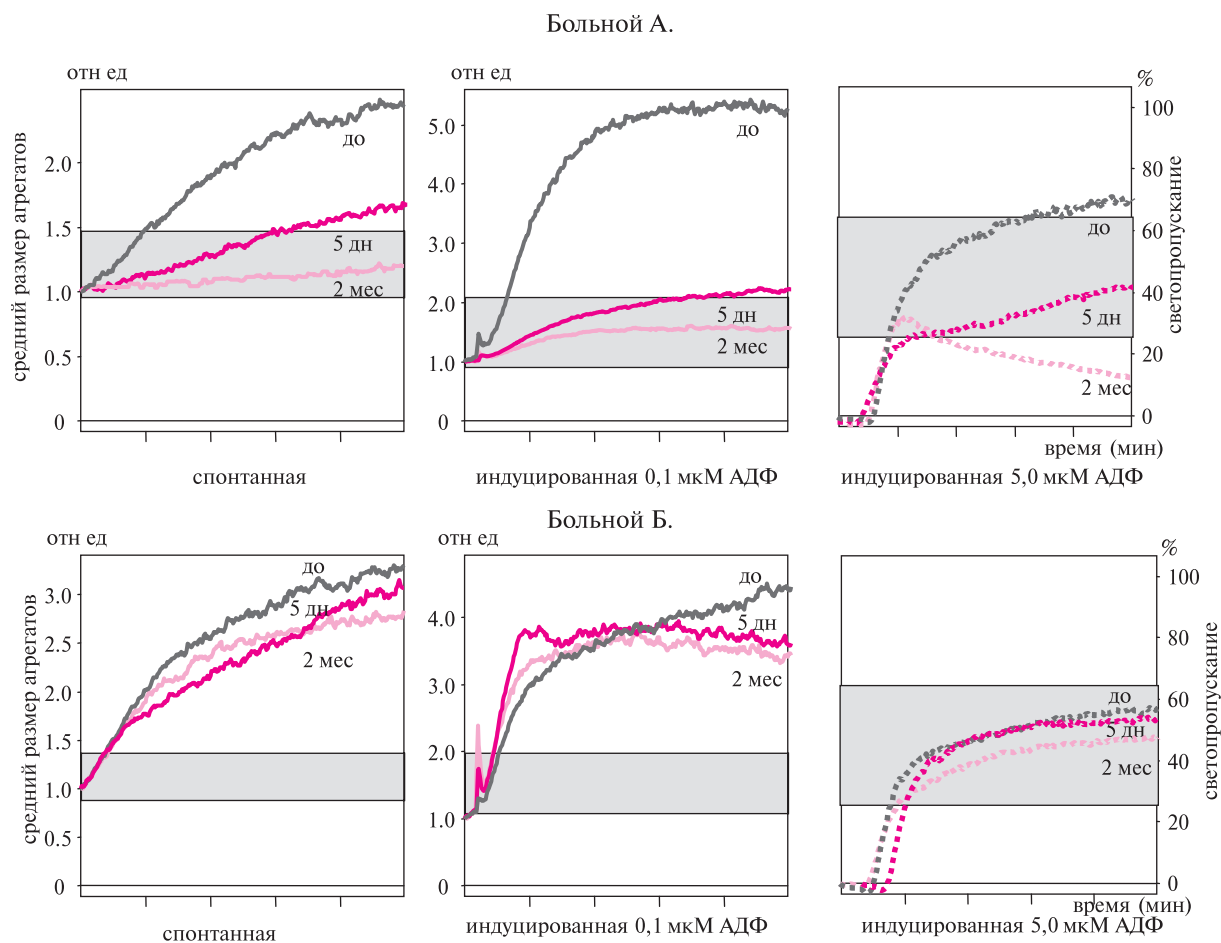
Для статистической обработки результатов пользовались пакетом прикладных программ Statistica 6.0. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (% %). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Таблица 2

Влияние препарата Зилт на показатели агрегации тромбоцитов больных в группах наблюдения на разных сроках исследования

