

Резистентність до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

Антитромбоцитарна терапія є невід'ємною складовою лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Згідно з настановами Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013), усі пацієнти зі стабільною ІХС з метою профілактики кардіоваскулярних подій повинні отримувати ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у низькій дозі (75-150 мг), у разі непереносимості АСК альтернативним препаратом є клопідогрель. Аналогічні рекомендації містяться в уніфікованому клінічному протоколі (наказ МОЗ України від 2 березня 2016 р. № 152). Попри доведену ефективність цих антитромбоцитарних препаратів у вторинній профілактиці їх застосування не запобігає всім кардіоваскулярним подіям, і однією з причин цього може бути резистентність до лікування.

Ацетилсаліцилова кислота

Антитромбоцитарний ефект АСК забезпечується шляхом незворотного інгібування циклооксигенази (ЦОГ)-1 у тромбоцитах, яка необхідна їм для продукування тромбоксану А₂ (ТХА₂) – потужного стимулятора агрегації. Оскільки тромбоцити не мають ядер і не можуть синтезувати ЦОГ, дія АСК триває протягом усього життя тромбоцитів, тобто 7-10 днів. АСК також має низку ЦОГ-незалежних ефектів, як-от модуляція сигнального шляху NO/NF-κB, антиоксидантна дія, інгібування молекул адгезії VCAM-1 та ICAM-1, пригнічення ангіогенезу тощо. Рандомізовані клінічні дослідження підтвердили, що при застосуванні у вторинній профілактиці АСК знижує ризик кардіоваскулярних подій (коронарних подій і всіх типів інсульту), а також загальну і кардіоваскулярну смертність однаково ефективно в чоловіків і жінок. Згідно з рекомендаціями Консенсусу з використання антитромбоцитарних препаратів (АТС, 2002), користь від терапії АСК значно перевищує ризик гастроінтестинальних кровотеч, що дає підстави застосовувати АСК для первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних подій.

Під лабораторною (біохімічною) резистентністю до АСК («аспіринорезистентністю») розуміють недостатнє пригнічення реактивності тромбоцитів АСК. Клінічна аспіринорезистентність передбачає розвиток атеротромботичних подій, незважаючи на прийом АСК. Однак слід виділити справжню резистентність – недостатнє інгібування тромбоцитів внаслідок генетичних причин – і псевдорезистентність, обумовлену низьким комплаєнсом, клінічними особливостями пацієнтів (коморбідність, лікарські взаємодії) та іншими зовнішніми факторами (наприклад, неадекватне надходження діючої речовини в системний кровообіг при застосуванні АСК у кишковорозчинній оболонці). На застосування АСК у кишковорозчинній оболонці як важливу причину резистентності вказують багато дослідників. Так, А.О. Мареє і співавт. (2005) встановили, що доза 75 мг кишковорозчинної форми АСК є недостатньою для повного пригнічення агрегації тромбоцитів у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. У ході дослідження пацієнти (n=131) приймали 75 мг АСК у кишковорозчинній оболонці. Підвищену активність ЦОГ (тромбоксан В₂ >2,2 нг/мл) виявили в 58 (44%) пацієнтів.

Д. Сох і співавт. (2006) у дослідженні за участю здорових добровольців тестували 3 варіанти терапії: 75 мг АСК у кишковорозчинній оболонці, 75 мг АСК у звичайній формі і комбінований препарат, що містить 200 мг дипіридамолу та 25 мг АСК (призначався для прийому двічі на добу). В усіх учасників визначали активність ЦОГ початково і через 2 тиж терапії. Після періоду «вимивання» тривалістю 2 тиж призначення між групами змінювалися. Первинним критерієм ефективності був рівень інгібування тромбоксану В₂ через 2 тиж терапії. Неefektivність лікування, яка визначалася як <95% інгібування тромбоксану В₂, спостерігалася в 13% пацієнтів, які отримували АСК у кишковорозчинній формі, і у 8% учасників на тлі комбінованої антиагрегантної терапії. У групі пацієнтів, які приймали звичайну (шлунковорозчинну) форму АСК, не було виявлено жодного випадку неефективності терапії.

