

Зилт в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Основные результаты исследования ЗЕВС: эффективность препаратов, механизм резистентности к ацетилсалициловой кислоте, ближайшие и отдаленные клинические результаты

Ю.И. Гринштейн^{1*}, А.А. Савченко², И.В. Филоненко¹, Е.А. Савченко³

¹ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

²НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН; ³Краевая клиническая больница. Красноярск, Россия

Zyllt and acetylsalicylic acid in coronary atherosclerosis patients after coronary artery bypass graft intervention. Main results of the ZEUS Study: medication effectiveness, acetylsalicylic acid resistance mechanisms, short and long-term clinical outcomes

Yu.I. Grinstein^{1*}, A.A. Savchenko², I.V. Filonenko¹, E.A. Savchenko³

¹V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University' ²Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ³Regional Clinical Hospital. Krasnoyarsk, Russia

Цель. Изучить эффективность и безопасность клопидогрела по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий (КА) после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Исследовать внутриклеточную метаболическую активность тромбоцитов и ее связь с агрегацией под влиянием этих препаратов.

Материал и методы. У 94 мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте 45-72 лет с исходно повышенной по сравнению с контролем агрегацией тромбоцитов (АгТ) была выполнена рандомизация для лечения клопидогрелом (n=44) в дозе 75 мг/сут. или АСК (n=50) в дозе 75-100 мг/сут. Пациенты, не реагировавшие на 2-недельную терапию одним из препаратов, были отнесены к группе резистентных.

Результаты. У пациентов с ИБС после АКШ в 24% случаев развивается резистентность к АСК. В отличие от АСК механизма действия клопидогрела направлен на выраженное ингибирование энергетических процессов тромбоцитов, перераспределения субстратов на реакции, обеспечивающие синтез веществ небелковой природы в тромбоцитах. Возможно, этими особенностями внутриклеточного метаболизма тромбоцитов при лечении клопидогрелом или АСК объясняется ответ на вопрос, почему при применении АСК резистентность развивается, а при терапии клопидогрелом таковой не установлено. Анализ конечных точек показал бесспорное преимущество клопидогрела перед АСК в профилактике острого коронарного синдрома, стенокардии de novo и кардиоваскулярной смерти при 2-летнем наблюдении за пациентами после АКШ.

Заключение. На терапии клопидогрелом отсутствовали случаи лабораторной резистентности, а ближайшие и отдаленные результаты по профилактике острых коронарных событий достоверно лучше таковых на АСК.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, профилактика острых коронарных событий.

© Коллектив авторов, 2009
E-mail: grinst@online.ru

[¹Гринштейн Ю.И. (* контактное лицо) – зав. кафедрой терапии ИПДО, ²Савченко А.А. – зав. лабораторией, ³Филоненко И.В. – аспирант кафедры, ³Савченко Е.А. – врач-гемостазиолог, аспирант].

Aim. To study the effectiveness and safety of clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA) in coronary atherosclerosis (CA) patients after coronary artery bypass graft surgery (CABG). To investigate intracellular metabolic activity of platelets and its association with platelet aggregation.

Material and methods. In total, 94 45-72-year-old men with coronary heart disease (CHD) and initially increased platelet aggregation (PLA) were randomised into two groups, receiving clopidogrel (75 mg/d; n=44) or ASA (75–100 mg/d; n=50). The patients not responding to the two-week therapy were regarded as therapy-resistant.

Results. In CHD patients after CABG, ASA resistance developed in 24%. In contrast to ASA, clopidogrel action mechanisms are based on the inhibition of platelet energy metabolism, and increased substrate flow towards non-protein synthesis in red blood cells. These features could explain the development of laboratory-diagnosed resistance for ASA, but not clopidogrel. End-point analysis demonstrated that clopidogrel is more effective than ASA in the prevention of acute coronary syndrome, de novo angina, and cardiovascular death during the two-year follow-up of the post-CABG patients.

Conclusion. Clopidogrel therapy was not associated with laboratory-diagnosed resistance, and was more effective in terms of acute coronary event prevention than ASA.

Key words: Coronary heart disease, coronary artery bypass graft surgery, clopidogrel, acetylsalicylic acid, acute coronary event prevention.