Показатели агрегации	контроль		До терапии Зилтом		5 сут. терапии Зилтом		2 мес. терапии Зилтом	
	M±SD	C25-C75 (%)	M±SD	C25-C75 (%)	M±SD	C25-C75 (%)	M±SD	C25-C75 (%)
Спонтанная (отн. ед)	1,2±0,1	1,0-1,5	1,7±0,5	1,0-2,5	1,6±0,5	1,1-2,7	1,4±0,4	1,0-2,3
			*p=0,001			**p=0,1	**p=0,001	
Гр. А (n=17)			1,3±0,2	1,1-1,6	1,3±0,3	1,0-2,0	1,2±0,2	1,1-1,6
			*p=0,2			**p=0,6	**p=0,5	
Гр. Б (n=43)			2,0±0,5	1,1-3,3	1,8±0,5	1,1-2,9	1,6±0,5	1,1-2,7
			*p=0,001			**p=0,2	**p=0,002	
0,1 АДФ-и (отн. ед)	1,4±0,3	1,1-2,0	2,4±0,8	1,1-4,1	2,2±0,7	1,1-3,9	2,0±0,6	1,1-3,3
			*p=0,01			**p=0,06	**p=0,08	
Гр. А			1,7±0,8	1,2-2,0	1,7±0,5	1,1-2,4	1,7±0,4	1,3-2,0
			*p=0,9			*p=0,8	*p=0,9	
Гр. Б			3,1±0,9	1,3-4,7	2,7±0,9	1,2-5,1	2,3±0,9	1,2-4,7
			*p=0,001			**p=0,06	**p=0,006	
5,0 АДФ-и (%)	50,7±15,3	25-70	60,0±20,0	6,2-100	29,7±15,7	6,2-64,9	31,9±18,5	4,0-66,6
			*p=0,01			**p=0,001	**p=0,001	
Гр. А			45,5±17,9	28,2-63,5	16,4±9,2	6,4-34,2	22,5±14,9	7,5-59,4
			*p=0,2			**p=0,001	**p=0,001	
Гр. Б			66,4±12,4	38-100	38,4±14,5	15,4-65,2	36,6±17,8	4,0-72,9
			*p=0,01			**p=0,001	**p=0,001	

Примечание: \* - сравнение с ГК; \*\* — сравнение с гр. до приема Зилт; -и — индуцированная агрегация. Графы с достоверными различиями показателей выделены цветом. Данные в таблице представлены в виде M±SD.



Примечание: Больной А — типичные кривые агрегации тромбоцитов чувствительного к Зилту пациента. Через 2 мес. приема препарата у 46 больных агрегация тромбоцитов была в пределах нормальных значений.

Больной Б — типичная картина резистентного к дезагрегантной терапии пациента. Агрегация тромбоцитов и через 2 мес. приема препарата у 5 больных сохранялась повышенной.

Серой зоной отмечены пределы нормальных значений.

Рис. 3 Влияние Зилта на агрегацию тромбоцитов.

## Результаты

Препарат Зилт хорошо переносился больными, не вызывал субъективных побочных явлений и каких-либо отклонений от нормы со стороны общего и биохимического анализов крови, аллергических реакций, повышенной кровоточивости. Не было отмечено новых случаев обострения язвенной болезни. Жалоб на изжогу, отрыжку, боли в эпигастрии больные не предъявляли. В связи с отсутствием клинических показаний проведение повторной ЭГДС не требовалось. На фоне лечения статинами отмечено некоторое, находившееся в пределах нормальных значений, снижение концентрации СРБ ( $p=0,1$ ).