У дослідженні Т. Grosset і співавт. (2013) 40 учасників отримували шлунковорозчинну форму АСК, а 360 – АСК у кишковорозчинній оболонці. У 40 пацієнтів, які застосовували АСК у звичайній формі, інгібування ЦОГ через 8 год було достатнім. Натомість у групі прийому АСК у кишковорозчинній оболонці достатнього ефекту щодо інгібування ЦОГ було досягнуто лише у 83% випадків. Можливі причини резистентності до АСК наведені в таблиці 1.

За даними літератури, поширеність аспіринорезистентності варіює в широких межах. У здорових дорослих вона становить близько 8,3%, в осіб з одним і більше факторами ризику – від 0,7 до 23,4%, у пацієнтів зі стабільною ІХС – від 0,4 до 29%, у хворих судинними захворюваннями, яким проводять ревазуляризаційні втручання, – 50-70%. Натомість, за даними комбінації трьох найбільш часто використовуваних лабораторних тестів (VerifyNow, оптичної агрегометрії і PFA-100), поширеність аспіринорезистентності в пацієнтів із транзиторними ішемічними атаками й інсультом становить близько 2%.

Значна розбіжність у показниках поширеності аспіринорезистентності навіть в однакових категоріях пацієнтів насамперед пояснюється використанням різних нестандартизованих тестів для оцінки активації тромбоцитів. В одного і того самого пацієнта аспіринорезистентність може визначатися за даними одних методів і бути відсутньою за результатами інших, а також зникати через 12 тиж при повторному дослідженні. Крім того, існує залишкова активація тромбоцитів (первинна хвиля агрегації), яка не піддається впливу АСК і не залежить від недостатньої прихильності пацієнтів до лікування або неадекватного дозування АСК. У деяких хворих залишкова агрегація може

бути досить вираженою. Агрегація тромбоцитів може відбуватися кількома шляхами, при цьому доступні лабораторні методи оцінюють лише один або два з них. Більшість із цих шляхів не є залежними виключно від ТХА₂ і, отже, не можуть вважатися АСК-специфічними. Зрештою, майже в усіх дослідженнях, які вивчали аспіринорезистентність, не визначали початкову функцію тромбоцитів. На думку американських дослідників, значна варіабельність поширеності аспіринорезистентності є відображенням гетерогенності відповіді тромбоцитів у різних пацієнтів (Mehta J.L., Mohandas B., 2010).

Таблиця 1. Можливі причини резистентності до АСК

Клінічні фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Низький комплаєнс • Неадекватне дозування, застосування АСК у кишковорозчинній оболонці • Взаємодія з іншими препаратами, зокрема НПЗП • Супутні захворювання (поширений атеросклероз коронарних артерій, гострий коронарний синдром, аортокоронарне шунтування, цукровий діабет, серцева недостатність, інфекція/запалення, ожиріння)
Генетичні фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Мутація гена ЦОГ-1 • Гіперекспресія ЦОГ-2 • Поліморфізм GP IIb/IIIa
Молекулярні фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Підвищена швидкість оновлення тромбоцитів • Неповне пригнічення утворення ТХА₂ • Підвищена чутливість тромбоцитів до АДФ і колагену • Підвищена експресія ЦОГ-2 на тромбоцитах

У деяких ранніх дослідженнях аспіринорезистентність асоціювалася з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій, проте ці дослідження мали суттєві методологічні обмеження, зокрема невеликий розмір вибірки, короткий період спостереження, застосування нестандартизованих тестів тощо.

Датське дослідження Larsen і співавт. (2017) – найбільше на сьогодні проспективне дослідження, у якому вивчалася агрегація тромбоцитів у пацієнтів, що отримували вторинну профілактику АСК. У ньому взяли участь 900 хворих на ІХС з інфарктом міокарда та/або діабетом в анамнезі. Агрегацію тромбоцитів визначали через 1 год після прийому АСК за допомогою тестів VerifyNow і Multiplate Analyzer. Первинною кінцевою точкою була комбінація нефатального інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та кардіоваскулярної смерті, вторинними кінцевими точками – ці події окремо. Після 3 років спостереження висока агрегація тромбоцитів не асоціювалася з підвищеним ризиком жодної кінцевої точки. Також із цим ризиком не корелював рівень тромбоксану В₂. Єдиним клінічним фактором ризику первинної та вторинних кінцевих точок виявилася ниркова недостатність.

