медицинский совет №5 2014

К.С. МЕШКОВА, к.м.н., **В.В. ГУДКОВА,** к.м.н.
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта

РОЛЬ КЛОПИДОГРЕЛА

ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В статье обсуждается роль антиагрегантной терапии в профилактике атеротромботического инсульта. Приведены данные крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности клопидогрела и препаратов ацетилсалициловой кислоты в снижении риска инсульта.

Ключевые слова: инсульт, антитромбоцитарные средства, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел

Согласно современным представлениям выделяют 4 основных патогенетических варианта ишемического инсульта: атеротромботический (поражение артерий крупного калибра с развитием атеротромбоза или артерио-артериальной эмболии), кардиоэмболический (кардиальная эмболия вследствие тромба, сформированного на фоне клапанного порока сердца, дефекта межжелудочковой перегородки или фибрилляции предсердий), лакунарный (поражение мелких церебральных артерий) или инсульт вследствие другой установленной причины (например, расслоение церебральной артерии) [3]. На долю атеротромботических инсультов, связанных с атеросклеротической патологией экстра- и интракраниальных сосудов, приходится до 30% всех случаев инсультов [1]. Признание ключевой роли активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в тромбо- и атерогенезе, а также в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения обусловливает необходимость использования антитромбоцитарных (антиагрегантных) средств для лечения и профилактики атеротромботических поражений.

Эффективность антиагрегантной терапии доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), результаты которых показывают, что длительный прием антитромбоцитарных средств снижает риск сосудистых эпизодов (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистая смерть) на 25% [2]. Объединенные данные 287 исследований, в которые были включены в общей сложности 212 тыс. пациентов, показали, что антиагрегантная терапия уменьшает трехгодичный риск серьезных сосудистых эпизодов (инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки (ТИА), инсульта) на 18–22%, что эквивалентно предупреждению 40 случаев сосудистых событий на 1 тыс. леченых больных. Во всех группах риска польза превосходила риск тяжелых экстракраниальных кровотечений.

Наиболее изученным и широко применяемым средством (золотым стандартом) среди антиагрегантов является ацетилсалициловая кислота (АСК). АСК тормозит агрегацию тромбоцитов путем необратимого подавления активности циклооксигеназы, что в итоге приводит к уменьшению синтеза тромбоксана А2, при этом тромбоциты теряют способность продуцировать тромбоксан до конца своей жизни (в среднем 7–10 дней). Доказано, что применение АСК в дозе 150–300 мг в день у больных ишемическим инсультом в течение 48 ч после развития инсульта на 11 ± 3% снижает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения или неблагоприятного исхода заболевания в ближайшие 2 нед., т. е. у 9 из 1 тыс. больных, получавших АСК, не будет повторного инсульта или неблагоприятного исхода, в отличие от контрольной группы пациентов, не получавших АСК [2].

Последующие исследования показали, что 30–40% больных не реагирует на лечение АСК. Ограниченную эффективность АСК можно объяснить тем, что она ингибирует только один путь адгезии и/или агрегации тромбоцитов, что может быть недостаточным в случаях, когда нарушены другие системы тромбообразования. В связи с этим возникла необходимость поиска для вторичной профилактики антиагрегантных препаратов с иными механизмами действия.

Дипиридамол является производным пиримидина и конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы и аденилатовой фосфодиэстеразы. Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ESPS-2 (6 602 пациента), в котором сравнивали различные варианты профилактики повторного инсульта, показало, что комбинированная терапия АСК и дипиридамолом дает значительно лучшие результаты по сравнению с плацебо, только АСК или только дипиридамолом [4]. Это подтверждает синергизм действия указанных препаратов, при этом добавление дипиридамола к АСК не повышало частоту побочных явлений. Следует, однако, отметить, что изучавшаяся в ESPS-2 ретардная форма дипиридамола в дозе 200 мг в России не зарегистрирована.

Клопидогрел относится к перспективной группе антиагрегантных средств – тиенопиридинам – блокаторам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Мишенью для клопидогрела служит пуриновый рецептор P2Y12, расположенный на мембранах тромбоцитов и отвечающий за их активацию под действием АДФ (основного индуктора агрегации и реакции освобождения тромбоцитов). Связывание АДФ с этим рецептором приводит к подавлению активности аденилатциклазы и снижению уровня цАМФ в тромбоцитах [5]. Именно из-за того, что освобождение АДФ из тромбоцитов стимулирует все основные индукторы активации этих клеток (тромбин, коллаген, $ТХА_2$), P2Y12-рецептор был выбран мишенью при разработке антиагрегантных препаратов. Этот рецептор несет ответственность за усиление активирующего