Средние показатели ОХС при анализе данных по всем больным, включенным в исследование, не менялись на протяжении 2 мес. ( $p=0,4$ ). Однако у отдельных больных его колебания были значительными. Такие различия были связаны с тем, что на момент начала исследования выборка больных была неоднородна в отношении приема гиполипиде-

мических препаратов. Только 36 больных (подгруппа I) принимали статины: аторвастатин, розувастатин, симвастатин, ловастатин, в то время как 24 пациента (подгруппа II) начали гиполипидемическую терапию впервые или возобновили ее в ходе настоящего исследования. Больным из подгруппы I была произведена замена принимаемых статинов на Вазилип, что не оказало влияния на содержание ОХС, достигнутое ранее —  $4,3 \pm 0,7$  ммоль/л vs  $4,4 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p=0,3$ ). У больных из подгруппы II был продемонстрирован четкий гиполипидемический эффект Вазилипа. Уровень ОХС снизился с  $6,5 \pm 0,8$  до  $4,7 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p=0,008$ ), а ЛНП с  $3,5 \pm 1,3$  до  $2,7 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p=0,01$ ), приблизившись по значению к аналогичным показателям у пациентов, ранее длительно принимавших статины (таблица 1).

Выполненное исследование показало, что функциональное состояние тромбоцитов у больных ИБС при сопутствующей язвенной болезни в стадии ремиссии принципиально не отличается от показателей у больных стабильной ИБС.

Исходно у 28,3 % (n=17), составивших группу (гр.) А, агрегация тромбоцитов находилась в пределах колебаний соответствующих показателей у здоровых лиц.

У 71,7 % (n=43), выделенных в гр. Б, агрегационная способность тромбоцитов была повышена. Отмеченное среди больных группы Б повышение могло быть обнаружено в ответ на разные дозы индукторов, но особенно важным представляется способность тромбоцитов спонтанно агрегировать *in vitro*, которая была отмечена у 43,3 % (n=26), т. к. этот феномен практически не находят у здоровых лиц, и появляется он только при патологии. У 51,7 % (n=31) повышенная агрегация обнаружена в ответ на низкие физиологичные дозы АДФ (0,1 мкмоль), в то время как в ответ на высокие дозы (5,0 мкмоль) АДФ она была обнаружена только у 26,6 % (n=16) (таблица 2, рисунок 1).

На 5 сут. приема дезагрегантный эффект Зилта был выражен умеренно. Только у 37,2 % (16 из 43 больных) из гр. Б с первоначально повышенной агрегацией была достигнута ее нормализация. У остальных, несмотря на снижение в отдельных случаях, она оставалась повышенной (рисунок 1). Наименьший эффект к 5 сут. наблюдался в отношении спонтанной агрегации (p=0,1). Полное ее подавление отмечено только у 19,3 % (n=6). Более выраженным, хотя также недостоверным, эффект был в отношении агрегации, индуцированной 1,0 мкмоль АДФ (p=0,06). В ответ на 5,0 мкмоль АДФ агрегационный ответ к 5 сут. достоверно снижался как в общей гр., так и среди больных с нормальными и повышенными показателями (p=0,001) хотя в основном изменения происходили в границах колебания показателей нормальных значений (таблица 2, рисунок 3). Это свидетельствует о том, что Зилт способен достигать мишени своего действия рецептора P2Y<sub>12</sub> на тромбоцитах, но к 5 сут. еще остаются отдельные кровяные пластинки с повышенной активностью, что можно обнаружить при регистрации спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации [5].

Такая картина объясняется как недостаточной скоростью насыщения метаболитом, который вырабатывается печенью в ответ на поступление клопидогрела, так и неполным его действием на мегакариоциты, созревание которых из клеток-предшественников длится 14 сут., и к 5 сут. еще не достигает полного изменения тромбоцитопоэза [6]. Тот факт, что при исследовании действия клопидогрела на здоровых он достигал своего максимального эффекта на их тромбоциты уже ко 2 сут. приема, может быть связан именно с тем, что у них, в отличие от больных ИБС, мегакарицитопоэз не нарушен и продукция тромбоцитов не связана с выработкой больших (ретикулярных) тромбоцитов [7]. Однако, в исследовании на больных после коронарной ангиопластики, прием 75 мг/сут. оригинального

клопидогрела также не обеспечивал полный эффект на 5 сут. лечения, несмотря на то, что он применялся после нагрузочной дозы 600 мг. Полное его действие проявлялось только на 12-14 сут. [7].