Клопідогрель

Згідно з американськими, європейськими та українськими настановами, у пацієнтів зі стабільною ІХС клопідогрель слід розглядати як альтернативу АСК у разі її непереносимості (АНА/ACC, 2016; ESC, 2013; УКПМД, 2016). Рекомендація щодо застосування клопідогрелю в пацієнтів зі стабільною ІХС ґрунтувалася лише на одному великому дослідженні – CAPRIE, яке мало низку обмежень (зокрема неоднозначні результати в різних підгрупах та порівняння з АСК у дозі 325 мг, що не є найбільш безпечною). Це пояснює місце клопідогрелю лише як препарату другої лінії.

Клопідогрель інгібує АДФ-індуковану активацію тромбоцитів шляхом незворотного блокування рецепторів P2Y₁₂, локалізованих переважно (але не тільки) на поверхні тромбоцитів. Також клопідогрель певною мірою пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном або тромбіном, проте ця дія нівеливається в разі підвищення концентрації вказаних індукторів.

Поширеність резистентності до клопідогрелю, за даними різних досліджень, становить від 5 до 44%. Такий широкий діапазон зумовлений передусім широкою генетичною варіабельністю ферменту CYP3A4, який відповідає за перетворення клопідогрелю на активний метаболіт. Слід зазначити, що, як і у випадку АСК, стандартизованих методів оцінки відповіді тромбоцитів на клопідогрель не існує.

У таблиці 2 наведено потенційні причини резистентності до клопідогрелю. У низці досліджень резистентність асоціювалася з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій, проте більшість цих досліджень були проведені в пацієнтів з гострими формами ІХС або у хворих після стентування. У дослідженні Matetzky і співавт. (2004) у пацієнтів з гострим

інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, резистентних до клопідогрелю (а таких було майже 25%), ризик повторної кардіоваскулярної події був найвищим і становив 40%. Схожі результати були отримані в дослідженнях PREPARE POST STENTING та CLEAR PLATELETS.

Таблиця 2. Можливі причини резистентності до клопідогрелю

Клінічні фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Низький комплаєнс • Неадекватне дозування, порушення абсорбції • Взаємодія з іншими препаратами (ІПП та інші інгібітори CYP2C19, статини) • Високий функціональний клас стенокардії • Супутні захворювання (цукровий діабет, ожиріння)
Генетичні фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Поліморфізм гена ABCB1 • Поліморфізм генів ферментів, які беруть участь у біотрансформації клопідогрелю (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6) • Поліморфізм генів, які кодують рецептори GpIIb/IIIa, GpIa/IIa, P2Y1 та P2Y12
Молекулярні фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Інтраіндивідуальні відмінності експресії рецепторів P2Y12 • Підвищене вивільнення АДФ • Недостатнє пригнічення катехоламініндукованої агрегації тромбоцитів • Високий рівень P2Y1-залежної агрегації тромбоцитів • Підвищена активність P2Y12-незалежних шляхів активації тромбоцитів (тромбін, колаген, тромбоксан)

Практичні рекомендації

З огляду на відсутність стандартизованих тестів для оцінки антитромбоцитарних ефектів АСК або клопідогрелю, а також відсутність чітких доказів на користь чи проти клінічної значимості резистентності, рутинне визначення резистентності в пацієнтів, які отримують низькодозовану АСК або клопідогрель, не рекомендується, і немає офіційних даних стосовно дій у разі виявлення резистентності.

Розповсюдженість справжньої аспіринорезистентності є низькою, проте можлива індивідуальна варіабельність відповіді на АСК. Отже, доза АСК, необхідна для досягнення оптимального інгібування тромбоцитів, може відрізнятися у різних пацієнтів. Наприклад, у пацієнтів з ІХС, резистентних до лікування АСК у дозі 75 мг/добу, підвищення дози до 150 мг/добу через 4 тиж забезпечило адекватну відповідь у 62,5% випадків (Han Y., 2016). На думку Mehta та Mohandas (2010), призначення більш високої дози АСК (150 або 325 мг/добу) може бути доцільним у пацієнтів з багатьма факторами ризику та наявністю ознак прогресуючого ураження судин, а також у хворих з повторними оклюзіями коронарних судин. Підвищення дози не рекомендоване у випадку, якщо АСК призначається разом з інгібіторами P2Y₁₂ (клопідогрелем, тикагрелором), через відсутність клінічної користі та підвищений ризик кровотечі.