сигнала и играет важную роль в стабилизации тромбоцитарных тромбов in vivo. Клопидогрел является пролекарством, эффект препарата развивается после многоступенчатого его превращения, в результате которого образуется несколько метаболитов. Только один из них является активным и достигает рецептора-мишени, вызывая необратимую блокаду последнего [6, 7]. Препарат обладает рядом преимуществ – значительно лучше переносится, быстрее наступает эффект при использовании нагрузочных доз, его можно применять один раз в сутки, отсутствуют клинически значимые взаимодействия с большинством других ЛС, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Основополагающей работой по сравнению эффективности и безопасности использования клопидогрела (75 мг/сут) и АСК (325 мг/сут) в качестве средств вторичной профилактики ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти стало РКИ CAPRIE, результаты которого были опубликованы в 1996 г. [8]. В исследование было включено 19 185 пациентов, длительность наблюдения составила в среднем 1,9 года. Регистрировали частоту развития фатальных и нефатальных инсультов, инфарктов и других причин сосудистой смерти, а также общую частоту событий за год. Методом прогностического анализа (intention-to-treat) было показано, что у пациентов, получавших клопидогрел, риск развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти составил 5,32% в год, а в группе больных, принимавших АСК, – 5,83%. Снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий составило 8,7% в пользу клопидогрела. Соответствующий on-treatment-анализ выявил снижение относительного риска на 9,4% [8]. При раздельном анализе эффективности лечения у пациентов разных групп было показано, что у больных с инсультом и инфарктом миокарда профилактическая эффективность АСК и клопидогрела существенно не различалась, тогда как у пациентов с заболеваниями периферических сосудов преимущество клопидогрела было очевидным. Кроме того, была продемонстрирована более высокая эффективность клопидогрела по сравнению с АСК в предотвращении неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, и у больных атеросклерозом с сопутствующим сахарным диабетом [8].

На основании результатов исследования CAPRIE в большинстве современных рекомендаций по вторичной профилактике инсультов (European Stroke Initiative, American Stroke Association) содержится указание на необходимость использования клопидогрела (75 мг/сут) в качестве препарата выбора, особенно у лиц с повышенным риском инсульта, перенесенным инсультом или ТИА на фоне приема АСК, резистентностью к АСК или ее непереносимостью, а также – после операций и манипуляций на коронарных и церебральных артериях [9].

Поскольку клопидогрел и АСК воздействуют на различные механизмы активации тромбоцитов, высказывались предположения о возможности их совместного применения с целью усиления антитромботического эффекта. В связи с этим было проведено несколько клинических исследований по оценке эффективности и безопасности подобной комбинированной терапии. В 2004 г. были опубликованы результаты РКИ MATCH [10], целью которого было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии клопидогрелом (75 мг/сут) и АСК (75 мг/сут) в качестве вторичной профилактики у 7 599 больных с высоким риском ишемических событий, перенесших ишемический инсульт или ТИА, по сравнению с монотерапией клопидогрелом (75 мг/сут). Первичная конечная точка через 18 мес. была достигнута у 16,73% пациентов, принимавших только клопидогрел, и у 15,70% больных, получавших комбинированную терапию, т. е. относительное снижение риска составило 6,4%, что было статистически незначимо ($p = 0,244$). Такой результат был получен во всех подгруппах пациентов. Одновременно наблюдалось увеличение частоты угрожающих жизни кровотечений с 1,3% в группе монотерапии клопидогрелом до 2,6% в группе комбинированной терапии, а также выраженных кровотечений с 0,6 до 1,9%. Различия являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Таким образом, исследование MATCH не продемонстрировало преимуществ дополнительного назначения АСК к терапии клопидогрелом при вторичной профилактике атеротромботического инсульта, в то же время было показано увеличение числа нежелательных побочных явлений при применении этой комбинации. Возможным объяснением полученных результатов [11, 12] является включение в исследование большого числа пациентов (54%), перенесших лакунарный инсульт, в патогенезе которого существенную роль играют механизмы, не связанные с активацией тромбоцитов, и риск раннего повторного инсульта или инфаркта миокарда относительно невысок, а риск интрацеребральной геморрагии может быть повышен.

Клопидогрел относится к перспективной группе антиагрегантных средств – тиенопиридинам – блокаторам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Мишенью для клопидогрела служит пуриновый рецептор P2Y12, расположенный на мембранах тромбоцитов и отвечающий за их активацию под действием АДФ (основного индуктора агрегации и реакции освобождения тромбоцитов)

В 2005 г. были представлены результаты РКИ CHARISMA, в котором участвовали 32 страны, включая Россию [14]. Целью исследования стало выяснение возможности длительного (42 мес.) применения клопидогрела в дополнение к АСК у больных с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза (перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ТИА). У пациентов с диагностированным атеротромбозом в исследовании CHARISMA клопидогрел при добавлении к аспирину и другой стандартной терапии снижал относительный риск повторного инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на статистически значимую величину 12,5% ($p = 0,046$) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо и АСК. Эти пациенты составили почти 80% ($n = 12\,153$) от общего числа участни-

ков исследования CHARISMA. Характерно, что у пациентов с множественными факторами риска, но без четко диагностированного сосудистого заболевания не было выявлено преимуществ от добавления клопидогрела к АСК (20%-ное увеличение относительного риска, p = 0,22).

