

ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

© Е.З. ГОЛУХОВА, М.Н. РЯБИНИНА, 2013

УДК 616.12:615.22(048.8)

Современные аспекты антиагрегантной терапии

Е.З. Голухова, М.Н. Рябинина

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна;

Рябинина Мария Николаевна, e-mail: ryabinina.marija@yandex.ru

Двойная антиагрегантная терапия с применением аспирина и клопидогрела при остром коронарном синдроме (ОКС) и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) снижают риск ишемических событий. В последнее время все чаще уделяют внимание вариабельности ответа на антиагрегантную терапию. Высокая реактивность тромбоцитов увеличивает риск ишемических событий. Причины резистентности к антиагрегантам гетерогенны и многокомпонентны: клинические, клеточные и генетические. Клиническое значение полиморфизмов генов как причины резистентности к антиагрегантной терапии в настоящее время остается не вполне ясным. Остаточную активность тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии можно измерять различными методами. Общего мнения по поводу выбора метода исследования и критериев неэффективности лечения нет. Функцию тромбоцитов в настоящее время оценивают в клинических исследованиях, но не в обычной клинической практике. Требуется дополнительные исследования для решения вопроса о рутинной оценке функции тромбоцитов и индивидуальном подборе антиагрегантной терапии на основе этих тестов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; аспирин; клопидогрел; антиагрегантная терапия.

Current aspects of antiplatelet therapy

E.Z. Golukhova, M.N. Ryabinina

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; Roublevskoe shosse, 135, Moscow 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna;

Ryabinina Mariya Nikolaevna, e-mail: ryabinina.marija@yandex.ru

Dual antiplatelet therapy with the use of aspirin and clopidogrel in the presence of acute coronary syndrome (ACS) and at percutaneous coronary intervention (PCI) has reduced the risk of ischemic events. The more frequent attention has been paid recently to the variability of response to the antiplatelet therapy. High platelet reactivity increases the risk of ischemic events. The causes of resistance to antiplatelet agents are heterogeneous and multicomponent, i.e. clinical, cellular, and genetic. The clinical significance of genes polymorphism as a reason for resistance to antiplatelet therapy has remained at present not quite clear. The residual platelet activity on the background of dual antiplatelet therapy can be measured by various methods. There is no common opinion regarding the study technique as well as the criteria of treatment inefficiency. At present the platelet function has been assessed in clinical trials, but not in ordinary clinical practice. Additional research is required in order to settle the matter of routine assessment of platelet function and individual selection of antiplatelet therapy in accordance with the tests.

Key words: ischemic heart disease; aspirin; clopidogrel; antiplatelet therapy.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной из главных причин инвалидизации и смертности населения во многих промышленно развитых странах [1]. Чрескожные коронарные вмешательства

(ЧКВ) получили широкое распространение при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Активация и последующая агрегация тромбоцитов играет ключевую роль в развитии ишемических событий

и при остром коронарном синдроме (ОКС), и после проведения чрескожной коронарной ангиопластики [3].

Поиск различных комбинаций лекарственных средств, направленных на подавление этой активации, привел к тому, что уже более 15 лет двойная антиагрегантная терапия в виде аспирина в сочетании с клопидогрелом является «золотым стандартом» при проведении коронарной ангиопластики. Тем не менее в последнее время все чаще уделяют внимание вопросу вариабельности ответа на антиагрегантную терапию. Высокая реактивность тромбоцитов увеличивает риск ишемических событий.

Основные вопросы, которые ставят исследователи:

1. Каковы критерии и механизмы резистентности?
2. Какими известными методами ее можно определить и подтвердить?
3. Влияет ли генетический полиморфизм на лабораторные данные и «большие коронарные события»?
4. Влияет ли изменение лекарственной стратегии на риск ишемических событий?

Патогенез активации тромбоцитов

При проведении ЧКВ происходит травма сосуда, что вызывает повреждение эндотелия и атероматозной бляшки. Травма эндотелия вызывает обнажение субэндотелиального коллагена и фактора фон Виллебранда, который связывается с тромбоцитарными рецепторами и запускает каскад активации тромбоцитов, конечной точкой которого является активация гликопротеиновых рецепторов П₁б/П₁а.

В процессе тромбообразования тромбоцит проходит четыре стадии: адгезия, активация, высвобождение активных биологических веществ (таких как тромбоксаны, аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, гликопротеиновые (ГП) рецепторы — П₁б/П₁а), агрегация. При нарушении целостности эндотелия тромбоциты немедленно прикрепляются (адгезируют) к обнажившимся участкам субэндотелия. Важная

роль в активации тромбоцитов принадлежит адгезивным белкам, содержащимся как в плазме, так и в субэндотелии, прежде всего фибриногену и фактору фон Виллебранда. Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном А₂ — продуктом метаболизма арахидоновой кислоты. Вслед за адгезией тромбоцитов происходит их распластывание и реакция высвобождения гранул тромбоцитов. При этом выделяется целый ряд активных веществ, которые вызывают спазм сосудов, способствуют хемотаксису и пролиферации клеток, происходит стабилизация мембраны тромбоцита с образованием ГП-рецепторов П₁б/П₁а под действием АДФ и тромбоксана А₂, что стимулирует агрегацию тромбоцитов.

