Современная антитромбоцитарная терапия

Д.Ф. МЕСИТСКАЯ, Ю.М. НИКИТИНА, Ф.Ю. КОПЫЛОВ

Modern antithrombotic therapy

D.F. MESITSKAYA, YU.M. NIKITINA, F.YU. KOPILOV

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Ключевые слова: антитромбоцитарные препараты, тромбозы, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, профилактика осложнений.

Key words: antithrombotic drugs, thrombosis, cardiovascular prophylaxis, prophylaxis of complications.

Роль тромбоцитов в первичном гемостазе и атеротромбозе

Центральное патологическое звено атеротромбоза — так называемая нестабильная бляшка **(рис. 1)**, содержащая атероматозное ядро. В процессе атерогенеза макромолекулы альбумин, фибриноген и липопротеиды проникают внутрь бляшки. Эти молекулы образуют большие скопления во внеклеточном матриксе и частично подвергаются эндоцитозу макрофагами. Таким образом, атероматозное ядро является бессосудистым, почти бесклеточным, лишенным поддерживающего его коллагена, богатым внеклеточными липидами, преимущественно холестерином и его эфирами, и по консистенции представляет собой мягкую «кашицу». Нестабильная бляшка, в отличие от стабильной, имеет тонкую покрышку, поэтому она подвержена разрыву. Считается, что нестабильность бляшки обусловлена воспалительной реакцией.

Нарушению целостности нестабильной бляшки способствуют повышение внутрисосудистого давления и тонуса коронарных артерий, тахикардия и повреждение питающих ее сосудов. Разрыв обычно происходит на границе бляшки и «здорового» участка сосуда. Содержимое бляшки контактирует с кровью, что приводит к активации тромбоцитов и генерации тромба.

Формирование тромбоцитарной бляшки на месте повреждения сосудов происходит в три стадии:

1) начальная фаза, включающая адгезию тромбоцитов;

2) фаза активации и агрегации;

3) фаза стимуляции рецепторов тромбоцитов и стабилизации сгустка.

Клиническим проявлением формирования «белого», богатого тромбоцитами тромба, который частично или полностью перекрывает просвет коронарного сосуда, служат нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST). При инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST тромб, преимущественно «красный» (богатый фибрином, плотный), стабильно окклюзирует просвет сосуда [2].

Основные антитромбоцитарные препараты действуют на различные механизмы активации тромбоцитов **(рис. 2)**.

Антитромбоцитарные препараты

Механизмы действия препаратов, способных влиять на процесс атеротромбоза, реализуются через воздействие на ферменты или рецепторы, которые необходимы для синтеза, активации и функциональной активности важных медиаторов. Распространенные и исследованные пероральные антитромбоцитарные препараты воздействуют на ключевые пути активации тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин) необратимо подавляет циклооксигеназу 1-го типа путем ацетилирования серина в положении 529, таким образом ингибируя продукцию тромбоксана А2 — активатора агрегации тромбоцитов и простагландина I2. Простагландин I2 — потенциальный ингибитор агрегации тромбоцитов и сильный вазодилататор.

Клинические испытания [3—5] показали эффективность АСК во вторичной профилактике ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти.

В 6 крупных рандомизированных исследованиях по оценке эффективности АСК для длительной терапии после острого ИМ продемонстрировано снижение смертности на фоне приема АСК. Метаанализ этих и многих других исследований, проведенный The Antitrombotic Trialist' Collaboration [3], продемонстрировал снижение на 25% числа случаев нарушений мозгового кровообращения, ИМ и сердечно-сосудистой смерти в группе лечения.

В исследование The Women's Health Study [6] включены 39 876 женщин-добровольцев старше 49 лет, которые принимали 100 мг АСК ежедневно. За 10-летний период наблюдения не выявлено значительного влияния АСК на снижение риска развития ИМ или сердечно-сосудистой смерти, кроме подгруппы женщин старше 65 лет.

