

В.И. Целуйко, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования

# Почему иногда эффект от приема клопидогреля не оправдывает надежд, или Факторы, влияющие на эффективность препарата



В.И. Целуйко

В настоящее время клопидогрель входит в число наиболее назначаемых препаратов в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Интерес к этому препарату обусловлен, с одной стороны, высокой антитромбоцитарной эффективностью клопидогреля, с другой — широким кругом показаний. Согласно современным рекомендациям показаниями к приему клопидогреля являются:

- Профилактика сосудистых ишемических случаев у пациентов с симптомным атеросклерозом.

- Острый коронарный синдром (ОКС).
- Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.
- Инвазивные вмешательства на коронарных артериях.

При стабильной стенокардии препарат назначается как альтернатива аспирину в случае непереносимости последнего или дополнительно к аспирину при развитии аспиринорезистентности и тяжелом течении заболевания (многососудистое или дистальное поражение коронарных артерий и невозможность реваскуляризации).

При ОКС клопидогрель применяют дополнительно к ацетилсалициловой кислоте, начиная с нагрузочной дозы (300–600 мг).

Эффективность клопидогреля при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST доказана в нескольких исследованиях (CLARITY-TIMI-28, COMMIT/CCS-2, ExTRACT-TIMI 25). В исследовании CLARITY-TIMI-28 установлено, что у пациентов со STEMI, получающих дополнительно к ацетилсалициловой кислоте и стандартной фибринолитической терапии клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг и поддерживающей 75 мг, наблюдается:

- снижение на 36% ( $p < 0,001$ ) частоты реоклюзии инфарктзависимой коронарной артерии или смерти от инфаркта миокарда в госпитальный период;
- в течение 30 дней снижение риска развития внезапной смерти, инфаркта миокарда или возвратной ишемии, требующей ургентной реваскуляризации на 20% ( $p = 0,03$ );
- не отмечено статистически достоверного увеличения больших кровотечений.

Не менее обнадеживающие результаты получены и в исследованиях с использованием инвазивных вмешательств. Так в исследовании PCI-CURE показано, что применение клопидогреля у больных с перкутантными вмешательствами снижает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 31%.

Несмотря на то что результаты, полученные в клинических исследованиях, являются наиболее значимым аргументом при разработке стандартов лечения больных, при включении больных в исследование проводится некая селекция согласно критериям включения

и исключения, и часть пациентов остается неохваченной. Поэтому значительный интерес представляют результаты регистров, в которых анализируется рутинная врачебная практика.

Согласно данным регистра ACOS, проводимого в Германии, с участием 16 817 больных ОКС дополнительное применение клопидогреля снижает смертность в течение года с 12,4 до 3,7% независимо от тромболизиса, чрезкожной ангиопластики или без реперфузии.

Регистр CRUSADE (США), включивший 113 595 пациентов с инфарктом миокарда без элевации ST с 501 клиники, показал, что полное выполнение рекомендаций ACC/AHA (бета-блокаторы, клопидогрель, гепарин и блокаторы гликопротеиновых рецепторов) за последние годы выросло с 30 до 48%. А с увеличением на 10% выполнения рекомендаций наблюдается снижение летальности на 10%.

Несмотря на столь впечатляющую эффективность клопидогреля в клинических исследованиях и регистрах, часто при лечении конкретного больного мы не получаем желаемого результата. Поэтому следует более подробно остановиться на возможных причинах недостаточного эффекта клопидогреля.

Возможные механизмы снижения эффекта клопидогреля:

- Полиморфизм/мутации генов рецепторов на тромбоцитах.
- Наличие сахарного диабета.
- Недостаточная доза препарата.
- Прием препаратов, влияющих на эффективность клопидогреля.
- Использование клопидогрелей с неподтвержденной эквивалентностью.

Известно, что антитромбоцитарное действие клопидогреля связано с ингибированием АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов за счет связывания специфических P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, находящихся на мембране тромбоцита (рис.). Взаимодействуя с этими рецепторами, клопидогрель нарушает внутрирецепторные связи и удаляет их с мембраны, тем самым делая невозможным связывание с АДФ. Доказано, что существует генетический полиморфизм рецепторов P2Y<sub>12</sub>, обусловленный Act-Met-мутацией и влияющий на эффективность препарата. Наличие данной мутации сопровождается нарушением взаимодействия клопидогреля с рецептором и снижением эффективности терапии.