Образуется так называемый белый тромб. Таким образом, осуществляется первичный или тромбоцитарный гемостаз. Обнажившийся субэндотелий, а также целый ряд веществ, выделяемых тромбоцитами, приводит к активизации плазменного или вторичного гемостаза.

Активация плазменных факторов свертывания ведет к образованию фибрина, нити которого укрепляют тромбоцитарные агрегаты и формируют прочный «красный тромб». Тромбоциты продолжают играть важную роль и на этой стадии тромбообразования. Показано, что взаимодействие плазменных факторов свертывания идет преимущественно на мембранах тромбоцитов. Тромбоциты принимают непосредственное участие и в ретракции тромба [4].

Тромбоцитарный гемостаз максимальное значение имеет в капиллярах и небольших артериях, к которым относятся и большинство коронарных артерий. В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов: наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что в свою очередь способствует повреждению

эндотелия (с развитием эндотелиальной дисфункции) и «обнажению» коллагена, одного из главных факторов адгезии и агрегации тромбоцитов.

Таким образом, активация тромбоцитов — ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений. При понимании этого механизма становится ясной необходимость использования антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающихся ЧКВ [5–7].

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам и пути преодоления

На сегодняшний день известно более 20 лекарственных препаратов с различным механизмом действия, которые способны угнетать функцию тромбоцитов.

При проведении более чем 30 исследований, включавших тысячи пациентов, оценивали соотношение реактивности тромбоцитов при приеме антиагрегантов и риск развития неблагоприятных ишемических событий после ЧКВ. Исследователи пришли к одному и тому же выводу: все пациенты, которым проводили ЧКВ и которые имели высокую остаточную реактивность тромбоцитов в результате вариабельного ответа на клопидогрел, подвержены более высокому риску ишемических событий, включающих тромбоз стента [5, 6]. Эти выводы, безусловно, подтверждают необходимость проведения тестов для определения реактивности тромбоцитов перед выполнением ЧКВ.

В последние годы в литературе уделяют много внимания такому понятию, как резистентность к антитромбоцитарным препаратам (клопидогрелу и аспирину). Причины этой резистентности гетерогенны и многокомпонентны. Например, клинические (вес, возраст, снижение дозы или преждевременная отмена препарата, плохая всасываемость, влияние лекарственных средств, диабет), клеточные (ускоренное образование пула тромбоцитов, снижение метаболической активности, нарушение регуляции P2Y₁₂ или P2Y₁, нарушение ак-

тивации P2Y₁). Имеются работы, в которых было показано, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), играющего важную роль в развитии атеротромбоза, повышен у пациентов с аспиринорезистентностью [8]. Согласно работам российских ученых при высоком уровне различных маркеров системного воспаления (лейкоцитов, sP-селектина, фактора фон Виллебранда) отмечается повышенная реактивность тромбоцитов, оцененная с помощью различных методов: лазерной и многоэлектродной агрегометрии с использованием индуктора АДФ, теста VerifyNow на действие клопидогрела. Кроме того, у пациентов с исходно высоким уровнем вчСРБ повышенная реактивность тромбоцитов была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в отношении повторного инфаркта миокарда в течение всего срока наблюдения ($p=0,021$), в то время как у пациентов с низким уровнем вчСРБ данная взаимосвязь теряла статистическую значимость. Исходя из этих данных можно предположить, что влияние высокой реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии на прогноз пациентов с ОКС может быть частично обусловлено запуском реакции системного воспаления [9].

С другой стороны, существуют работы, в которых показано, что характер воспалительных реакций после проведения эндоваскулярного лечения не связан с использованием антиагрегантных средств, а зависит исключительно от специфики самой процедуры стентирования и типа используемого стента [10]. В последнее время все чаще уделяют внимание вопросу генетических причин, таких как полиморфизм CYP, GPIa, P2Y₁₂, GPIIb.

Остается неясным, что понимать под резистентностью к аспирину и клопидогрелу. Некоторые ученые подразумевают отсутствие клинического эффекта при использовании данных препаратов и предлагают назвать это явление клинической резистентностью. Другие предполагают,

что существует истинная лабораторная резистентность к аспирину или клопидогрелу, которую вызывает именно генетический полиморфизм рецепторов или ферментов тромбоцитов, и употребляться такой термин должен только тогда, когда действие антитромбоцитарных препаратов было документировано специфическими лабораторными тестами.

Сначала исследовали чувствительность к аспирину. Ацетилсалициловая кислота (АСК), или аспирин, – это препарат, который первым стал использоваться при лечении ОКС [3, 11]. Аспирин является фундаментальным компонентом лечения больных самыми разными сосудистыми заболеваниями, что было продемонстрировано во многих исследованиях. Метаанализ Anti-thrombotic Trialists' Collaboration (2002 г.), включивший 135 000 лиц из 283 рандомизированных контролируемых исследований, подтвердил профилактическое влияние аспирина после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), при стабильной и нестабильной стенокардии, после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и коронарного стентирования, после ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА), при поражениях периферических артерий [6]. На сегодняшний день в лечении и профилактике тромбозов преимущество отдается использованию малых доз АСК. В руководстве ACC/AHA/SCAI по ЧКВ (2005 г.) в качестве базисного антитромбоцитарного препарата рекомендован аспирин в дозе 325 мг, что было основано главным образом на результатах исследований TAXUS IV и SIRIUS. К настоящему времени доказательная база пополнилась сведениями об использовании диапазона доз аспирина от 75 до 325 мг (исследования RAVEL, E-SIRIUS, C-SIRIUS, TAXUS I, TAXUS II, TAXUS III, TAXUS V, TAXUS V ISR, TAXUS VI, DELIVER, ELUTES, ISAR-DESIRE, ISAR-DIABETES, SIRTAX, TAXi, REALITY) [6].