© Коллектив авторов, 2013

e-mail: aranid980@gmail.com

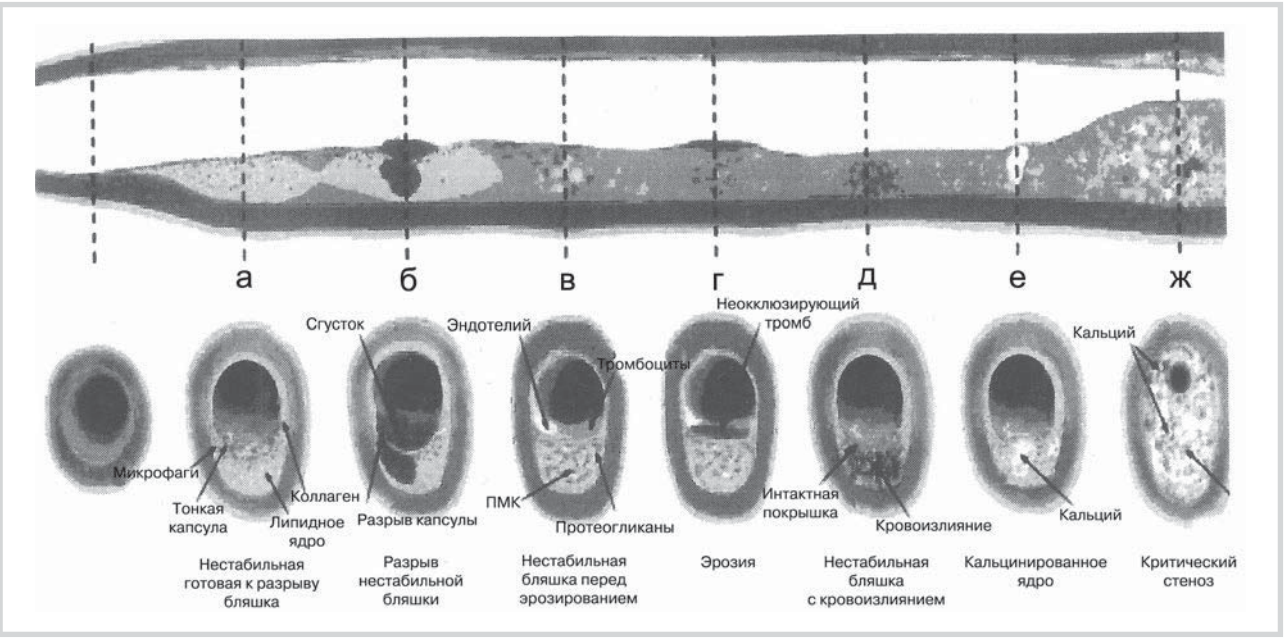

Рис. 1. **Этапы формирования атеросклеротической бляшки [1].**

а — нестабильная плоская бляшка без разрыва; б — надрыв бляшки с неокклюзирующим тромбом и ранней организацией; в — эрозированная плоская бляшка; г — эрозированная бляшка с окклюзирующим тромбом; д — кровоизлияние внутрь бляшки; е — нестабильная бляшка с кальцинированным очагом; ж — критически стенозирующая бляшка с выраженным кальцинозом.

Систематический обзор Antithrombotic Trialist' Collaboration 6 клинических исследований по применению АСК в качестве первичной профилактики включал 95 000 пациентов. Показано, что в группе АСК снижение риска развития тяжелых смертельных осложнений с 0,57 до 0,51% в течение года происходило из-за уменьшения частоты развития нефатального ИМ. В ходе анализа также выявлено незначительное увеличение частоты развития геморрагических инсультов и снижение частоты развития ишемических инсультов. Отмечено увеличение на 0,03% в течение года частоты развития желудочно-кишечных и внечерепных кровотечений [7].

Таким образом, в настоящее время доказана эффективность АСК во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), однако ее применение не рекомендовано для первичной профилактики ввиду высокого риска развития кровотечений. Кроме того, в настоящее время АСК практически исключена из Европейских рекомендаций по фибрилляции предсердий и согласно отечественным рекомендациям 2011 г. может быть назначена только женщинам моложе 65 лет в отсутствие других факторов риска развития инсульта и тромбоэмболий.

