

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ПРОБЛЕМА ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.П. Кутишенко¹, М.Л. Гинзбург³, А.М. Малышева¹, Ю.Н. Полянская¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России;

²Кафедра доказательной медицины 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова; ³Люберецкая районная больница № 2, Московская область

Контакты: Сергей Юрьевич Марцевич smartsevich@gnicpm.ru

Приведены краткие данные доказательной медицины о способности антиагрегантов, в том числе назначаемых совместно (двойная антиагрегантная терапия), улучшить прогноз жизни больных с высоким риском развития тромботических осложнений, в первую очередь пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Рассмотрены проблемы выбора препарата и преодоления резистентности к нему. Представлены современные рекомендации по обеспечению безопасности терапии антиагрегантами.

Ключевые слова: антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, инфаркт миокарда, резистентность, ингибиторы протонной помпы

ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF THROMBOTIC EVENTS: THE PROBLEM OF EFFICIENCY, SAFETY AND COMPLIANCE

S.Yu. Martsevich^{1,2}, N.P. Kutishenko¹, M.L. Ginzburg³, A.M. Malysheva¹, Yu.N. Polyanskaya¹

¹State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ³Lyubertsy District Hospital № 2, Moscow Region

Evidence based medicine data on ability of antiplatelet, including dual antiplatelet, therapy to improve the life expectancy of patients with high risk of thrombotic complications, especially patients with acute myocardial infarction is presented in brief. The problem of choosing a drug and resistance was overcoming. Modern clinical guidelines on safe antiplatelet therapy are presented.

Key words: antiplatelet agents, aspirin, clopidogrel, myocardial infarction, drug resistance, proton pump inhibitors

Введение

Терапия антиагрегантами, т.е. препаратами, реально уменьшающими агрегацию тромбоцитов, является важнейшей частью лечения всех больных с высоким риском развития тромботических осложнений, в первую очередь пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и инвазивные вмешательства на коронарных артериях (КА). Внедрение такой терапии в реальную практику позволило существенно снизить вероятность развития осложнений и за счет этого продлить жизнь больных. Однако широкое использование этих препаратов сопряжено с рядом проблем, связанных главным образом с их безопасностью.

Цель исследования — оценить соотношение пользы и риска от применения данной группы препаратов с позиций доказательной медицины и современных клинических рекомендаций (КР) и дать советы прак-

тическому врачу по наиболее эффективному и безопасному использованию этой группы лекарств.

Основные доказательства эффективности терапии антиагрегантами

Первым препаратом, который начали реально применять в качестве антиагреганта, стала ацетилсалициловая кислота (АСК), или аспирин. В ставшем классическом исследовании ISIS-2 показано, что назначение АСК в остром периоде ИМ способствует достоверному снижению уровня смертности больных [1]. В 2002 г. был опубликован крупный метаанализ исследований, выполненных с использованием антиагрегантов (в первую очередь АСК), продемонстрировавший отчетливую способность этих препаратов снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при применении их в качестве вторич-

ной профилактики у пациентов с верифицированными заболеваниями сердца [2], результаты которого легли в основу существовавших в то время КР.

Со второй половины 80-х годов стали появляться более современные антиагреганты, прежде всего ингибиторы аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов — тиенопиридины. Последняя группа представлена несколькими препаратами: тиклопидин, клопидогрель, прасугрель. Эффективность этих препаратов изучена во многих крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК (двойная антиагрегантная терапия). В ряде исследований (STAI, STARS) продемонстрирована способность тиклопидина снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений после острого коронарного синдрома (ОКС) и стентирования КА. Однако относительно часто возникавшие при назначении тиклопидина побочные действия (в основном со стороны крови) ограничивали применение этого препарата, появление же клопидогреля — препарата существенно более безопасного и быстро доказавшего свою эффективность в отношении улучшения прогноза жизни больных — сделало его на долгое время стандартом антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском тромбообразования.