В исследовании D.S. Sane и соавт. (2002 г.) резистентность к аспирину диа-

гностировали при наличии соответствующих показателей любых из пяти лабораторных тестов [5–7], таких как:

- коллагениндуцированная агрегация тромбоцитов более 70 %;
- АДФ-агрегация тромбоцитов свыше 60 %;
- агрегация в цельной крови более 18 Ом;
- повышение активности гликопротеинов IIb/IIIa свыше 220 ЕД;
- Р-селектин более 8 % (22 из гемостаза).

Р.А. Gum и соавт. (2001 г.) при АДФ-агрегации тромбоцитов более 70 % и агрегации с арахидоновой кислотой свыше 20 % считали, что присутствует резистентность к аспирину [5].

Американские исследователи из медицинской школы Перельмана при Университете Пенсильвании сделали попытку обнаружить людей, устойчивых к действию аспирина, среди 400 здоровых добровольцев. Ученые давали им аспирин в дозе 325 мг со специальным покрытием, которое должно защищать стенки желудка от воздействия препарата. Сначала резистентность к аспирину была обнаружена у трети испытуемых. Но через некоторое время ученые снова проверили этих же участников проекта на устойчивость к аспирину. Резистентность снова была обнаружена у трети испытуемых, но это были уже другие люди. Оказалось, что о стабильной резистентности к аспирину нельзя говорить ни для одного из участников эксперимента.

Лабораторные исследования показали, что ни один из существующих методов определения устойчивости к аспирину не дает достоверных результатов, если использовать таблетки с покрытием. Для устранения потенциальной причины «псевдорезистентности» ученые провели те же самые тесты, но использовали таблетки без покрытия. При этом резистентность не удалось обнаружить ни у одного испытуемого. Она также не определялась при удлинении интервала между приемом препарата и измерением устойчивости к аспирину.

Ученые определили, что покрытие на таблетках задерживает усваиваемость препарата. Это приводит к ложным выводам о резистентности к аспирину. Тромбоциты у таких пациентов вполне чувствительны к действию препарата, как и у других людей [12].

По данным исследований, чаще всего причиной резистентности является нарушение схем приема аспирина. Поэтому вне научных исследований в настоящее время не следует ни применять тесты на резистентность к аспирину у больных, ни изменять терапию на основании этих тестов. Подобные выводы были сделаны рабочей группой по изучению резистентности к аспирину, созданной консенсуальной группой Международного общества тромбозов и гемостаза (ISTH) и Американским колледжем грудных врачей (ACCP), а также Европейским обществом кардиологов (ESC) [5].

В отличие от аспирина тесты на клопидогрел показали его переменный ответ. Во многих исследованиях подтверждено снижение сердечно-сосудистого риска при использовании клопидогрела у больных с ИБС [3]. Эффективность клопидогрела при ОКС, ЧКВ, остром инфаркте миокарда была подтверждена в ряде больших клинических исследований [13].

Исследование CURE было выполнено у больных с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента *ST* с участием 12 562 больных, получавших помимо базовой терапии АСК клопидогрел или плацебо в течение 3–12 мес. В группе клопидогрела были выявлены более низкий уровень сердечно-сосудистой смертности (ССС), ИМ, ишемических инсультов (ИИ) по сравнению с группой плацебо (9,3 и 11,4 % соответственно, $p < 0,001$) [14]. В дополнительном исследовании PCI-CURE с участием 2568 больных с ОКС без подъема сегмента *ST*, которым было выполнено ЧКВ, также было выявлено преимущество комбинированной терапии клопидогрела и АСК в отношении уровня СССР, ИМ и экстренной коронарной реваскуляризации в течение

30 дней после ЧКВ по сравнению с АСК (4,5 и 6,4 % соответственно, относительный риск 0,70, $p = 0,03$) [15].

В исследовании CREDO 2116 больных были разделены на две группы: получавшие клопидогрел и АСК или плацебо и АСК (с 29-го дня в течение 1 года после ЧКВ). Было выявлено, что длительная терапия клопидогрелом ассоциировалась со значительным снижением риска смерти, ИМ или инсульта по сравнению с группой плацебо (8,5 и 11,5 % соответственно, $p = 0,02$). Применение нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг до процедуры существенно не влияло на риск смерти, ИМ или необходимость экстренной реваскуляризации в течение 28 дней. Однако риск развития указанных состояний был несколько ниже у больных, принимавших клопидогрел как минимум за 6 ч до ЧКВ: наблюдалось относительное снижение риска – 38,6 % ($p = 0,051$) [13, 16].

Изучение клопидогрела при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* как с применением ЧКВ, так и без процедур реваскуляризации проводилось в исследованиях CLARITY и PCI-CLARITY. По результатам исследований были выявлены более низкие уровни СССР, повторных ИМ и ИИ у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с монотерапией АСК (CLARITY: 15 и 21,7 % соответственно, $p < 0,001$; PCI-CLARITY: 3,6 и 6,2 % соответственно, $p < 0,008$) [13, 17, 18].