Антагонисты рецепторов P2Y12 включают тиклопидин, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор, а также кангрелор и элиногрел. Тиклопидин, клопидогрел и прасугрел представляют 3 поколения тиенопиридинов, которые селективно и необратимо подавляют рецепторы P2Y12. Новые препараты обратимо подавляют рецепторы P2Y12 и включают пероральную форму (тикагрелор), внутривенную форму (кангрелор) и обе эти формы (элиногрел).

Клопидогрел — представитель второго поколения тиенопиридинов, который метаболизируется системой CYP в печени. Клопидогрел был первым препаратом, изученным на большой группе пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе, первичным ИМ и атеросклерозом периферических артерий с клиническими проявлениями в исследовании CAPRIE (клопидогрел против аспирина у пациентов с риском развития повторных ишемических осложнений). Это исследование продемонстрировало преимущества клопидогрела перед аспирином в отношении снижения риска развития повторных ишемических осложнений (p=0,043) [8]. Кроме того, показано клиническое превосходство клопидогрела в двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрел) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST в исследовании CURE (20% снижение риска коронарных осложнений в группе клопидогрела при НС; p<0,001). Исследование COMMIT [9] включало 45 852 пациента и показало снижение суммарного риска

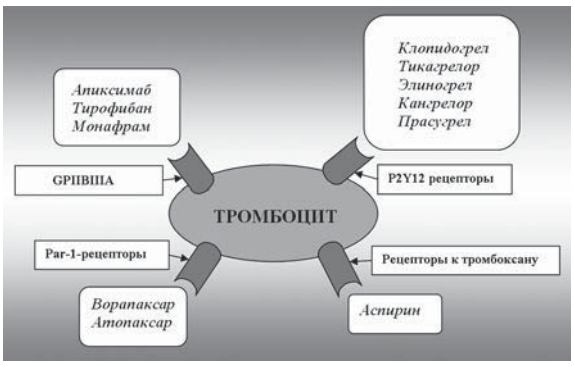

Рис. 2. **Механизмы активации тромбоцитов и действия антитромбоцитарных препаратов.**

смерти, повторного ИМ и инсульта на 9% в группе клопидогрела при ИМ (p=0,002). В исследовании CLARITY [10] (клопидогрел как дополнение к реперфузионной терапии), включавшем 3491 пациента, показано преимущество клопидогрела в отношении снижения риска развития ССО (p<0,001).

Особое значение антиагреганты приобретают при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ), которые являются одним из наиболее распространенных методов лечения ишемической болезни сердца [11, 12]. Выполнение ЧКВ сопровождается риском ятрогенных повреждений сосудистой стенки [13], что приводит к активации эндотелия, потере им тромборезистентных свойств и гиперреактивности тромбоцитов [14]. Именно спецификой интервенционных технологий обосновывается клиническая необходимость (профилактика тромботических осложнений) более агрессивной антитромботической терапии, причем как в ранние, так и в отдаленные сроки после вмешательства [15].

Исследование PCI-CURE [16] продемонстрировало, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, направленных на ЧКВ, назначение клопидогрела перед процедурой в дополнение к АСК с последующим длительным ее приемом снижает риск развития ССО на 31% по сравнению с плацебо (p=0,002). Потенциальный эффект этой комбинации в дальнейшем подтвержден в исследовании CREDO, которое показало относительное снижение суммарного риска смерти, развития ИМ и инсульта на 26,9% через 1 год наблюдения [17].