Эффективность клопидогреля доказана в нескольких крупнейших РКИ, на результатах которых основаны принципы использования его в клинической практике. В исследование CURE включено 12 562 больных с ИМ без подъема сегмента ST или ОКС [3]. Клопидогрель назначали в течение 9–12 мес в добавление к АСК (75–325 мг), эффективность его применения сравнивали с эффективностью монотерапии АСК. Добавление клопидогреля способствовало статистически достоверному снижению частоты достижения первичной конечной точки — смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и инсульта (9,3 % в основной группе и 11,4 % — в контрольной, $p < 0,001$). В то же время применение клопидогреля сопровождалось существенным увеличением риска возникновения серьезных кровотечений (3,7 % в основной группе и 2,7 % — в контрольной, $p = 0,001$), однако различия в частоте развития угрожающих жизни кровотечений были статистически недостоверны (2,1 и 1,8 % соответственно).

В исследовании COMMIT более чем у 45 000 пациентов с острым ИМ (>80 % больных имели ИМ с подъемом сегмента ST) сравнивали эффективность монотерапии АСК и двойной антиагрегантной терапии АСК и клопидогрелем [4]. При назначении двойной антиагрегантной терапии риск возникновения смерти, повторного ИМ и инсульта был на 9 % ниже, чем при использовании только АСК ($p = 0,002$). Добавление клопидогреля не приводило к достоверному увеличению риска развития кровотечения, в том

числе у больных старше 70 лет и у пациентов, получавших фибринолитики. Длительность наблюдения за больными в исследовании COMMIT не превышала 4 нед (в среднем 15 дней), поэтому прямых выводов о целесообразности назначения более длительной двойной антиагрегантной терапии на основании полученных результатов сделать нельзя.

Эффективность прасугреля, одного из последних представителей тиенопиридинов, была изучена в исследовании TRITON-TIMI 38, в которое вошли 3534 больных с ИМ с подъемом сегмента ST, получавших либо прасугрель (60 мг в день), либо клопидогрель (75 мг в день) [5]. Длительность наблюдения составила 15 мес, промежуточный анализ выполняли через 30 дней. Первичными конечными точками были смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт.

Уже через 30 дней выявлены достоверные различия в частоте достижения первичной конечной точки (6,5 % в основной группе и 9,5 % — в контрольной, $p = 0,0017$). Различия между препаратами сохранялись и через 15 мес (10,0 и 12,4 % соответственно, $p = 0,0221$). В целом отличий в частоте развития серьезных кровотечений не зарегистрировано (2,1 % на фоне терапии клопидогрелем и 2,4 % — прасугрелем). Тем не менее было отмечено, что после проведения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) серьезные кровотечения чаще возникали при использовании прасугреля, чем при применении клопидогреля ($p = 0,0033$). Кроме того, проведенный в подгруппах анализ продемонстрировал, что использование прасугреля (по сравнению с клопидогрелем) приводит к увеличению риска развития кровотечений у больных, перенесших инсульт, пациентов, имеющих массу тела < 60 кг, а также у больных старше 60 лет. На основании этого в дальнейшем были введены ограничения на назначение прасугреля пациентам данных категорий.

Наконец, в крупном исследовании PLATO в сравнении с клопидогрелем был изучен тикагрелор — препарат, обратимо ингибирующий $P2Y_{12}$ -рецепторы [6]. В исследовании приняли участие 18 624 пациентов с острым ИМ, которым впоследствии выполняли АКШ ($n = 13 408$) или другие инвазивные вмешательства. Тикагрелор назначали по 90 мг 2 раза в день, клопидогрель — по 75 мг 1 раз в день. Все больные получали АСК. Первичная конечная точка была традиционной для такого рода исследований — сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт. Тикагрелор достоверно лучше способствовал уменьшению вероятности достижения первичной конечной точки, чем клопидогрель (частота ее достижения — 8,95 и 10,65 % в год соответственно). При использовании тикагрелора увеличения частоты возникновения кровотечений, в том числе фатальных, а также частоты осуществления переливаний крови не зафиксировано.

Необходимо отметить, что в отличие от прасугреля (в исследовании TRITON TIMI 38) применение тикагрелора не сопровождалось повышением (по сравнению с клопидогрелем) частоты развития кровотечений, связанных с АКШ.