Двойная антитромбоцитарная терапия с применением клопидогрела также стала основной после проведения ЧКВ. Согласно рекомендациям по реваскуляризации ESC 2010 г., продолжительность лечения при ОКС в случае постановки металлических стентов должна составлять от 1 до 12 мес, стентов с лекарственным покрытием – 12 мес. При этом более долговременная терапия в этой группе может быть проведена, если в анамнезе есть такие тромботические эпизоды, как инфаркт миокарда, а риск кровотечений низок [13, 19].

Сочетание аспирина с антагонистами витамина К, двойная антиагрегантная терапия аспирином и тиенопиридином подтвердили свою эффективность относительно уменьшения ишемических событий, но увеличение геморрагических событий и наличие побочных эффектов на фоне терапии ограничило прием данных схем терапии. [3]. Так, двойная антиагрегантная терапия (аспирин и клопидогрел) стала стандартом при проведении эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях [3, 5, 6].

Растущее число доказательств взаимоотношений между неадекватным тромбоцитарным ответом на клопидогрел и риском ишемических событий стало предметом многочисленных исследований.

Разный ответ P2Y₁₂-рецепторов на клопидогрел приводит к различному ответу тромбоцитов. Как известно, клопидогрел – это пролекарство, на метаболизм которого могут влиять различные лекарственные формы препаратов и активность цитохрома P450. В многочисленных исследованиях доказана непосредственная связь между нечувствительностью к клопидогрелу и тромбозами стентов [5, 6, 13, 20, 21]. Все это привело к поиску методов лабораторного контроля за адекватностью антиагрегантной терапии и новых форм препаратов, не зависящих от метаболизма. Существует несколько методов для оценки реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела.

Лабораторные методы оценки реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела

Важно не только оценить реактивность тромбоцитов, но и получить доказательства взаимосвязи между результатами различных методов оценки и клиническими событиями. Наиболее достоверным методом оценки реактивности тромбоцитов в настоящий момент является световая агрегометрия. Но данный метод трудоемок в выполнении, достаточно длителен и тре-

бует специального персонала. В связи с этим осуществляется поиск методов измерения реактивности тромбоцитов, которые могут быть проведены в более короткие сроки и не требуют специальной подготовки. Однако данные, полученные при применении разных методик, отличаются. Их прогностическое значение не сравнивали в большом проспективном исследовании, и неизвестно, какому (каким) из быстро выполняемых (прикроватных) тестов следует отдавать предпочтение. А именно такой тест востребован в клинической практике.

Пробел был восполнен в исследовании POPULAR [22, 23]. В исследование были включены 1069 пациентов, получавших клопидогрел. Реактивность тромбоцитов измеряли с помощью трансмиссионной агрегометрии, методами VerifyNow P2Y₁₂, Plateletworks и системы анализа функции тромбоцитов PFA-100 с картриджами с коллагеном/АДФ и INNOVANCE PFA P2Y. В исследовании POPULAR повышенная реактивность тромбоцитов приравнена к основным факторам риска ишемических событий. По результатам этого исследования только три теста достоверно коррелировали с неблагоприятными ишемическими исходами: трансмиссионная агрегометрия (ОР 1,7 [95 % ДИ: 8,9–15] против ОР 6,0 [95 % ДИ: 4,2–8,2]; $p < 0,001$), VerifyNow P2Y₁₂ (ОР 13,3 [95 % ДИ: 10,2–17,0] против ОР 5,7 [95 % ДИ: 4,1–7,8]; $p < 0,001$), Plateletworks (ОР 12,6 [95 % ДИ: 8,8–17,2] против ОР 6,1 [95 % ДИ: 3,8–9,2]; $p = 0,005$). Высокая реактивность тромбоцитов соответствовала значениям: более 42,9 % с 5 ммоль/л АДФ и более 64,5 % с 20 ммоль/л АДФ по данным световой агрегометрии, более 236 – по данным VerifyNow, более 80,5 – по данным Plateletworks. Данные ни одного теста не коррелировали с риском кровотечений [22, 23].

Персонализированный подбор антиагрегантной терапии представляется перспективным направлением. Положительное влияние индивидуальных доз антиагрегантов

было подтверждено в двух крупных рандомизированных исследованиях. В дальнейших исследованиях результаты были не столь убедительны. Так, в TRITON-TIMI 38 риск первичных конечных точек, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта в группе пациентов, получавших прасугрел, была на 2,3 % ниже [3, 24]. В исследовании PLATO использование тикагрелора снижало риск ишемических событий на 1,9 % [3, 25–27], однако увеличивало риск кровотечений на 0,5–0,6 % по сравнению со стандартной терапией. В исследовании CURRENT/OASIS-7 увеличение дозы клопидогрела (600 мг нагрузочной и 150 мг поддерживающей в сравнении со стандартной терапией в виде 300 мг нагрузочной дозы и 75 мг поддерживающей) не показало статистически значимых различий в конечных точках [3]. В исследовании TRIGGER-PCI выдвинута идея о необходимости контроля антиагрегантной терапии для снижения риска кровотечений [3]. В исследовании ADAPT-DES, в котором оценку функции тромбоцитов проводили с помощью VerifyNow, показано, что при ОКС увеличение единиц PRU (P2Y12 reaction units) выше 230 являлось независимым предиктором тромбоза стентов. У пациентов со стабильной стенокардией рутинная оценка функции тромбоцитов не влияла на прогноз и имела малую прогностическую ценность [3]. К подобному выводу пришли в исследовании ARCTIC, в которое было включено 2500 пациентов. В этом исследовании сравнивали две группы больных, в одной из которых изменялась антиагрегантная терапия в зависимости от значения агрегации, измеренной VerifyNow, в другой группе оставалась стандартная антиагрегантная терапия (аспирин 75 мг с клопидогрелом 75 мг). В исследовании ARCTIC продемонстрировано, что группы через 1 год после имплантации стентов статистически не различались по клиническим исходам (по смерти, числу инфарктов миокарда,