Однако у пациентов с верифицированным атеросклерозом сосудов исследование CHARISMA (клопидогрел при высоком атеротромботическом риске и стабилизации ишемии), включавшее 15 603 пациента, показало, что комбинация аспирина и клопидогрела была ненамного эффективнее, чем аспирин в уменьшении числа ИМ, инсультов или смерти от ССО (p=0,22), но вызывала большее количество кровотечений. При анализе в главной подгруппе исследования CHARISMA с документированным перенесенным ИМ, инсультом или клинически проявляющимся атеросклерозом периферических артерий выявлено преимущество двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (снижение риска развития ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 8,8% в группе клопидогрела; p=0,01). Большее преимущество выявлено у пациентов, перенесших ИМ, у которых снижение риска развития повторных ССО составило 23% (p=0,031). Несмотря на то что комбинированная терапия аспирин + клопидогрел имела преимущества во вторичной профилактике ишемических осложнений, у многих пациентов повторно регистрировались случаи ССО, которые частично обусловлены существенной индивидуальной вариацией ответа тромбоцитов на клопидогрел. Высказано предположение о неэффективности рекомендованных доз клопидогрела, что повлекло за собой проведение ряда исследований с увеличением дозы до 600 и 900 мг.

In vivo показано, что повышение нагрузочной дозы клопидогрела до 600 мг приводит к увеличению концентрации его активного метаболита и усилению антиагрегантного эффекта. Дальнейшее увеличение дозы до 900 мг дополнительного эффекта не давало [18]. По результатам опубликованного в 2010 г. исследования CURRENT [19], в которое были включены около 25 тыс. пациентов, удвоение нагрузочной дозы клопидогрела улучшало исход только для пациентов, получавших инвазивное лечение (уменьшение числа ССО на 13%). Не было значительных различий по частоте развития основного комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) на протяжении 30 дней между пациентами с ОКС, получающими двойную или стандартную дозу клопидогрела. Однако у пациентов, подвергшихся ЧКВ, двойная доза клопидогрела была ассоциирована со значительным (на 42%) снижением частоты тромбоза стентов по сравнению с пациентами, использующими стандартные дозы. Описанные положительные эффекты тем не менее нивелировались относительным увеличением на 25% частоты геморрагических осложнений. Таким образом, нагрузочная доза клопидогрела 600 мг может быть показана только при проведении ЧКВ, и ее назначение сопровождается повышенным риском кровотечения.

Одним из способов борьбы с резистентностью к клопидогрелу была попытка внедрения в практику исследования генов, отвечающих за всасывание, метаболизм и рецепторную чувствительность тромбоцитов. Согласно последним рекомендациям, повседневное применение генетического тестирования не показано, однако может использоваться в некоторых случаях. В соответствии с рекомендациями Консорциума по фармакогеномике клопидогрела (2011), фармакогенетическое тестирование по определению аллелей гена *CYP2C19* может быть проведено в следующих ситуациях:

— чрескожные вмешательства на незащищенном стволе левой коронарной артерии;

— наличие бифуркационного стеноза ствола левой коронарной артерии;

— стеноз единственной проходимой коронарной артерии;

— наличие в анамнезе тромбоза стента/стентов;

— наличие у пациента сопутствующих заболеваний, повышающих риск тромбоза стентов: сахарного диабета и хронической почечной недостаточности.

Тиенопиридин третьего поколения прасугрел, а также прямые обратимые антагонисты рецепторов P2Y12 — тикагрелор, кангрелор и элиногрел превосходят клопидогрел по антитромбоцитарной активности, характеризуются более ранним началом эффекта и (за исключением прасугрела) быстрым его прекращением после отмены, предположительным отсутствием генетической резистентности [20—22]. В последние годы с участием десятков тысяч пациентов проведен ряд крупных исследований, в которых проводилось сравнение этих препаратов с клопидогрелом. Прасугрел (исследование TRITON TIMI 38) и тикагрелор (исследование PLATO) продемонстрировали преимущество над клопидогрелом в уменьшении числа ССО и тромбозов стентов за период наблюдения, однако этот эффект сопровождался увеличением числа кровотечений [23]. Более благоприятное соотношение пользы и риска в этом плане продемонстрировал тикагрелор. Кангрелор, несмотря на выгодные фармакологические свойства, в двух исследованиях III фазы (CHAMPION-PCI и CHAMPION-PLATFORM) оказался хуже клопидогрела, и исследования были досрочно прекращены. Элиногрел — единственный из существующих антитромбоцитарных препаратов, который может вводиться как внутривенно, так и перорально. Это позволяет быстро до-

биться выраженного подавления агрегации тромбоцитов в начале лечения (внутривенное введение) с последующим переходом к приему внутрь после стабилизации состояния пациента. В настоящее время препарат изучается в клинических исследованиях II фазы [24].