Исследование PLATO оказалось единственным из крупных РКИ с антиагрегантами, в котором удалось зафиксировать достоверные преимущества изучаемого препарата относительно влияния на частоту общей смертности больных (хотя это и не было первичной конечной точкой): данный показатель в группе клопидогреля составил 5,9%, а в группе тикагрелора — 4,5% ($p < 0,001$). По-видимому, это было следствием высокой эффективности препарата в сочетании с приемлемой его безопасностью. Данный факт, по мнению ряда исследователей, выделяет тикагрелор среди других препаратов из группы антиагрегантов и дает право рассматривать его как новый стандарт терапии больных с острой коронарной патологией [7].

Современные КР

Основанные на данных многочисленных РКИ, современные КР однозначно настаивают на том, что все больные, перенесшие ОКС (нестабильную стенокардию или ИМ без подъема сегмента ST), должны обязательно получать двойную антиагрегантную терапию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), одним из компонентов которой является АСК, а другим — один из тииенопиридинов. Этот же принцип КР распространяется и на пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, хотя класс рекомендаций и уровень доказательности в этом случае несколько ниже (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). АСК назначают в дозе 75–100 мг в день, клопидогрель — 75 мг в день (после приема нагрузочной дозы в 300 мг) [8, 9]. В дальнейшем, после регистрации в России, с учетом соответствующих показаний вместо клопидогреля можно будет использовать прасугрель — в дозе 10 мг (после применения нагрузочной дозы 60 мг) и тикагрелор.

Безопасность терапии антиагрегантами

Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии антиагрегантами (особенно при проведении двойной антиагрегантной терапии) достигается посредством существенного повышения риска возникновения побочных явлений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вероятность развития этих побочных явлений (образование язв и возникновение кровотечений) существенно возрастает при одновременном назначении ряда других лекарств, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, антикоагулянтов.

Наряду с другими НПВП, АСК может повреждать слизистую оболочку желудка как за счет прямого

действия, так и (в большей степени) за счет системного эффекта. Применение клопидогреля и других антиагрегантов из группы тииенопиридинов оказывает менее выраженное, чем при использовании АСК, повреждающее действие на слизистую оболочку желудка, однако сопровождается существенным замедлением заживления язв, вызванных другими лекарственными препаратами и *H. pylori*, в результате чего нередко возникают язвенные кровотечения.

По данным РКИ, проведение двойной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрель) приводит к увеличению риска возникновения кровотечений из ЖКТ в 2–3 раза по сравнению с таковым при монотерапии АСК. Абсолютный риск развития кровотечения из ЖКТ на фоне двойной антиагрегантной терапии оценивают в интервале 0,6–2,0% [10, 11]. Данные о влиянии кровотечений, вызванных применением антиагрегантов (в том числе проведением двойной антиагрегантной терапией), на показатели смертности немногочисленны. По результатам нескольких РКИ, использовавших разные протоколы и отличавшихся по длительности лечения антиагрегантами, риск возникновения смерти от кровотечения колебался от 0 до 0,3% [10]. При осуществлении дополнительного анализа исследования VALIANT риск возникновения смерти от кровотечения был оценен как 2,5%, при этом само кровотечение рассматривали как достоверный предиктор смерти [12]. Все это свидетельствует о том, что цель лечения таких пациентов заключается в предупреждении развития у них кровотечения (так же как и в предупреждении тромбоза), следовательно, необходимым компонентом их обследования должна быть оценка риска возникновения кровотечений.

Факторы риска развития кровотечений из ЖКТ на фоне терапии антиагрегантами

Риск возникновения побочных действий АСК со стороны ЖКТ находится в прямой зависимости от дозы препарата, поэтому ее следует назначать в минимальных концентрациях, обладающих доказанным влиянием на агрегацию тромбоцитов. Применение кишечнорастворимых или буферных лекарственных форм АСК не имеет доказательств менее выраженного их влияния на вероятность развития кровотечений из ЖКТ [13], хотя именно такие лекарственные формы были использованы в ряде РКИ.

Кровотечения, как правило, возникают у больных, в анамнезе у которых уже зарегистрировано наличие язвенных кровотечений или других осложнений язвы желудка. Кроме того, факторами риска развития кровотечения являются пожилой возраст, применение антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП, а также инфицирование *H. pylori*.

Современные КР считают обязательной задачей практического врача оценку соотношения пользы и риска от назначения терапии антиагрегантами [13].