ишемических инсультов и повторных реваскуляризации) [3].

На Европейском конгрессе кардиологов, проходившем в 2010 г., был представлен дополнительный анализ результатов сразу нескольких исследований, которые в определенной степени дали ответ на вопрос, как повысить эффективность терапии антиагрегантами у больных с высоким риском тромбозов. Существуют версии, основанные на генетическом полиморфизме рецепторов, отвечающих за связывание с метаболитом клопидогрела. В ряде исследований получены доказательства межличудивидуальных различий в активности ферментов системы цитохрома P450, отвечающей за реакцию тромбоцитов на прием клопидогрела [28].

Генетический полиморфизм CYP2C19

Как известно, клопидогрел – это неактивный метаболит, который активизируется через систему цитохрома (CYP) с участием различных ферментов.

Метаболизм любого препарата, осуществляемый с участием P450, подвержен влиянию многих лекарственных средств, в связи с чем индивидуальные особенности реакции на применение клопидогрела могут быть обусловлены лекарственными взаимодействиями. Клиническое значение полиморфизма генов как причины резистентности к антиагрегантной терапии в настоящее время остается не вполне ясным. Существуют различные генетические варианты, но большую доказательную базу имеет CYP2C19. В проведенных исследованиях и метаанализах были изучены различные генетические варианты, но только система CYP2C19 (аллели 2 и 3) ассоциировалась с вариabельным ответом на антиагреганты у здоровых добровольцев. У пациентов, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3, отмечается слабый антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с нарушением образования его активного метаболита в печени, что обуславливает генетически детерми-

нированную резистентность к данному препарату. Клинические последствия данного феномена состоят в том, что у носителей аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3, получающих клопидогрел, выше риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов [28]; и это продемонстрировано также в популяции пациентов [28]. При изучении пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, было показано, что носительство двух аллелей CYP2C19*2 ассоциировалось с увеличением смертности от сердечно-сосудистых событий в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой, при проведении ЧКВ – в 3,4 раза.

Проведено мало исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору антиагрегантов с традиционными методами применения клопидогрела без предварительного фармакогенетического тестирования. Стратегия преодоления резистентности к клопидогрелу, учитывая реактивность тромбоцитов, зависящую в том числе от генетического полиморфизма, изучена в исследовании GRAVITAS. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, включавшее 5429 пациентов со стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST, которым выполнена имплантация покрытых стентов. Агрегационную способность определяли с помощью теста VerifyNow P2Y12 через 12–24 ч. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов отмечена у 2214 пациентов (40,8 %). В исследовании показано, что у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов удвоение дозы клопидогрела не привело к улучшению клинических исходов. У 1152 пациентов было проведено генотипирование. В этом анализе показано, что наличие генотипа CYP2C19, соответствующего медленным метаболитам, ассоциировалось с высокой постпроцедурной реактивностью тромбоцитов даже при увеличении доз клопидогрела. Носители гомозиготных

аллелей в ответ на увеличение доз клопидогрела имели такой же плохой ответ, как и носители гомозиготных аллелей, получавших стандартные дозы клопидогрела. Авторы исследования сделали вывод, что рутинное использование высоких доз клопидогрела у пациентов с выявленной высокой реактивностью тромбоцитов после ЧКВ не рекомендуется [3, 5, 6, 28].

В исследовании CURRENT/OASIS-7 было показано, что удвоение дозы клопидогрела улучшило результат в отношении предупреждения сердечно-сосудистых событий, однако существенно увеличило риск кровотечений. Дополнительный анализ результатов исследований TRITON-TIMI 38 показал, что эффективность прасугрела, в отличие от клопидогрела, не зависит от полиморфизма гена [3, 5, 24]. Наконец, дополнительный анализ исследований PLATO продемонстрировал, что тикагрелор достоверно более эффективен, чем клопидогрел, и его эффективность не зависит от генетических особенностей организма [3, 5, 25–28]. Однако не стоит забывать, что на реактивность тромбоцитов, кроме генетических особенностей организма, оказывают влияние такие факторы, как пол, возраст, сахарный диабет, ожирение, курение, взаимодействие с другими лекарственными веществами. Таким образом, метод оценки реактивности тромбоцитов более достоверен при оценке адекватности ответа на клопидогрел, чем генотипирование. В клинической практике целесообразно применять предварительное генотипирование у групп высокого риска (ранее подтвержденные тромбозы стентов, сложная коронарная анатомия, многососудистое поражение, у пациентов, которым по каким-либо причинам планируется использовать клопидогрел в качестве единственного антиагреганта). При выявлении носительства CYP2C19*2 или CYP2C19*3 (в гетерозиготном или гомозиготном состоянии) рекомендуется прием клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг (в первый день), далее по 150 мг/сут.