Блокаторы гликопротеинов рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa

Препараты этого класса блокируют конечный этап процесса агрегации тромбоцитов — связывание активированных тромбоцитов между собой фибриногеном, который прикрепляется к тромбоцитарным рецепторам гликопротеинов (ГП) IIb/IIIa [25]. С появлением большого числа мощных антитромбоцитарных препаратов, действующих на более ранних этапах агрегации тромбоцитов, интерес к блокаторам рецепторов ГП IIb/IIIa в последние годы несколько снизился.

В Российской Федерации зарегистрированы три представителя этой группы — абциксимаб, эптифибатид и отечественный препарат монафрам, которые вводятся внутривенно, причем в связи с коротким периодом полувыведения терапевтическая концентрация достигается путем постоянной инфузии.

По результатам объединенного анализа плацебо-контролируемых исследований (2002 г.), блокаторы рецепторов ГП IIb/IIIa продемонстрировали относительное снижение на 8% риска при НС и ИМбпST. Целесообразность добавления блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов к клопидогрелу при НС/ИМбпST оказалась менее очевидной. По результатам нескольких крупных многоцентровых исследований, в которые были включены в общей сложности более 30 тыс. пациентов [26], изучаемая комбинация имела преимущество над клопидогрелом лишь у пациентов с НС/ИМбпST, которым выполнялась коронарная реваскуляризация (снижение относительного риска на 10—20%, наиболее значимое — при наличии повышения уровня кардиоспецифичных тропонинов).

У пациентов с НС/ИМбпST из группы риска (шкалы TIMI, GRACE или PURSUIT) используется трехкомпонентная терапия: аспирин, клопидогрел, блокатор ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. При выборе между блокатором ГП IIb/IIIa и клопидогрелом последнему отдают предпочтение в случае высокого риска кровотечения [27].

Дипиридамол — производное пиримидопиримидина с антитромботическими и вазодилатирующими свойствами. Доказано, что антитромботические эффекты дипиридамола обусловлены несколькими механизмами, включающими подавление циклического гуанозинмонофосфата (цАМФ), фосфодиэстеразы (ФДА) 5-го типа. Однако этот препарат не применяется в практической кардиологии и отсутствует в рекомендациях по ОКС.

В настоящее время разрабатываются новые антитромбоцитарные препараты. Селективное подавление главного протеазоактивирующего рецептора 1-го типа для тромбина, ведущего активатора тромбоцитов, представляет многообещающую новую стратегию для уменьшения ишемических осложнений без увеличения риска кровотечений. Два антагониста рецепторов PAR-1 тестируются в ходе клинических испытаний: ворапаксар (SCH 530348) и атопаксар (E5555).

Полученные результаты привели к пересмотру Европейских рекомендаций 2012 г. по антитромбоцитарной терапии. Так, в рекомендациях по ведению больных ИМ с подъемом сегмента ST указано на предпочтение назначения комбинации аспирина с прасугрелом или аспирина с тикагрелором перед комбинацией аспирина с клопидогрелом. Клопидогрел следует использовать только в тех случаях, когда больные по тем или иным причинам не могут принимать более мощные ингибиторы тромбоцитарных рецепторов P2Y12 — тикагрелор и прасугрел. В случае непереносимости аспирина клопидогрел может быть его альтернативой для длительного приема.

Однако применение прасугрела имеет ряд существенных ограничений: его не рекомендуют использовать у больных старше 75 лет, а также при массе тела менее 60 кг и наличии в анамнезе указаний на перенесенный инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. В настоящее время этот препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

Что касается тикагрелора, то выявленные в исследовании PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patients Outcomes) статистически значимые различия по частоте возникновения нежелательных явлений — одышки (13,8% против 7,8%), эпизодов асистолии 3 с и более (5,8% против 3,6%) и повышения уровня креатинина и мочевой кислоты требуют дальнейших, более длительных исследований.