Всем больным с наличием язвы и особенно язвенных кровотечений в анамнезе необходимо проводить тест на наличие *H. pylori*. В случаях, когда тест дает положительный результат, необходимо назначение терапии, направленной на эрадикацию. Считается, что после эрадикации *H. pylori* частота возникновения кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у пациентов с язвенным анамнезом не отличается от таковой у больных без язвенного анамнеза.

Для эрадикации *H. pylori* рекомендуют проведение терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) с кларитромицином (500 мг) в сочетании либо с амоксициллином (1 г), либо с метронидазолом (500 мг). Прием всех указанных препаратов назначают 2 раза в день в течение 10–14 дней, при эрадикация при этом наблюдается в 90 % случаев. У пациентов, имеющих аллергию на пенициллин, отдают предпочтение метронидазолу [10, 13].

Методы фармакологической коррекции риска развития кровотечений

Существуют различные подходы к осуществлению фармакологической коррекции повышенного риска развития кровотечений при терапии антиагрегантами. В связи с тем что одним из главных механизмов ulcerогенного действия данных препаратов является истощение простагландинов, было предложено использовать заместительную терапию с помощью синтетических простагландинов. Так, показано, что применение мизопростала способствует снижению риска токсичности НПВП. Крупных исследований, в которых была бы доказана возможность использования мизопростала для уменьшения ulcerогенного действия АСК, не существует, однако по результатам небольших исследований, выполненных на здоровых добровольцах, продемонстрировано, что назначение мизопростала в дозе 100 мкг в день сопровождается существенным замедлением развития эрозий при применении АСК в дозе 300 мг в день. Более широкое изучение и применение мизопростала ограничено его собственными побочными действиями, в первую очередь диареей, при которой часто требуется отмена терапии [13].

Сукральфат обладает свойством защищать язву и способствовать ее заживлению, а также уменьшать активность пепсина. Продemonстрирована эффективность использования этого препарата в лечении язв двенадцатиперстной кишки, вызванных применением НПВП, однако в терапии язв желудка он оказался неэффективным. В связи с существованием более эффективных методов защиты ЖКТ от действия антиагрегантов использование сукральфата в настоящее время с этой целью не рекомендуется [13].

Степень антацидного действия обычных доз антагонистов H_2 -рецепторов обычно недостаточна для предотвращения язв желудка, вызванных приме-

нием антиагрегантов. Опыт совместного применения АСК и одного из антагонистов H_2 -рецепторов, ранитидина, невелик. В одном небольшом исследовании продемонстрировано, что прием ранитидина в дозе 150 мг в день способствовал существенному повышению уровня внутрижелудочной pH и снижению вероятности развития внутрижелудочных кровотечений у больных, получавших АСК в дозе 300 мг в день [14].

Значительно более эффективны в предотвращении язв, вызванных приемом антиагрегантов, препараты из группы ИПП. В эндоскопических исследованиях было показано, что лансопразол и омепразол существенно снижают риск возникновения гастродуоденальных повреждений у больных, принимающих АСК в дозе 300 мг/сут. Эти данные были подтверждены эпидемиологическими исследованиями, продемонстрировавшими, что у пациентов, получающих ИПП, вероятность развития кровотечений из верхней части ЖКТ на фоне терапии АСК была значительно меньше, чем у больных, не получавших ИПП [13].

Согласно современным КР всем пациентам с язвенным анамнезом, а также больным, имеющим >1 фактора риска возникновения кровотечения (к таким факторам относят возраст старше 60 лет, одновременный прием кортикостероидов, клинические признаки диспепсии) показано одновременное назначение с антиагрегантами именно ИПП [10, 13].

Резистентность к антиагрегантам

После того как АСК стали широко применять для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, появились предположения, что имеется значительная индивидуальная вариабельность в выраженности ее эффекта. Тот факт, что у многих больных, получавших АСК, все равно развивались сердечно-сосудистые осложнения, связанные с тромбозом, дал повод выделять категорию пациентов, нечувствительных или резистентных к АСК. Универсального определения резистентности к АСК не существует, в первую очередь из-за отсутствия единого метода оценки действия антиагрегантов. В последнее время были предложены лабораторные критерии резистентности к АСК, основанные на оценке агрегации тромбоцитов. Разработана специальная стандартизованная методика VerifyNow-Aspirin, позволяющая быстро выявить резистентность к АСК.