Альтернатива для данной категории пациентов – выбор другого антиагреганта, например прасугрела или тикагрелора [29].

Эксперты Европейского общества кардиологов отмечают, что целесообразность применения генетического или функционального тестирования для индивидуального подбора или коррекции антиагрегантной терапии пока не определена [28, 29].

В последние годы были разработаны и испытаны антиагрегантные агенты – ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, которые могут стать альтернативой клопидогрелу.

«Новые» ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов

Прасугрел. Новый представитель тиенопиридинов, так же как и клопидогрел, является пролекарством, активный метаболит которого более быстро, полно и тесно связывается с рецепторами тромбоцитов P2Y₁₂, вызывая более выраженную, чем клопидогрел, ингибицию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Изучение этого препарата было проведено в ряде работ. Так, в исследовании JUMBO-TIMI 26 (2005 г.) изучали действие различных доз прасугрела и стандартной дозы клопидогрела. В исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы в эффективности и безопасности данных лекарственных средств. Результаты исследования TRITON-TIMI 38 показали, что прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, поддерживающая доза 10 мг/сут) эффективно действует у больных с ОКС, у пациентов с высоким и средним риском ОКС, которым проводили ЧКВ, и более эффективен в профилактике ишемических событий [20, 24]. Дополнительный анализ результатов исследования TRITON-TIMI 38 показал, что эффективность прасугрела, в отличие от клопидогрела, не зависит от полиморфизма гена [24]. У больных с ОКС на фоне сахарного диабета прасугрел значительно превосходит клопидогрел по эффективности и не увеличивает риск кровотечений [30].

В исследовании PRINCIPLE-TIMI 44 [5] по результатам испытаний сделан вывод о том, что достижение высоких уровней ингибиции тромбоцитарной агрегации может быть получено с помощью применения прасугрела более эффективно, чем при приеме высоких доз клопидогрела [30, 31]. Частота тяжелых геморрагических осложнений была выше в группе прасугрела, особенно у пациентов с инсультом и ТИА в анамнезе, у пожилых людей (75 лет и старше) и у пациентов с массой тела менее 60 кг. Частота кровотечений также увеличилась у пациентов группы прасугрела, которых направляли на раннее коронарное шунтирование. Если исключить больных с более высоким риском кровотечений, то прасугрел имеет значительные преимущества перед клопидогрелом по влиянию на риск сердечно-сосудистых исходов и не увеличивает частоту тяжелых кровотечений.

По мнению ряда авторов, прасугрел обладает потенциальной канцерогенностью [5, 30]. При детальном анализе данных TRITON-TIMI 38 с точки зрения потенциального риска развития раковых заболеваний в группе больных, принимавших прасугрел, было выявлено 92 случая раковых новообразований после рандомизации, в группе принимавших клопидогрел – 64 случая (1,5 против 1,2 %; $p > 0,05$) [5, 24]. Окончательное заключение по проблеме канцерогенности прасугрела, возможно, будет сделано по данным регистра TRILOGY-ACS.

Тикагрелор – нетиенопиридиновый блокатор АДФ-рецепторов, прямой ингибитор P2Y₁₂-рецепторов, обратимо ингибирующий функцию тромбоцитов. В исследовании PLATO применение тикагрелора (180 мг – нагрузочная доза, 90 мг дважды в день – поддерживающая доза) привело к значительному снижению частоты комбинированных клинических конечных точек, включавших смертность, по сравнению с клопидогрелом [30]. Частота тяжелых кровотечений, не связанных с коронарным

шунтированием, была сопоставимой с таковой в группе прасугрела в исследовании TRITON-TIMI 38, в то время как частота кровотечений, связанных с коронарным шунтированием, была ниже, чем в группе клопидогрела [24]. Последнее, скорее всего, было следствием более быстрой инактивации препарата после прекращения его приема. На Европейском конгрессе кардиологов в 2010 г. на основании предоставленных результатов, посвященных оптимизации антитромбоцитарной терапии у пациентов с резистентностью к клопидогрелу, был сделан вывод, что тикагрелор может эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов с резистентностью к клопидогрелу [5].

Кангрелор — обратимый ингибитор рецепторов P2Y₁₂ для внутривенного применения. Эффективность и безопасность кангрелора изучены в двух исследованиях: CHAMPION-PCI и CHAMPION PLATFORM. Исследования прекращены досрочно, в связи с тем что по сравнению с клопидогрелом и плацебо кангрелор не имеет преимуществ. Тем не менее исследователи надеются, что кангрелор может найти применение в клинической практике: у препарата самое короткое действие из всех антиагрегантов, что позволяет использовать его в тех случаях, когда предполагается быстрое прерывание действия антиагреганта при высоком риске кровотечений. В проведенном небольшом исследовании было показано, что у больных, подвергшихся ЧКВ, эффекты кангрелора сопоставимы с эффектами антагонистов гликопротеинов IIb/IIIa абцик-симаба [5].