Кроме того, стоимость новых антитромбоцитарных препаратов (тикагрелор и прасугрел) остается высокой, что служит существенным препятствием для широкого их применения и одновременно оставляет возможность для применения клопидогрела.

Таким образом, разработанные в последние годы современные антитромбоцитарные препараты превосходят своих предшественников по эффективности. В то же время основной проблемой усиления антитромбоцитарной терапии является повышение риска геморрагических осложнений, а также наличие резистентности у отдельных пациентов. Будущие исследования в данной области будут направлены на разработку более эффективных антитромбоцитарных препаратов, с наименьшим риском кровотечений и лишенных феномена резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Libby P.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk strategies assessment. Part I. Circulation 2003; 108: 1664—1672.
2. *Gregory G.P., Bhatt D.L.* The CURE trial: using clopidogrel in acute coronary syndromes without ST segment elevation. Cleveland Clin J Med 2002; 69: 377—385.
3. Antiplatelet Trialist' Collaborative metaanalyse of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in high risk patients. Br Med J 2002; 324: 71—86.
4. ISIS-2 (Second international Study of Infarct survival) collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral

aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349—360.

5. Steering Committee of the Physician' Health Study Research Group. Final report of the aspirin component of the ongoing Physician' Health Study. New Engl J Med 1989; 321: 129—135.
6. *Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in women. New Engl J Med 2005; 352: 1293—1304.
7. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012).
8. CAPRIE Steering Committee — a randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329—1339.
9. *Chen Z., Jiang L., Chen Y. et al.* Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607—1621.
10. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gifon C.M. et al.,* the CLARITY-TIMI-28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST — segment elevation. New Engl J Med 2005; 352: 1179—1189.
11. *Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Абросимов А.В.* Тромбозы стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде (состояние проблемы). Грудная и сердечно-сосуд хир 2009; 1: 38—47.
12. *Сулимов В.А.* Антитромботическая терапия при чрескожных коронарных вмешательствах. Рацион фармакотер в кардиол 2008; 3: 91—100.
13. *Lyon R., Zarins C., Lu C. et al.* Vessel, plaque, and lumen morphology after transluminal balloon angioplasty. Quantitative study in distended human arteries. Arteriosclerosis 1987; 7: 3: 306—314.
14. *Stone G., Aronow H.* Long-term care after percutaneous coronary intervention: focus on the role of antiplatelet therapy. Mayo Clin Proceed 2006; 81 (5): 641—652.
15. *Аверков О.В.* «Резистентность» к клопидогрелу и подходы к ее преодолению. Фарматека 2008; 7: 11—18.
16. *Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 9281: 527—533.
17. *Steinhubl S., Charnigo R., Moliterno D.* Resistance to antiplatelet resistance is it justified? J Am Coll Cardiol 2005; 42: 11: 1757—1758.
18. *Von Beckerath N., Taubert D., Pogatsa-Murray G. et al.* Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE Trial. Circulation 2005; 112: 19: 2946—2950.
19. *Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. et al.,* CURRENT-OASIS 7 trial investigators. 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 randomized factorial trial. Lancet 2010; 376: 9748: 1233—1243.
20. *Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al.* Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation 2009; 119: 19: 2553—2560.
21. *Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. et al.* Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidigrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation 2009; 120: 25: 2577—2785.
22. *Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al.* Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. Lancet 2010; 375: 9711: 283—293.
23. *Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 11: 1045—1057.
24. *Siller-Matula J.M., Krumphuber J., Jilma B.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. Br J Pharmacol 2010; 159: 3: 502—517.
25. *Фетцер Д.В., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. и др.* Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов при лечении острого коронарного синдрома и при чрескожных коронарных вмешательствах. Тер арх 2009; 1: 84—87.
26. *Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J. et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. Lancet 2002; 359: 9302: 189—198.
27. *Берштейн Л.Л., Сайганов С.А., Гришкин Ю.Н.* Стандарты и перспективы антитромботической терапии при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST. Сердце 2011; 5: 255—262.

Поступила 30.10.12