В настоящем исследовании в конце 2-месячного курса лечения полноценный дезагрегантный эффект, выражавшийся в нормализации показателей агрегации тромбоцитов, был достигнут у 77,5 % больных из группы Б с первично повышенными показателями. Спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация достоверно снизилась как в общей гр., так и в гр. больных с первоначально повышенными показателями (p=0,001) (таблица 2, рисунок 3). У большинства больных в ответ на 5,0 мкмоль АДФ агрегация тромбоцитов приобрела обратимый характер, что свойственно здоровым лицам. Такой тип агрегации может указывать на приверженность больного лечению и косвенно свидетельствовать о приеме препарата. Особого внимания заслуживает тот факт, что у больных с нормальными показателями агрегации тромбоцитов (гр. II) они сохранялись на всем протяжении приема Зилт (таблица 2, рисунок 2). Это свидетельствует об отсутствии чрезмерного подавления функциональной активности тромбоцитов и позволяет не опасаться возникновения кровоточивости. Кроме того, это делает маловероятным снижение способности тромбоцитов осуществлять другие свои функции (транспортную и пр.). У 20,7 % (n=12) не удалось достичь нормализации показателей агрегации, что может рассматриваться как свидетельство недостаточной эффективности клопидогрела или резистентности к нему. Согласно общепризнанным данным, полученным в разных исследованиях, выявление феномена резистентности к клопидогрелу колеблется от 5 % до 44 % случаев, что тесно связано с риском возникновения неблагоприятных событий у таких пациентов [9]. У больных после ангиопластики проявление этого феномена отмечено в среднем у 21 % [9].

Однако у большинства (n=7) из этих 12 больных спонтанная агрегация исчезла, а АДФ-индуцированная значительно снизилась. И хотя она не достигла пределов нормальных значений, это свидетельствует о способности препарата воздействовать на свою фармакологическую мишень. В подобных ситуациях повышение дозы препарата может быть эффективным и снижать риск тромбоцических событий [11].

В 8,6 % случаев (n=5) сохранялась высокая спонтанная агрегация, а АДФ-индуцированная либо оставалась на начальном уровне, либо снижалась незначительно. Этих больных можно отнести к истинно "резистентным", т. е. именно у них клопидогрел не способен достигать своей терапевтической цели (рисунок 3). С одной стороны, это может быть связано с генетическими, клиническими или клеточными факторами, а с другой с повышенной активацией тромбоцитов, не зависящей

от P2Y<sub>12</sub> рецепторов [12]. Высокая спонтанная агрегация требует внимания к случаям ее выявления, т. к. она связана с повышенным риском тромботических событий [13].

Согласно полученным данным, Зилт эффективно нормализует агрегационную способность тромбоцитов больных ИБС с сопутствующей язвенной болезнью. Лабораторная истинная резистентность к Зилту была выявлена только у 8,6 % больных. На терапии Зилтом в дозе 75 мг/сут. большие или малые кровотечения, аллергические реакции отсутствовали. Не отмечено носовых кровотечений из верхнего отдела ЖКТ. У одного из больных лечение было прервано из-за незначительного кишечного кровотечения из доброкачественного полипа толстой кишки, который был обнаружен при колоноскопии, что не связано с основным заболеванием.

Обследованные больные характеризовались в абсолютном большинстве многолетним анамнезом ССЗ, атеросклерозом различных сосудистых бассейнов. Подавляющее большинство (87 %) больных ранее перенесло различные виды коронарной реваскуляризации, многие имели АГ.

## **Обсуждение**

Обострение язвенной болезни у больного ИБС считается противопоказанием к проведению дезагрегантной терапии АСК. Однако значительное количество пациентов с данной патологией заставляет искать возможности новых подходов к лечению.

Тиенопиридинам (клопидогрел и др.) отдается предпочтение перед АСК из-за отсутствия раздражающего влияния на слизистую желудка, хотя эти лекарства также несут потенциальный риск кровотечения. В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) частота кровотечений на фоне приема клопидогрела была несколько ниже, чем на фоне АСК — 0,52 % vs 0,72 % ( $p < 0,05$ ) при среднем сроке наблюдения 1,9 года. Следует учитывать, что это небольшое различие было получено на значительной выборке больных. При обострении язвенной болезни риск кровотечения на клопидогреле не отличается от риска, связанного с приемом АСК [14].