Частота встречаемости резистентности к АСК значительно варьирует и составляет по данным разных исследований от 2 до 28 % [15]. Причины развития резистентности к АСК многообразны, среди них чаще всего отмечают генетические особенности (полиморфизм гена), прием препаратов, конкурирующих с АСК за связь с COX-1-рецепторами (в основном НПВП), снижение абсорбции АСК в желудке вследствие приема ряда препаратов (в частности, ИПП) или возрастных особенностей, ускоренный

цикл превращения тромбоцитов (например, в ответ на стрессовые ситуации) и др. [16]. Более простые причины развития резистентности к АСК — назначение ее в неадекватных дозах, а также низкая приверженность терапии со стороны больного. Существует мнение (правда, не имеющее строгого подтверждения), что повышение риска резистентности к препарату может быть вызвано приемом кишечнорастворимых форм АСК. В ряде анализов была предпринята попытка продемонстрировать, что резистентность к АСК ассоциируется с худшим прогнозом заболевания, однако строгих доказательств этому в виде проспективных рандомизированных исследований нет.

В многочисленных работах обсуждаются способы устранения резистентности к АСК. Большинство из них являются декларативными и не опираются на строгие доказательства. Так, отмечено, что коррекция основных факторов риска (курение, артериальная гипертония, нарушения липидного обмена), а также адекватное лечение сопутствующих заболеваний могут улучшить чувствительность к терапии АСК. Предлагается также увеличивать дозу АСК, однако этот подход опять же не имеет строгих доказательств эффективности, кроме того, он не может считаться безопасным, в первую очередь при использовании у больных с сердечной недостаточностью, диабетом, ревматическими заболеваниями [16].

Намного более оправданным и перспективным (а теперь и доказанным) является другой подход — комбинированное назначение АСК и других препаратов — антиагрегантов другого, по сравнению с АСК, механизма действия или/и антикоагулянтов. В большинстве исследований с тенолопиридинами, в которых было доказано положительное их влияние на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, эти препараты добавляли именно к АСК, т.е. использовали двойную антиагрегантную терапию (в частности, АСК в комбинации с клопидогрелем) [3–7], ставшую после проведения этих исследований стандартом терапии пациентов с высоким риском возникновения тромбозов.

Однако и проведение двойной антиагрегантной терапии, как оказалось, далеко не всегда способствует решению всех проблем профилактики тромбозов. У определенной части больных тромботические осложнения возникают, несмотря на получение ими совместной терапии АСК и клопидогрелем. Это является следствием того, что эффект клопидогреля (так же как и аспирина) подвержен значительной индивидуальной вариабельности. Причина сниженной эффективности этого препарата заключается в недостаточном ингибировании $P2Y_{12}$ - рецепторов тромбоцитов. Это может быть обусловлено влиянием ряда факторов, одним из которых является так называемый полиморфизм гена, который кодирует синтез фермента, превращающего клопидогрель (CYP2C19)

в его активный метаболит. Такой плохо функционирующий ген стали называть CYP2C19*2. У людей с генетическим полиморфизмом клопидогрель значительно хуже превращается в печени, по одной из теорий именно у таких людей в первую очередь возникают тромботические осложнения.

Этот факт не имеет пока строгих подтверждений, однако, по данным нескольких когортных исследований, генетический вариант CYP2C19*2 был основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у больных, получавших клопидогрель [17]. То же самое было доказано и в субисследовании TRITON-TIMI 38, в котором отмечено увеличение риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с CYP2C19*2-полиморфизмом, получавших клопидогрель (на 53 % по сравнению с больными без полиморфизма) [18]. Все эти результаты вызвали обширные дискуссии среди ученых и побудили к действиям, направленным на решение проблемы.

В конце июля 2010 г. Американской ассоциацией кардиологов был распространен документ, комментирующий решение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) о внесении изменений в инструкцию по применению клопидогреля, предупреждающих о возможности неэффективного лечения препаратом [19]. В этом документе представлены многочисленные свидетельства неэффективности терапии клопидогрелем, проанализированы возможные причины этого явления и рассмотрены различные пути преодоления неэффективности двойной антиагрегантной терапии.