Выводы

В настоящее время активно развивается хирургическое лечение ИБС. Двойная антиагрегантная терапия с применением аспирина и клопидогрела является «золотым стандартом» при проведении ЧКВ с имплантацией стентов. Однако варибельный ответ на антиагрегантную терапию, осо-

бенно на клопидогрел, приводит к увеличению ишемических событий и тромбозов стента. Известно, что высокая реактивность тромбоцитов сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов после ЧКВ. Остаточную активность тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии можно измерять различными методами. Общего мнения по поводу выбора метода исследования и критериев неэффективности лечения нет. Во многих исследованиях была выявлена ассоциация между нежелательными исходами и пониженным ответом на двойную антитромбоцитарную терапию, однако в рандомизированных исследованиях возможность улучшения исходов на фоне индивидуально подобранной антитромбоцитарной терапии не доказана. Функцию тромбоцитов в настоящее время оценивают в клинических исследованиях, но не в обычной клинической практике. Результаты исследований TRIGGER-PCI, ADAPT-DES, ARCTIC оказывают большое влияние на необходимость рутинной оценки функции тромбоцитов и персонализации антиагрегантной терапии, но еще возникает необходимость для проведения многочисленных исследований [3]. Будущие работы должны быть направлены на определение оптимальных методов оценки адекватности антиагрегантной терапии, путей преодоления резистентности к клопидогрелу и разработки оптимальных схем терапии, а также на расчет риска и пользы при увеличении доз антиагрегантной терапии и выявления оптимального «терапевтического окна» между ишемическими событиями и риском кровотечений.

Литература

1. Ashley E.A., Neibauer J. Cardiology explained. London: Remedica; 2004: 45–76.
2. Карпов Ю.А., Самко А.Н., Буза В.В. Коронарная ангиопластика и стентирование. М.: МИА; 2010: 119–64.
3. Trenk D. High on-treatment platelet reactivity and P2Y₁₂ antagonists in clinical trials. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11–12.

4. Васильева Е.Ю., Касьянова О.В., Шпектор А.В. Уровень С-реактивного белка и эффективность терапии аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2006; 45 (1): 66–7.
5. Деменьтьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах. Нарушения, профилактика, коррекция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 360–72.
6. Шамес А.Б. Атеросклероз: предупреждение тромбозов при хирургическом лечении стенотических поражений. М.: Бином; 2012: 1–86.
7. Grech E.D. (ed.) ABC of interventional cardiology. *BMJ*; 2004: 35–8.
8. Воробьева И.И., Рыжкова Е.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. *Креативная кардиология*. 2012; 1: 5–14.
9. Васильева Е.Ю. Клинико-патогенетическое значение изменений тромбоцитарного гемостаза при ишемической болезни сердца: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1992: 11–12.
10. Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В. и др. Влияние коронарного стентирования на динамику показателей реактивного белка и функцию эндотелия у больных ИБС. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2007; 6: 247.
11. Lewis H.D., Davis J.W., Archibald D.G. et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of veterans administration cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1369–75.
12. Grosser T., Fries S., Lawson J.A., Kapoor Sh.C., Grant G.R., Fitzgerald G.A. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013; 127: 377–85.
13. Бурякина Т.А., Затеициков Д.А. Место обратимых ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов при острым коронарном синдроме. *Кардиология*. 2012; 52 (4): 74–9.
14. 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. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494–502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.
15. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. 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: 527–33. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05701-4.
16. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 2411–20. doi: 10.1001/jama.288.19.2411.
17. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1179–89. doi: 10.1056/NEJ-Moa050522.
18. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Effect of clopidogrel pre-treatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005; 294: 1224–32. doi: 10.1001/jama.294.10.1224.
19. Terpening C. An appraisal of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin for prevention of cardiovascular events. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2009; 22: 51–6.
20. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: МИА; 2009: 163–288.
21. Brar S.S., ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (19): 1945–53.
22. Gurbel P.A., Tantry U.S. Platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents. *Circulation*. 2012; 125: 1276–87.
23. Syrbe G., Redlich H., Weidlich B. et al. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001; 3: 209–13.
24. 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: 1312–9.
25. Becker R.C., Bassand J.P., Budaj A. et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2933–44.
26. Held C., Asenblad N., Bassand J.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 672–84.
27. Mahaffey K.W., Wojdyla D.M., Carroll K. et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011; 124: 544–5.
28. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. М.; 2011: 1–84.
29. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.

30. *Wijns W., Kolh Ph., Danchin N.* et al. Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31 (20): 2501–55. doi: 10.1093/eurheartj/ehq277.
31. *Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е., Шахматов О.О., Джалилова Г.В., Илющенко Т.А.* Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2011; 2: 8–18.