Реакция на терапию клопидогрелом зависит не только от состояния рецепторов на тромбоцитах, но и от активности ферментов печени, осуществляющих превращение клопидогрела из пролекарства в его активный метаболит, который и осуществляет блокаду рецепторов на тромбоцитах. Гены, кодирующие процессы окисления, происходящие на цитохроме, обладают полиморфизмом. У носителей аллелей CYP2C19 и CYP3A4 эффект клопидогрела снижен [15-17]. Полиморфизм гена P450 2C19 был выявлен в белой, азиатской и афроамериканской популя-

ции у ~ 30-55 % обследованных (Desta Z, et al. 2002). Именно с этим может быть связана недостаточная эффективность клопидогрела или ее полное отсутствие.

Необходимо учитывать тот факт, что терапия больных ИБС представляется сложной клинико-фармакологической задачей из-за существования лекарственных взаимодействий между основными классами препаратов, используемых у данной категории больных. В реальной клинике эти проблемы могут проявляться снижением эффективности препаратов и ростом побочных эффектов.

Статины служат важным терапевтическим средством лечения атеросклероза. Прием больными ИБС симвастатина приводит к снижению числа неблагоприятных событий на 24 % [18]. В то же время, такие больные нуждаются в антиагрегантной терапии, одним из представителей которой служит клопидогрел. Одновременное назначение пациенту этих препаратов ставит вопрос об их взаимодействии, т. к. оба они метаболизируются с помощью одного и того же фермента цитохром-P450 3A4. Именно это вызывало опасения, что может возникнуть взаимное ингибирование метаболизма друг друга, что приведет к изменению свойств (биодоступности, длительности действия и т. д.). В 2006 г. появилось сообщение, что у больных, принимающих одновременно с клопидогрелом статины, наблюдается в 2 раза больше неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) по сравнению с пациентами, находившимися только на одном дезагреганте [19]. Однако, исследование с участием > 10 тыс. пациентов по одновременному применению клопидогрела со статинами, метаболизирующимися через цитохром-P450, не показало достоверных различий в количестве неблагоприятных ССС, связанных с взаимовлиянием препаратов [20]. Исходя из данных этой работы, липид-снижающая эффективность Вазилипа и антиагрегантная Зилта сохраняются на достаточном уровне; сочетание этих препаратов не приводит к нарушениям функции печени (отсутствие повышения уровня печеночных ферментов) и почек (нет изменения в уровне креатинкиназы), а также риску развития неблагоприятных ССС.

В настоящее время проявляется значительный интерес к вопросам применения антиагрегантов в лечении больных ИБС. Расширен диапазон используемых дозировок известных средств, нашла широкое применение комбинация дезагрегантов и непрямых антикоагулянтов, исследуются механизмы различного ответа на терапию антиагрегантами, выявляются новые данные о реальном лекарственном взаимодействии различных препаратов, входящих в комплекс назначений для лечения таких заболеваний, возрастает потребность в новых препаратах. Сравнительно недавно

на российском рынке появился генерический клопидогрел Зилт. Препарат имеет идентичные оригинальному клопидогрелу показания и рекомендован для профилактики атеротромботических событий у пациентов, перенесших ИМ, ишемический инсульт или имеющих диагностированные заболевания периферических артерий. Для предотвращения атеротромботических событий Зилт рекомендован в сочетании с АСК пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (НС или ИМ без формирования зубца Q), с подъемом сегмента ST (острый ИМ), а также после стентирования при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). В России эффективность и безопасность препарата Зилт изучена у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью [21], с ОКС [22-24] и у пациентов, перенесших операцию АКШ [25,26].