Снижение эффективности клопидогреля может быть связано с наличием сопутствующей патологии — сахарного диабета. О недостаточной эффективности антитромбоцитарной терапии при сахарном диабете свидетельствует несколько фактов: клинические проявления атеротромбоза являются непосредственной причиной смерти у 80% больных сахарным

диабетом, а по результатам 9 клинических исследований (4961 больных с сахарным диабетом) антиагреганты снижают риск событий всего на 7% (против 25% в популяции высокого риска). При этом сравнительный анализ эффективности аспирина и клопидогреля при сахарном диабете свидетельствует о преимуществе последнего в целом по группе и отсутствии достоверных отличий в подгруппе больных, получающих инсулинотерапию. Это не значит, что больным с сахарным диабетом не следует применять клопидогрель, скорее, это больные, нуждающиеся в двойной антитромбоцитарной терапии.

Важным моментом, который может влиять на эффективность клопидогреля, является выполнение рекомендаций, касающихся дозы препарата. Известно, что при ОКС необходимо использование нагрузочной дозы препарата. Такой подход базируется на доказанном факте, что нагрузочная доза клопидогреля способствует более быстрому и полному подавлению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Так, в исследованиях на здоровых добровольцах показано, что клопидогрель в дозе 75 мг только через 27 ч достигает 60% эффективности нагрузочной дозы препарата. При ОКС, когда объем поражения, а иногда и жизнь пациента, зависит от скорости и эффективности восстановления кровотока, пренебрежение нагрузочной дозой препарата является непростительной ошибкой. Ведь в исследовании CURE дополнительное назначение клопидогреля в нагрузочной дозе больным с ОКС обеспечивало расхождение кривых по суммарной конечной точке (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) уже через 2 ч и сохранялось в течение 12 ч.

Снижение эффективности клопидогреля может быть обусловлено и взаимодействием с другими препаратами. Достаточно долго дискутировался вопрос о снижении эффективности клопидогреля при одновременном применении с аторвастатином. Однако результаты субанализа исследований CHARISMA (более 16 тыс. пациентов) и PROVE-IT (более 4 тыс. пациентов, аторвастатин в дозе 80 мг) не показали влияния статинов на эффективность клопидогреля.

В последнее время в литературе появились многочисленные публикации, свидетельствующие о взаимодействии ингибиторов протонной помпы с клопидогрелем. Эти публикации базируются на результатах многоцентровых клинических исследований.

В исследовании MACE были включены 16 690 пациентов, получавших клопидогрель в связи с проведенным стентированием коронарных артерий. Наблюдение за больными в течение года показало, что блокаторы протонной помпы достоверно повышали риск кардиоваскулярных осложнений (с 39 до 57%). При этом случаи госпитализаций по поводу желудочно-кишечного кровотечения в группе больных, не получавших ингибиторов протонной помпы, составили 1,1%. Если сопоставить различия в частоте сердечно-сосудистых событий и кровотечений, становится очевидным, что к назначению ингибиторов протонной помпы пациентам, принимающим клопидогрель, следует подходить ответственно, строго соблюдая показания. В публикациях этого года (Siller-Matula, 2009) появились данные о том, что два представителя этой группы — эзомепразол и пантопризол — не влияют на антитромбоцитарную активность клопидогреля. Следует отметить, что H<sub>2</sub>-блокаторы и антациды также не снижают эффективность клопидогреля.

И, наконец, проблема, которая является причиной низкой эффективности не только клопидогреля, но и других лекарственных средств, — это использование генериков с недоказанной биоэквивалентностью. Изобилие

генериков в нашей стране приводит к тому, что я, будучи заведующей кафедрой кардиологии, затрудняюсь сказать, сколько в нашей стране препаратов клопидогреля и выучить их названия. Очень хотелось бы верить, что качество их достаточное и клиническая эффективность сопоставима с оригинальным Плавиксом. К сожалению, результаты исследования, опубликованные в Великобритании, посвященные сравнительной оценке различных клопидогрелей, внушают опасения. В статье приведен анализ чистоты 19 таблетированных препаратов клопидогреля: 18 аналогов против оригинального препарата. Среди сравниваемых препаратов эталон — Плавикс, 11 препаратов производства Индии, 3 — Уругвая, 1 — Китая, 1 — Доминиканской республики, 1 — Аргентины. Определение качества клопидогреля включало исследование состава (высокоэффективная жидкостная хроматография), выделение активного вещества — степень растворения и активность при хранении препарата.