Одним из возможных путей решения данного вопроса является осуществление генотипирования у всех больных, которым назначается клопидогрель, с целью выявления пациентов, плохо реагирующих на прием этого препарата. Однако предсказательная точность такого теста в настоящее время не определена. Кроме того, генотипирование не решит проблему еще и потому, что генетический полиморфизм определяет далеко не все случаи нечувствительности к клопидогрелю: по мнению некоторых авторов, этим объясняется не более 12–20 % наблюдений, другие же считают, что оно вообще не имеет клинической значимости [20].

Еще один путь преодоления резистентности к клопидогрелю заключается в использовании его увеличенных доз (как нагрузочных, так и ежедневных). В исследовании CURRENT-OASIS 7, включавшем 25 086 больных с ОКС, которым планировалось выполнение ангиопластики со стентированием, сравнивали эффективность и безопасность использования обычной (300 мг в 1-й день, затем 75 мг в день) и повышенной (600 мг в 1-й день, 150 мг — со 2-го по 7-й день, затем 75 мг в день) доз клопидогреля [21]. Также было проведено сравнение эффективно-

сти и безопасности применения АСК в небольшой (75–100 мг) и повышенной (300–325 мг) дозах. Длительность наблюдения составила 30 дней, первичной конечной точкой были сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт. Повышение дозы клопидогреля сопровождалось снижением риска развития первичной конечной точки (коэффициент риска 0,86), однако эффект находился на грани статистической достоверности ($p=0,039$). Доза аспирина не оказывала влияния на вероятность развития первичной конечной точки. Риск возникновения серьезных кровотечений был существенно выше при применении высокой дозы клопидогреля (коэффициент риска 1,41), причем достоверность этого была весьма высока ($p=0,009$). Таким образом, очевидно, что увеличение дозы клопидогреля способно дать определенный эффект в отношении предупреждения резистентности к препарату, однако эффект этот довольно скромный и, кроме того, сопряжен с увеличением риска развития кровотечений.

Определенную роль в отношении предупреждения резистентности к антиагрегантной терапии может сыграть замена клопидогреля на более современные антиагреганты. Дополнительный анализ результатов исследования TRITON-TIMI 38 показал, что действие прасутреля на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в значительно меньшей степени зависит от полиморфизма гена CYP2C19, чем действие клопидогреля [22]. Наконец, дополнительный анализ исследования PLATO продемонстрировал, что действие тикагрелора (в отличие от клопидогреля) вообще не зависит от генетического полиморфизма [23].

Таким образом, вопрос о роли генетического полиморфизма в развитии резистентности к клопидогрелю (и другим антиагрегантам) остается открытым. Еще менее ясна клиническая значимость этой проблемы. На сегодняшний день вряд ли есть основания широко использовать генотипирование для предсказания клинического эффекта. Очевидно также, что даже если генетическая резистентность к клопидогрелю и существует, не она определяет большинство случаев неэффективности этого препарата — хотя бы потому, что тикагрелор, эффект которого по определению не зависит от генетического полиморфизма (он не является пролекарством в отличие от клопидогреля и прасутреля), предупреждает далеко не все случаи тромбоза (несмотря на то что препарат более эффективен в этом отношении, чем клопидогрель).

В настоящее время главным является соблюдение современных КР, четко определяющих категорию больных, нуждающихся в терапии антиагрегантами вообще и в двойной антиагрегантной терапии — в частности. Какой из ныне существующих препаратов (клопидогрель или более новые прасутрель и тикагрелор), уже появившихся или появляющихся на рынке, займет место основного компонента двойной антиагрегантной терапии, покажут данные реальной клинической практики.

Нежелательное взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Выше уже было отмечено, что антагонисты H_2 -рецепторов и особенно ИПП способны уменьшить вероятность возникновения кровотечений из ЖКТ у больных, имеющих высокий риск их развития (в первую очередь это пациенты с язвенным анамнезом). Существует, однако, вероятность того, что ИПП (и прежде всего омепразол) могут вступать в фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие с клопидогрелем и ослаблять его антиагрегантные свойства. Такие данные были получены в исследованиях *in vitro*, а также в нескольких небольших (в том числе наблюдательных) исследованиях, однако неожиданно быстро они нашли отражение и в некоторых регуляторных документах, в частности в инструкциях по применению клопидогреля, предупреждавших о нежелательности использования его в сочетании с ИПП, особенно с омепразолом [13].