### Заключение

Таким образом, антиагрегантная терапия у больных ИБС представляется сложной клинико-фармакологической задачей из-за различной чув-

ствительности больных к лечению и сложности контроля терапии. Клопидогрел (Зилт) надежно обеспечивает ингибирование агрегации тромбоцитов у больных ИБС и позволяет добиться ее нормализации у большинства пациентов с исходно повышенными показателями. Он хорошо переносится, не вызывая проявлений гипокоагуляции.

Подтверждена высокая эффективность Вазилипа в лечении ГЛП и хороший профиль переносимости. При совместном применении липид-снижающая эффективность Вазилипа и дезагрегантная Зилта сохраняются на достаточном уровне; сочетание этих препаратов не приводит к развитию нарушений в печени и почках, а также повышению риска развития неблагоприятных ССС. Не обнаружено лекарственного взаимодействия Вазилипа и Зилта. Их одновременный прием больными с изначально нормальными показателями агрегации не нарушает агрегационную реакцию тромбоцитов, что позволяет рекомендовать их совместное применение у больных ИБС. Оценка агрегации тромбоцитов дает возможность мониторировать эффективность терапии дезагрегантами.

### Литература

1. Grines CL, Bonow RO, Casey DJ, 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. *JACC* 2007; 49(6): 734-9.
2. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *JACC* 2008; 52(18): 1502-17.
3. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, et al. On behalf of the Spanish-Italian collaborative group for the epidemiology of gastrointestinal bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235-42.
4. Vila P, Zafar M, Badimon J. Platelet reactivity and nonresponse to dual antiplatelet therapy: A review. *Platelets* 2009; 20(8): 531-8.
5. Matsuno H, Tokuda H, Ishisaki A, et al. P2Y12 Receptors play a significant role in the development of platelet microaggregation in patients with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 920-7.
6. Cazenave JP, Gachet C. Anti-platelet drugs: do they affect megakaryocytes? *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10(1): 163-80.
7. Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, et al. Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem* 2005; 51(6): 957-65.
8. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27(20): 2420-5.
9. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 426-35.
10. Snoep J, Hovens M, Eikenboom J, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-31.
11. Ferreira J, Angiolillo D. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost* 2009; 102(1): 7-14.
12. Serebruany V, Cherala G, Williams C, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of "resistance". *Am Heart J* 2009; 158(6): 925-32.
13. Breddin H, Lippold R, Bittner M, et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. *Atherosclerosis* 1999; 144: 211-9.
14. Lanas A, Garcia-Rodriguez L, Arroyo M. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal antiinflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-8.
15. Hulot J, Bura A, Villard E. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major clopidogrel resistance. *Blood* 2006; 108(11): 2244-7.
16. Kim K, Park P, Hong S, Park J. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism of clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 236-42.
17. Angiolillo D, Fernandes-Ortiz A, Bernardo E. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895-900.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
19. Brophy J, Babapulle M, Costa V, Rinfret S. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2006; 152: 263-9.



20. Blagojevic A, Delaney J, Levesque L, et al. Investigation of an interaction between statins and clopidogrel after percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(5): 362-9.
21. Ельчанинов А.П., Чайковский Ю.Н., Саморукова Е.М., Фофанова М.А. Влияние антиагрегантов на параметры гемостаза у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью. *Актуал вопр бол серд сосуд* 2007; 3: 44-8.
22. Сивков А.С., Пауков С.В., Балугян Р.Ш. и др. Оценка фармакодинамики и клинической эффективности клопидогрела и аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом и гиперлипидемией. *Кардиоваск тер профил* 2009; 8: 76-83.
23. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А.. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Актуал вопр бол серд сосуд* 2009; 8(4): 4-9.
24. Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваск тер профил* 2009; 8(1): 51-5.
25. Гринштейн Ю.И., Савченко, Е.А. Филоненко И.В. и др. Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7(6): 43-9.
26. Гринштейн Ю.И., Савченко, Е.А. Филоненко И.В., Савченко А.А. Зилт в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Основные результаты исследования ЗЕВС: эффективность препаратов, механизм резистентности к ацетилсалициловой кислоте, ближайшие и отдаленные клинические результаты. *Кардиоваск тер профил* 2009; 8: 36-43.

Поступила 29/04-2010