Щодо дозування клопідогрелю, у дослідженнях CURRENT OASIS-7 та CLEAR PLATELETS були встановлені фармакодинамічні переваги подвоєної дози препарату (з 300 до 600 мг), натомість в інших дослідженнях (GRAVITAS, ISAR-CHOICE) не було продемонстровано доцільності застосування вищих доз.

У пацієнтів з недостатньою відповіддю на клопідогрель (або за наявності факторів ризику резистентності) можуть застосовуватися більш сучасні антагоністи P2Y₁₂, такі як тикагрелор, кангрелор чи прасугрель. Сам клопідогрель не має переваг як альтернатива низькодозованій АСК стосовно як резистентності, так і ефективності та безпеки. Нещодавно Lemesle і співавт. (2016) проаналізували дані 2832 учасників дослідження CORONOR і встановили, що в амбулаторних пацієнтів зі стабільною ІХС клопідогрель не забезпечував зменшення частоти ішемічних подій (5,8 vs 4,2% у групі АСК; p=0,056), при цьому за частотою кровотеч групи також не відрізнялися. У попередньому дослідженні CAPRIE не виявлено користі від лікування клопідогрелем замість АСК у пацієнтів з інсультом чи інфарктом міокарда в анамнезі.

Висновки

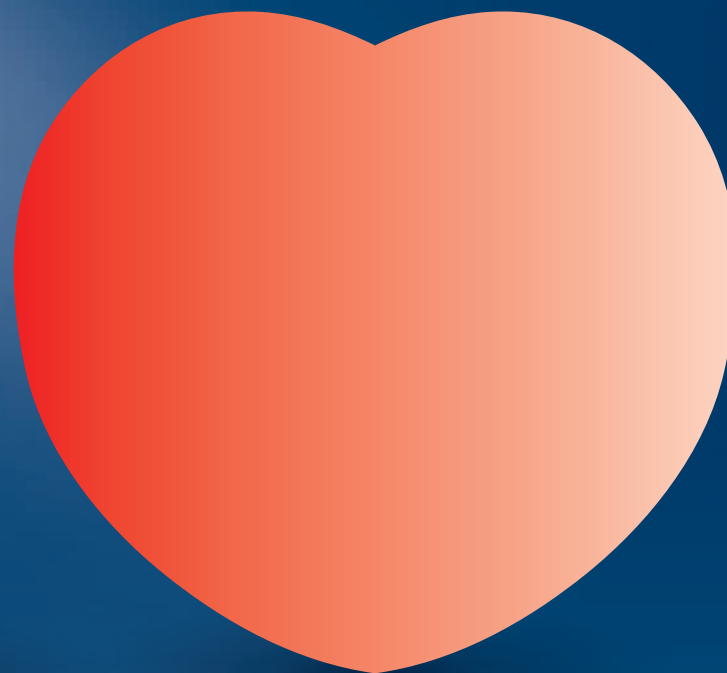
1. На сьогодні відсутні стандартизовані методи оцінки відповіді тромбоцитів на АСК чи клопідогрель.
2. Розповсюдженість справжньої (генетично детермінованої) резистентності до АСК та клопідогрелю є низькою.
3. Розвиток ішемічних подій на тлі застосування антитромбоцитарних препаратів найбільш часто зумовлений недостатньою прихильністю до лікування.
4. Специфічною причиною недостатньої відповіді на АСК може бути застосування низької дози АСК у кишковорозчинній оболонці, натомість антитромбоцитарний ефект клопідогрелю може зменшуватися у разі супутньої терапії інгібіторами протонної помпи чи статинами.
5. Низькодозована АСК залишається препаратом першої лінії для життєвого застосування в пацієнтів зі стабільною ІХС, клопідогрель вважається альтернативним антитромбоцитарним препаратом у разі непереносимості АСК.

Підготував **Олексій Терещенко**

За підтримки «Такеда Україна».

UA/MAGNH/0518/0033

Я



КАРДІОМАГНІЛ

*Вибір,
підказаний серцем*



- Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення¹
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC² і АНА³
- Виробляється в Німеччині⁴

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група:** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії,

біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження

на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) – Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) – Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua