

# Атеротромбоз и антитромбоцитарная терапия: опыт клинического применения Лопигрола у пациентов с острым инфарктом миокарда и в ранний постинфарктный период

**И.Э. Малиновская**

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Обследованы 30 больных, которые были разделены на две группы: 1-ю группу составили 15 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с зубцом Q; 2-ю группу – 15 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктным кардиосклерозом. Все пациенты в течение 3 мес принимали 75 мг клопидогреля (Лопигрол) в дополнение к базисной терапии. За период наблюдения ни у одного пациента не возникло дестабилизации ИБС или другого тромботического осложнения (в том числе ретромбоза стента). Осложнения в виде гематом возникли у 2 пациентов – по одному в 1-й и во 2-й группах; еще у 1 пациента в 1-й группе возникло носовое кровотечение. Однако эти симптомы не требовали отмены препарата и прошли самостоятельно. У пациентов 2-й группы через 3 мес лечения отмечено снижение уровня тромбоцитов; динамики показателей красной крови не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности антитромбоцитарного препарата Лопигрола у пациентов с острым ИМ, а также у пациентов, перенесших ИМ ранее (в среднем за  $5,2 \pm 0,8$  года до проведенного исследования).

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, постинфарктный период, клиническая эффективность клопидогреля, Лопигрол.

Атеросклеротическое поражение сосудистого русла является органическим субстратом для клинических проявлений в зависимости от локализации и степени стенозирования. Основными сосудистыми бассейнами являются мозговые артерии с развитием нарушений мозгового кровообращения, периферические сосуды нижних конечностей с возникновением перемежающейся хромоты и коронарные артерии с развитием стенокардии. Все эти состояния свидетельствуют об относительной стабильности и характерны для хронического течения заболевания. Развитие острого нарушения мозгового кровообращения, острого тромбоза периферических сосудов и острого коронарного синдрома происходит на фоне изъязвления, трещины или эрозии атеросклеротической бляшки с нарушением ее покрышки, нарушения целостности сосудистого эндотелия и экспрессии большого разнообразия биологически активных веществ, большинство из которых обладает выраженным про- и тромботическим действием и приводит к тромбообразованию с последующей окклюзией сосуда и клиническими проявлениями инсульта, критической ишемии конечности, инфаркта миокарда (ИМ). На сегодня атеротромбоз является общепризнанным субстратом формирования острых клинических событий [1, 2].

В то же время ИМ не всегда развивается по классическому пути. Более того, исследованиями последних лет убедительно продемонстрированы возможные механизмы разви-

тия острого ИМ на фоне гемодинамически незначимых стенозов и даже при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных артерий, что дало возможность устанавливать диагноз ИМ (а не только некроза миокарда разной величины, как было ранее) в соответствии с определением ИМ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2011 г.). В последние годы наблюдаются увеличение количества больных с ИМ без атеросклеротического поражения. Такие типы ИМ предполагают доминирующее значение в их формировании активации процессов тромбообразования. Будучи активной поверхностью и выделяя большое количество биологически активных веществ, обладающих противоположными эффектами, эндотелий сосудов способствует сохранению гемостаза, уравнивая про- и антитромботические влияния. При определенных условиях ангиоспазм, оказывая механическое воздействие на внутреннюю поверхность стенки артерии, приводит к повреждению эндотелия даже при отсутствии атеросклеротических бляшек, вследствие чего происходит активация тромбоцитов с их адгезией, высвобождением активных субстратов, агрегацией с последующим тромбообразованием вплоть до полной окклюзии просвета коронарной артерии, следствием которой является развитие ИМ.

До недавнего времени тромбоциты считали неактивными клетками крови. Ежедневно вырабатывается приблизительно  $10^{11}$  тромбоцитов в физиологических условиях, а при необходимости их количество может увеличиться на порядок. К сегодняшнему дню известно, что они являются не просто свидетелями, но активными участниками каскада коагуляции, что происходит за счет экспрессии на поверхности тромбоцитов рецепторов к индукторам агрегации и высвобождением в дальнейшем из тромбоцитов тромботических факторов. Поэтому инактивировать тромбоциты можно, блокируя рецепторы на их поверхности на разных этапах тромбообразования. Исходя из этого, абсолютно обоснованным является подавление двух путей активации тромбоцитов, что приводит к более эффективному угнетению процессов тромбообразования и их профилактике. Преимущества угнетения АДФ-зависимого и арахидонат/тромбоксанзависимого путей агрегации тромбоцитов в предупреждении тромботических поражений установлены во многих рандомизированных клинических исследованиях и имеют убедительную доказательную базу [3, 4]. Хотя в последние годы при изучении новых антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов их не сравнивают с аспирином, который является базисом для любой другой терапии в профилактике тромботических осложнений у коронарных пациентов [5].

После метаболической активации путем окисления клопидогреля с участием различных изоферментов цитохрома

P450 его фармакологическое действие опосредуется пуриновыми рецепторами (P2Y<sub>1</sub>AS), которые локализируются на поверхности тромбоцитов. Эффективность клопидогреля определяется селективным ингибированием связывания АДФ с рецепторами на тромбоците и активацией гликопротеинового рецепторного комплекса IIb/IIIa под действием АДФ, следствием чего является ингибирование агрегации тромбоцитов. Кроме этого, клопидогрель также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ [6]. Вследствие необратимого ингибирования клопидогрелем тромбоциты остаются в неактивном состоянии и невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего срока их жизни (7–10 дней), что и определяет время, необходимое для отмены клопидогреля перед плановыми хирургическими вмешательствами (5–7 дней).

К сожалению, повышение антитромбоцитарной эффективности нередко происходит за счет увеличения риска кровотечений. В случаях, когда речь идет о заболеваниях пищеварительного тракта, своевременная диагностика обострившегося состояния предполагает адекватное лечение, в комплекс которого входят ингибиторы протонной помпы. Однако некоторые из них (в частности омепразол), обладая общими с клопидогрелем путями метаболизма, конкурируют за ферменты CYP и могут препятствовать активации клопидогреля.

Важным вопросом антитромбоцитарной терапии остается соотношение польза/риск. Эффективность тройной антитромбоцитарной терапии повышается ценой увеличения кровотечений, что ограничивает ее широкое назначение даже пациентам с фибрилляцией предсердий.

На современном этапе лечения, несмотря на существующие рекомендации и разработанные на разных уровнях стандарты терапии, мы возвращаемся к «давно забытому старому» в отношении индивидуализации подбора доз. Что касается клопидогреля, определение функциональной активности тромбоцитов, количества агрегатов и активности агрегации могло бы в значительной мере индивидуализировать терапевтические подходы, возможно, даже решив вопрос резистентности к клопидогрелю, которая варьирует от 5–8% до 35% по данным различных авторов [7, 8]. В то же время в соответствии с существующими Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012 г.) и Ассоциации кардиологов Украины (2013 г.) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом и элевацией сегмента ST терапия блокаторами АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов не предусматривает биохимического контроля эффективности лечения и коррекции доз.

Современное лечение больных с острым коронарным синдромом базируется на принципах доказательной медицины, которые к сегодняшнему дню приобрели характер постулата и являются стандартом лечения такой категории пациентов в Украине, что отражает общие подходы базисной терапии больных с ИБС во всем мире. Детальное изучение механизмов тромбообразования с оценкой про- и антикоагулянтных факторов на молекулярном уровне у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудистого русла создало предпосылки для обоснования более агрессивной антитромбоцитарной терапии, включающей как аспирин, так и клопидогрель, у больных с острым ИМ и в течение 1 года после его развития [2, 9, 10]. Такой подход наряду с увеличением клинической эффективности у части больных сопровождается развитием больших кровотечений, что, отчасти, и является причиной неблагоприятного исхода у такой категории пациентов. С этих позиций назначение ингибитора АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов препарата Лопигрол с доказанной биоэквивалентностью пациентам с

острым ИМ, в том числе перенесшим стентирование, является патогенетически обоснованным, а длительность его применения определяется современными рекомендациями по лечению больных с NSTEMI и STEMI. Важным остается изучение клинической эффективности указанного препарата, а также оценка его безопасности. С этой целью в отделе инфаркта миокарда и восстановительного лечения ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины были обследованы 30 больных: 1-ю группу составили 15 пациентов с острым ИМ и зубцом Q, 2-ю группу – также 15 пациентов с хронической ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, у которых ИМ развился в среднем за  $5,2 \pm 0,8$  года до настоящего исследования. Диагноз ИМ был установлен года согласно критериям Европейского общества кардиологов (2011 г.).

Все пациенты получали современное медикаментозное лечение, которое кроме ингибитора АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов Лопигрола включало статины, ацетилсалициловую кислоту, блокаторы АДФ-рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, что соответствовало Рекомендациям по ведению пациентов с острым коронарным синдромом и подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (2012 г.) и Ассоциации кардиологов Украины (2013 г.). Все пациенты с острым ИМ с первых суток принимали клопидогрель с переводом на 75 мг Лопигрола на 5–7-е сутки ИМ; пациенты с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом получали 75 мг Лопигрола с первого дня. Другие препараты назначали при наличии показаний. Оценка клинического течения проводили через 3 мес. лечения.

Пациенты обеих групп, в основном мужчины (86,7%), были одного возраста ( $69,6 \pm 5,8$  года и  $68,5 \pm 5,7$  года соответственно в 1-й и 2-й группах), у большинства из них развился Q-ИМ (у 66,7% в 1-й и 86,7% во 2-й группах), передняя локализация ИМ зарегистрирована также у 66,7%. ГБ и ИБС до развития ИМ была у 14 (86,7%) пациентов с одинаковой частотой в обеих группах. За период после ИМ до момента включения в исследование 6 (40%) пациентам 2-й группы проведено стентирование, в дальнейшем еще у 8 (53,3%) выполнено АКШ, причем у 5 из них – после стентирования. В течение периода наблюдения ни у одного пациента не возникло дестабилизации ИБС или другого тромботического осложнения; у 1 пациента 1-й группы возникли гематомы, еще у 1 пациента – носовое кровотечение, у 1 пациента 2-й группы также возникли гематомы, что не требовало отмены Лопигрола или необходимости других вмешательств. Что касается количества тромбоцитов, то в 1-й группе динамики не отмечено ( $229 \times 10^9$ ), что, по-видимому, можно объяснить активной антикоагулянтной в дополнение к антитромбоцитарной терапией в острый период ИМ, в то время как во 2-й группе ко второму обследованию выявлено снижение количества тромбоцитов с  $287 \times 10^9$  до  $261 \times 10^9$  при отсутствии динамики показателей красной крови. Полученные результаты подтвердили клиническую эффективность Лопигрола в острый период ИМ, а также у больных с хронической ИБС, перенесших ранее ИМ, которая проявлялась отсутствием эпизодов дестабилизации; с другой стороны, самым серьезным побочным эффектом оказалось носовое кровотечение у 1 пациента, которое прекратилось самостоятельно.

В последние годы на фармацевтическом рынке Украины существует большой выбор препаратов, которые доказали свою эффективность в многочисленных клинических исследованиях. И в такой ситуации даже врач нередко испытывает сомнения и решает дилемму: какому из них отдать предпочтение. Часто можно услышать мнение, что копия не бывает лучше оригинала. Хотя, вспоминая фразу киноленты «Ва-банк-3» и периодически появляющиеся

сенсационные сообщения из мира искусства, аукционов, приходится признать, что аналоги часто не уступают оригиналу. Подтверждением ценности копий могут быть повсеместные копии скульптур в исторических местах, в то время как их оригиналы хранятся в музеях... Нужно ли отказывать пациенту в генерическом финансово доступном препарате с доказанной эффективностью и биоэквивалентностью в погоне за новым и эффективным, но, несомненно, более дорогостоящим фармацевтическим препаратом, что является для многих пациентов весомым аргументом для

снижения их приверженности к лечению?! Лучшим ответом может служить цитата из статьи известного российского кардиолога Н.А. Грацианского, занимающегося проблемой атеротромбоза, его клиническими проявлениями и терапевтическими аспектами: «Клопидогрел еще долго будет оставаться одним из наиболее распространенных антиагрегантов как в связи с поддерживающей его убедительной доказательной базой, опытом и привычкой применения, так и из-за, безусловно, большой экономической привлекательности его генериков».

**Атеротромбоз та антитромбоцитарна терапія: досвід клінічного застосування Лопігрола у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та у ранній постінфарктний період**  
**I.E. Малиновська**

Обстежені 30 хворих, які були розділені на 2 групи: 1-у групу склали 15 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ) і зубцем Q; 2-у групу – 15 пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом. Усі пацієнти протягом 3 міс вживали 75 мг клопидогрелю (Лопігрол) у додаток до базисної терапії. За період спостереження у жодного пацієнта не виникло дестабілізації ІХС чи іншого тромботичного ускладнення. Гематоми виникли у 2 пацієнтів – по одному в 1-й та 2-й групі; ще у 1 пацієнта в 1-й групі виникла носова кровотеча. Але ці симптоми не потребували відміни препарату і проходили самостійно. У пацієнтів 2-ї групи через 3 міс лікування спостерігали зниження рівня тромбоцитів при відсутності динаміки показників червоної крові. Отримані результати свідчать про клінічну ефективність та безпеку антитромбоцитарного препарату Лопігрол у пацієнтів з гострим ІМ, а також у пацієнтів, які перенесли ІМ раніше (у середньому за 5,2±0,8 року до проведеного дослідження).  
**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, постінфарктний період, клінічна ефективність клопидогреля, Лопігрол.

**Atherothrombosis and antithrombotic therapy: the experience of clinical using of Lopigrol in patients with acute myocardial infarction and in early postinfarction period**  
**I.E. Malynovska**

The study included 15 patients with acute myocardial infarction and 15 – in postinfarction period who received 75 mg clopidogrel (Lopigrol) during 3 months in addition to standart basis therapy. The destabilization of clinical state did not appear in any patient. Complications as haemorrhage were developed in 1 patient in the 1st and in 1 patient in the 2nd group. Else in 1 patients in the 2nd group the nose bleeding was appeared. But these complications were stopped singly; and the discontinuation of therapy did not need. It was established the clinical efficacy and safety of Lopigrol in patients with acute myocardial infarction and postinfarction cardiosclerosis (with myocardial infarction in average in 5,2±0,8 years before present investigation).

**Key words:** acute myocardial infarction, postinfarction period, clinical efficacy of clopidogrel, Lopigrol.

**Сведения об авторе**

**Малиновская Ирина Эдмундовна** – ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 249-88-08

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (1): 15–28.
2. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // *Атеротромбоз*. – 2010. – № 1 (4). – С. 2–54.
3. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164 (19): 2106–10.
4. CURE, Trial, Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
5. COMMIT, Collaborative, Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
6. Лишневецкая В.Ю. Антитромбоцитарная терапия – современные аспекты // *Новости медицины и фармации*. – 2009. – № 274
7. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – 50 (19). – P. 1822–1834.
8. Michelson AD, Frelinger AL, 3rd, Furman MI. Current options in platelet function testing // *Am J Cardiol*. – 2006. – 98 (10A). – P. 4N–10N.
9. Староверов И.И. Антитромбоцитарные препараты в лечении больных острым коронарным синдромом // *Consilium medicum*. – 2000. – Т. 2, N 11.
10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294 (10): 1224–32.

Статья поступила в редакцию 17.06.2014