При оценке состава клопидогреля определяли удельный вес двух изоформ S и R, так как известно, что активным соединением клопидогреля является S-изоформа, и чем больше R-формы, тем ниже эффективность препарата. В 60% копий отмечено 4-кратное повышение концентрации R-формы по сравнению с эталоном. Кроме того, согласно требованиям Европейской фармакопеи при сравнении 2 таблеток от 80 до 250 мг между собой различия не должны превышать 7,5%. Как свидетельствуют результаты анализа, 50% образцов не укладывались в колебания 95–105% действующего вещества в таблетке.

Сравниваемые образцы также имели существенные различия по растворимости. Согласно требованиям при хорошем качестве процент активного вещества, растворившегося в каждой из шести обследуемых таблеток, после 30 мин должен быть не менее 80%. Среди исследуемых образцов у 12 препаратов данный показатель составил менее 75%. А два препарата имели еще более значимые отличия — за 30 мин растворились на 51,3 и 60,9%.

Авторы исследования делают заключение, что большинство копий по своему качеству не были фармацевтически эквивалентны лекарственному продукту. Может быть, поэтому оригинальный препарат Плавикс занимает вторую позицию по продажам среди всех препаратов, продается более чем в 110 странах мира. В странах, где работает страховая медицина и вложения в лечение граждан достаточны, Плавикс является наиболее назначаемым среди других препаратов клопидогреля. Так, например, в Германии объемы ежегодных продаж Плавикса составляют 340 млн евро.

Безусловно, нам далеко до Германии по материальному обеспечению здравоохранения (3 тыс. долларов в год на жителя страны), и, к сожалению, экономические проблемы не позволяют нашим пациентам всегда пользоваться оригинальными препаратами. Но есть ситуации, когда «цену не обманешь», например инфаркт миокарда, когда необходим не просто клопидогрель, а клопидогрель, который доказал свою эффективность. Кроме того, необходимо помнить и о других факторах, которые влияют на эффективность, ведь применение омега-3 в остром периоде инфаркта миокарда является общепринятой практикой. Мы не учитываем, что этот препарат снижает эффективность Плавикса через сутки на 20–30%, а через 5 — на 80%.

Так хочется лечить и получать результат, на который рассчитываем! Надеюсь, что факты, изложенные в этой статье, помогут в достижении успеха.

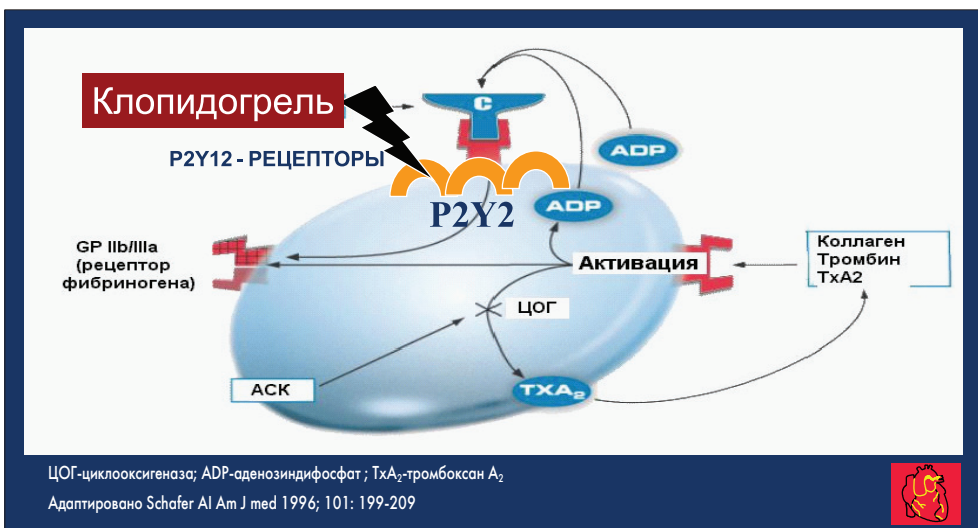


Рис. Механизм действия клопидогреля