Данные крупных РКИ, однако, не подтвердили этого факта или, во всяком случае, поставили под сомнение его клиническую значимость. В исследовании COGENT, проведенном с применением двойного слепого контролируемого метода плацебо, в котором принял участие 3761 больной (пациенты с ОКС или перенесшие стентирование КА), сравнивали эффективность и безопасность терапии клопидогрелем в сочетании с омепразолом и без него. Все больные получали также АСК. Между 2 группами не было выявлено различий в частоте достижения комбинированной первичной конечной точки (ИМ, инсульт, инвазивные кардиологические вмешательства, смерть от сердечно-сосудистых причин), частота же кровотечений из ЖКТ была несколько ниже у пациентов, получавших комбинацию клопидогреля с омепразолом. Однако необходимо отметить, что исследование COGENT было прервано досрочно и общее число зарегистрированных в ходе его проведения сердечно-сосудистых событий за счет этого оказалось меньше ожидаемого [24].

Опубликованные недавно результаты наблюдения за больными французского регистра, перенесшими острый ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, продемонстрировали безопасность совместного применения клопидогреля и ИПП (в частности, омепразола) у пациентов с повышенным риском развития кровотечений. Установлено, что полиморфизм гена CYP2C19, ответственного за метаболизм клопидогреля, не оказывает влияния на взаимодействие между клопидогрелем и ИПП [25]. Полученные данные не исключают возможности некоторого ослабления антитромбоцитарного эффекта клопидогреля при сочетании его с омепразолом *in vitro*, однако свидетельствуют о том, что это взаимодействие не является опасным для больного [26].

В последних КР, изданных при участии трех медицинских сообществ — Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ас-

социации и Американской коллегии гастроэнтерологов, отмечена противоречивость данных фармакодинамических и небольших клинических исследований относительно возможности взаимодействия между клопидогрелем и ИПП. Согласно КР у пациентов с повышенным риском возникновения кровотечений из ЖКТ имеются все основания для одновременного использования ИПП, и в частности омепразола, при проведении двойной антиагрегантной терапии. У больных, имеющих невысокую вероятность развития кровотечений, вместо ИПП предлагается применять блокаторы H_2 -рецепторов. В документе также отмечено, что прекращение антитромбоцитарной терапии из-за возникновения кровотечения из ЖКТ может привести к значительному увеличению риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий [10].

Отмена терапии антиагрегантами

Прекращение двойной антиагрегантной терапии вскоре после установки стента сопровождается значительным увеличением риска развития тромбоза в области стента, особенно если был использован стент с лекарственным покрытием.

В случае если прекращение двойной терапии антиагрегантами происходит по клиническим показаниям (необходимость экстренного хирургического вмешательства, возникновение выраженного кровотечения и др.), следует иметь в виду, что альтернативы такой терапии, способной предупредить образование тромбозов, не существует. В связи с этим современные КР категорически не приветствуют отмену двойной антиагрегантной терапии в течение 1 года после возникновения ОКС и допускают это лишь при развитии угрожающих жизни кровотечений или необходимости выполнения неотложных хирургических вмешательствах [10, 13].

На сегодняшний день нет подтверждений тому, что назначение других антиагрегантов вместо АСК при развившемся язвенном кровотечении позволит уменьшить риск возникновения повторного кровотечения. Фактически существует лишь одно исследование, в котором была изучена возможность продолжения терапии антиагрегантами после того, как кровотечение уже возникло. В данное исследование вошли 113 больных, получавших АСК в связи с имеющимися цереброваскулярными или сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых развилось язвенное кровотечение, подтвержденное данными эндоскопии. После этого пациенты были рандомизированы на 2 группы: основную (больные, продолжавшие получать АСК в дозе 80 мг) и контрольную (с применением плацебо) [27]. Всем пациентам в течение 72 ч проводили внутривенную инфузию ИПП, а затем назначали прием стандартных доз этих препаратов внутрь на протяжении 8 нед. Конечными точками исследования были развитие повторного язвен-