Несмотря на неоднозначность результатов проведенных исследований, интерес к возможностям комбинированной терапии сохраняется до сих пор. В 2014 г. были опубликованы результаты многоцентрового РКИ CHANCE, в котором участвовали 114 центров в Китае [11]. В течение 24 ч после ТИА или малого ишемического инсульта 5 170 пациентов были рандомизированы на комбинированную терапию (клопидогрел в начальной дозе 300 мг, затем 75 мг/сут в течение 90 дней в сочетании с АСК в дозе 75 мг/сут в течение первых 3 нед.) или плацебо в сочетании с АСК (75 мг/сут в течение 90 дней). Все участники в первый день открыто получили АСК в определенной дозе (от 75 до 300 мг). Первичной конечной точкой был инсульт (ишемический или геморрагический) в течение 90 дней наблюдения в соответствии с исходно назначенным лечением. Анализ результатов исследования показал, что инсульт развился у 8,2% пациентов в группе «клопидогрел + АСК» по сравнению с 11,7% в группе «плацебо + АСК» (отношение рисков 0,68, 95% доверительный интервал от 0,57 до 0,81, p < 0,001). Умеренное или значительное кровотечение произошло у семи пациентов (0,3%) в группе «клопидогрел + АСК» и у восьми (0,3%) пациентов в группе «плацебо + АСК» (p = 0,73), частота развития геморрагического инсульта составила 0,3% в каждой группе. Таким образом, в приведенном исследовании сочетание клопидогрела и АСК в течение 24 ч после ТИА или малого ишемического инсульта превосходило монотерапию АСК в снижении риска инсульта в первые 90 дней и не приводило к увеличению риска кровотечения. Несомненно, результаты этого исследования весьма интересны и требуют дальнейшего изучения и анализа.

Итак, на сегодняшний день в международных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность клопидогрела как средства профилактики осложнений атеротромбоза у разных категорий больных, что делает целесообразным его широкое внедрение в клиническую практику. Главным недостатком оригинального клопидогрела остается его высокая стоимость, поэтому появление его дженериков (при условии их биоэквивалентности) может увеличить доступность клопидогрела. Препарат Плагрил (компания «Доктор Реддис») является качественным дженериком оригинального клопидогрела с подтвержденной высокой биоэквивалентностью и терапевтической эквивалентностью. Плагрил зарегистрирован US FDA и продается в США, а также в ведущих странах мира. Плагрил выпускается в таблетках по 75 мг, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта независимо от приема пищи. Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема препарата (40%-ное ингибирование) в начальной дозе 400 мг. Максимальный эффект (60%-ное подавление агрегации) развивается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней). Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню, в среднем через 5 дней после прекращения лечения. Более доступная по сравнению с оригинальным клопидогрелом стоимость Плагрила позволяет широко использовать его по показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н. Атеросклероз – проблема современности. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2000, 1: 6-7.
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. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA,* 1998, 279: 1265-1272.
4. Easton JD. Antiplatelet agents for stroke prevention Cerebrovasular Disease, 1994, 4 (suppl. 1): 26-32.
5. Haas WK, Easton JD, Adams HP Jr et al. A randomized trial comparing ticlopedine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med,* 1989, 321: 501-07.
6. Атарщикова М.В. Клопидогрель (плавикс) снижает риск развития ишемических осложнений у больных атеросклерозом. *Приложение «Инсульт» к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова,* 2001, 1: 58-65.
7. Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM. Binding of (H)-2-methylthio ADP to rat platelets: effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther,* 1994, 269: 772-77.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet,* 1996, 348: 1329-39.
9. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2013, Mar., 44 (3): 870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
10. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 331-37.
11. Amarenco P, Donnan GA. Should the MATCH results be extrapolated to all stroke patients and affect ongoing trials evaluating clopidogrel plus aspirin? *Stroke,* 2004, 35: 2606-08.
12. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. *Lancet*, 2004, 364: 305-07.
13. Yongjun Wang, Yilong Wang, Xingquan Zhao et al. for the CHANCE Investigators. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med, 2013, 369: 11-19 July 4, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340
14. Deepak L Bhatt, MD, Keith AA et al. for the CHARISMA Investigators Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med,* 2006, 354: 1706-1717. April 20, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa060989