References

1. *Ashley E.A., Neibauer J.* Cardiology explained. London: Remedica; 2004: 45–76.
2. *Karpov Yu.A., Samko A.N., Buza V.V.* Coronary angioplasty and stent implanting. Moscow: MIA; 2010: 119–64 (in Russian).
3. *Trenk D.* High on-treatment platelet reactivity and P2Y12 antagonists in clinical trials. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11–12.
4. *Vasil'eva E.Yu., Kas'yanova O.V., Shpektor A.V.* The level of C-reactive protein and efficacy of aspirin treatment in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2006; 45 (1): 66–7 (in Russian).
5. *Demen'teva I.I., Charnaya M.A., Morozov Yu.A.* Hemostasis system at surgery on heart and main vessels. Disorders, prophylaxis, correction. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 360–72 (in Russian).
6. *Shames A.B.* Atherosclerosis: thrombosis prevention at surgical treatment of stenotic lesions. Moscow: Binom; 2012: 1–86 (in Russian).
7. *Grech E.D.* (ed.) ABC of interventional cardiology. *BMJ*; 2004: 35–8.
8. *Vorob'eva I.I., Ryzhkova E.V., Vasil'eva E.Yu., Shpektor A.V.* Influence of systemic inflammation on the effect of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2012; 1: 5–14 (in Russian).
9. *Vasil'eva E.Yu.* Clinical-pathogenetic significance of changes in thrombocyte hemostasis in the presence of ischemic heart disease. Dr. med. sci. Diss. Moscow; 1992: 11–12 (in Russian).
10. *Buziashvili Yu.I., Samsonova N.N., Tseretely N.V.* et al. Impact of coronary stenting on dynamics of C-reactive protein levels and endothelial function in patients with ischemic heart disease. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2007; 6: 247 (in Russian).
11. *Lewis H.D., Davis J.W., Archibald D.G.* et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of veterans administration cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1369–75.
12. *Grosser T., Fries S., Lawson J.A., Kapoor Sh.C., Grant G.R., Fitzgerald G.A.* Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013; 127: 377–85.
13. *Buryakina T.A., Zateyshchikov D.A.* The place of reversible inhibitors of P2Y12 in acute coronary syndrome. *Kardiologiya.* 2012; 52 (4): 74–9 (in Russian).
14. *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. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494–502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.
15. *Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.* et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001; 358: 527–33. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05701-4.
16. *Steinhuibl S.R., Berger P.B., Mann J.T.* et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411–20. doi: 10.1001/jama.288.19.2411.
17. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M.* et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1179–89. doi: 10.1056/NEJ-Moa050522.
18. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M.* et al. Effect of clopidogrel pre-treatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA.* 2005; 294: 1224–32. doi: 10.1001/jama.294.10.1224.
19. *Terpening C.* An appraisal of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin for prevention of cardiovascular events. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2009; 22: 51–6.
20. *Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V.* Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. Moscow: MIA; 2009: 163–288 (in Russian).
21. *Brar S.S., ten Berg J., Marcucci R.* et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (19): 1945–53.
22. *Gurbel P.A., Tantry U.S.* Platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents. *Circulation.* 2012; 125: 1276–87.
23. *Syrbe G., Redlich H., Weidlich B.* et al. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001; 3: 209–13.
24. *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: 1312–9.

25. Becker R.C., Bassand J.P., Budaj A. et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2933–44.
26. Held C., Asenblad N., Bassand J.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 672–84.
27. Mahaffey K.W., Wojdyla D.M., Carroll K. et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011; 124: 544–5.
28. Sychev D.A. Pharmacogenomics testing: clinical interpretation of outcomes. Moscow; 2011: 1–84 (in Russian).
29. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
30. Wijns W., Kolh Ph., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31 (20): 2501–55. doi: 10.1093/eurheartj/ehq277.
31. Komarov A.L., Panchenko E.P., Donnikov A.E., Shakhmatov O.O., Dzhalilova G.V., Ilyushchenko T.A. Factors determining clinical efficacy of clopidogrel and prognosis in patients with stable form of ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2011; 2: 8–18 (in Russian).

Поступила 09.07.2013

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.22:615.015.3:616.126-089.168.1

Особенности дозирования варфарина в условиях полифармакотерапии у пациентов после имплантации искусственных клапанов сердца

Е.З. Голухова¹, С.М. Арсланбекова¹, Д.А. Сычев², Е.В. Кузнецова¹

¹ ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

² Центр клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ; Петровский б-р, 8, Москва, 127051, Российская Федерация; ГУЗ ГКБ № 23 им. «Медсантруд» ДЗ г. Москвы; ул. Яузская, 11, Москва, 109240, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна;

Арсланбекова Серминаз Махмудовна, e-mail: xodiki10.ru@mail.ru;

Сычев Дмитрий Александрович;

Кузнецова Елена Владиславовна

Цель. Изучение влияния межлекарственного взаимодействия на поддерживающую дозу варфарина в раннем послеоперационном периоде в условиях полифармакотерапии.

Материал и методы. В исследование вошли 76 пациентов, средний возраст которых составил 45 ± 13 лет. Им было выполнено протезирование клапанов сердца. На 2–4-е сутки после операции всем пациентам назначали варфарин по стандартной схеме 5 мг/сут под контролем международного нормализованного отношения (МНО). В сочетании с варфарином пациенты получали лекарственные средства (ЛС), необходимые для профилактики и лечения послеоперационных осложнений. Носительство генотипов CYP2C9 определяли методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР–ПДРФ) после предварительного выделения ДНК из цельной крови.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде подобранные дозы варфарина были статистически значимо ниже, чем в позднем ($4,4 \pm 1,8$ мг против $5,6 \pm 2,1$ мг, $p = 0,001$). В результате генотипирования выявлены статистически значимо низкие терапевтические дозы варфарина у пациентов с генотипом