ного кровотечения в течение ближайших 30 дней или общая смертность. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, язвенному анамнезу, частоте назначения НПВП. За время наблюдения развитие повторного язвенного кровотечения зарегистрировано у 18,9% больных основной группы и 10,9% — контрольной ($p=0,25$). В 1-й группе умер лишь 1 (1,7%) пациент, во 2-й — 8 (14,5%) больных, из них 5 — от сердечно-сосудистых событий, 2 — от повторного кровотечения, 1 — от пневмонии. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что прекращение приема АСК в связи с возникновением язвенного кровотечения сопровождается достоверным увеличением уровня общей смертности.

Согласно современным КР решение о прекращении приема антиагрегантов вследствие развития язвенного кровотечения должно быть принято только на индивидуальной основе с учетом вероятности возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и потенциальной опасности развившегося кровотечения. Следует помнить о том, что возникновение нарушений гемодинамики и гемостаза, вызванных кровотечением, приводит к еще большему увеличению риска образования тромбоза в отсутствие терапии антиагрегантами [10, 13].

Заключение

В настоящее время неоспоримым является тот факт, что лечение антиагрегантами и их сочетанием (в частности, проведение двойной антиагрегантной терапии) больных с высоким риском образования тромбозов может с полным основанием быть названо терапией, спасающей жизнь. Столь же очевидно, к сожалению, и другое — в практическом здравоохранении эти препараты применяют недостаточно. По данным опроса, проведенного нами у 98 больных, перенесших острый ИМ в 2009 г. и находившихся на лечении в одной из подмосковных больниц, через несколько месяцев двойную антиагрегантную терапию реально получали лишь 24 (24,5%) пациента. Немного лучше обстояло дело с приемом двойной антиагрегантной терапии и среди другой выборки больных, которым в одной из московских клиник в КА были установлены стенты с лекарственным покрытием: из 183 пациентов полный курс терапии АСК и клопидогрелем получили 62 (33,9%) больных. Таким образом, большинство пациентов заранее были поставлены в условия повышенного риска тромбообразования за счет неназначения им важнейшего элемента терапии.

Дискуссии о том, какой препарат из современных антиагрегантов более эффективен и безопасен, как преодолеть развитие резистентности к этим препаратам, безусловно, имеют большое значение, однако значительно более важной представляется другая проблема — создание условий для того чтобы все больные, нуждающиеся в двойной антиагрегантной терапии, реально получали ее.

1. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;332:349–60.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
3. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al.; the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.
4. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
5. Montalescot G., Wiviott S., Braunwald E., et al.; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.
6. Cannon C., Harrington R., James S., et al.; PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–93.
7. Stone G.W. Ticagrelor in ASC: redefining a new standard of care? *Lancet* 2010;375:263–5.
8. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.
9. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.
10. Abraham N., Hlatky M., Antman E., et al. ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the 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 Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122(24):2619–33.
11. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. 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.
12. Moukarbel G., Signorovitch J., Pfeiffer M., et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2226–32.
13. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAIDS use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894–909.
14. Kitchingman G.K., Prichard P.J., Daneshmend T.K., et al. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:581–5.
15. Krasopoulos G., Brister S., Beattie W., Buchanan M.R. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7637):195–8.
16. Gasparyan A., Watson T., Lip G. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1829–43.
17. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F., et al. Cytochrome p450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925–34.
18. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRINON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376(9749):1312–9.
19. Holmes D.R. Jr., Dehmer G.J., Kaul S., et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):321–41.
20. Pare G., Mehta S., Yusuf S., et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363:1704–14.
21. Mehta S., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376(9748):1233–43.
22. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376(9749):1312–9.
23. Wallentin L., James S., Storey R.F., et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376(9749):1320–8.
24. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., et al.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–17.
25. Simon T., Steg P.G., Gilard M., et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. *Circulation* 2011;123(5):474–82.
26. Ferriero J.L., Ueno N., Capodanno D., et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:436–41.
27. Sung J., Lau J., Ching J., et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(1):1–9.