Антитромбоцитарная терапия — важнейшее звено в профилактике острых коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. после хирургической реваскуляризации. Согласно данным доказательной медицины и реальной клинической практики больным ИБС после аортокоронарного шунтирования (АКШ) назначается ацетилсалициловая кислота (АСК), которая позволяет предупреждать тромбозы аортокоронарных и маммарнокоронарных анастомозов [1,2]. Вместе с тем, у ряда пациентов, перенесших АКШ и получающих длительную терапию АСК, наблюдаются тромботические окклюзии шунтов, наряду с атеротромбозом в нативных коронарных артериях (КА) [3]. Одной из причин атеротромбоза и тромбозов шунтов является резистентность к АСК [4,5]. В зависимости от чувствительности методов определения резистентности к АСК, частота данного феномена составляет от 4% до 59,5% [6-8]. Обсуждаются многочисленные механизмы резистентности к АСК, включая клинические, клеточные и генетические [4]. Среди клинических факторов обращают внимание на возможное нарушение всасывания АСК, взаимодействие с нестероидными противовоспалительными препаратами, уменьшение антитромбоцитарной эффективности АСК при остром коронарном синдроме (ОКС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарном диабете, гиперлипидемии и т.д.

Как преодолеть возникшую проблему и уменьшить риск сосудистых тромбозов у пациентов после АКШ? Согласно рекомендациям American College of Chest Physicians, у больных с ОКС без подъема сегмента ST после АКШ к терапии АСК следует добавить клопидогрел в течение 9-12 мес. [9]. Предварительные результаты исследования ЗЕВС (Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после АКШ) показали преимущество терапии клопидогрелом перед АСК у больных после АКШ [10].

В связи с вышеизложенным представляется чрезвычайно перспективным изучение эффективности клопидогрела у больных ИБС после АКШ. Поэтому целью завершившегося открытого, проспективного, рандомизированного, сравнительного исследования ЗЕВС было изучение эффективности и безопасности клопидогрела по сравнению с АСК у пациентов с атеросклерозом КА после АКШ. Была исследована внутриклеточная метаболическая активность в тромбоцитах и ее связь с агрегацией на терапии данными препаратами. Проведен детальный анализ ближайших и отдаленных клинических исходов лечения клопидогрелом и АСК.

Материал и методы

Под наблюдением находились 94 пациента мужского пола в возрасте 45-72 лет с диагнозом ИБС. Критериями включения в исследование были стабильная стенокардия II-IV функциональных классов согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, предстоящая операция АКШ, мужской пол, подписанное информированное согласие. Критериями исключения служили: острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, почечная недостаточность (креатинин плазмы >160 ммоль/л), печеночная недостаточность, аллергия на тианопиридины или АСК, необходимость применения прямых и непрямых антикоагулянтов. Контрольная группа (ГК) состояла из 32 доноров. Перед включением в исследование до АКШ у пациентов изучали гемостаз на фоне отмены АСК в течение 7-10 дней. У 94 больных с исходно повышенной по сравнению с контролем агрегацией тромбоцитов (АгТ), индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) 5мМ и адреналином 10 мкг/мл, была выполнена рандомизация для терапии клопидогрелом (Зилт, КРКА, Словения) в дозе 75 мг/сут. (n=44) или АСК в дозе 75-100 мг/сут. (n=50). Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, выраженности коронарной болезни сердца (КБС) и ассоциированным состояниям. Перенесенный в анамнезе ИМ был у 70-72% пациентов. Сочетание стабильной стенокардии и гипертонической болезни наблюдалось у 95% и 93% пациентов, соответственно. Систолическая дисфункция с фракцией выброса (ФВ) <45% диагностирована у 18 больных. У всех пациентов до АКШ, а также на 12-14 сут. и через 3 мес. после

АКШ определялись показатели гемостаза. Изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: подсчет числа тромбоцитов, спонтанная и индуцированная АгТ (сАгТ и иАгТ) на агрегометре «Биола» (индукторы: АДФ 5мМ, адреналин 10 мкг/мл), концентрация фактора Виллебранда [11,12]. Пациенты, не реагировавшие согласно данным агрегатометрии на 2-недельную терапию одним из препаратов (АСК или клопидогрел), были отнесены к группе резистентных к лечению. О состоянии коагуляционного гемостаза судили по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового отношения (ПО), результаты которых выражали в виде нормализованного отношения (н.отн.); концентрации фибриногена (г/л), уровню растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мг/%) [11,12].

Исследовали состояние внутриклеточного метаболизма тромбоцитов. После выделения тромбоцитов из периферической крови активность никотинамидадениндинуклеотид (НАД)- и НАДФосфат (НАДФ)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах исследовали с помощью биolumинесцентного метода [13,14]. Определяли уровни активности следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ, КФ 1.1.1.8), малик-фермента (НАДФМДГ, КФ 1.1.1.40), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ, КФ 1.1.1.27), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ, КФ 1.1.1.37), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ и НАДФН-ГДГ, КФ 1.4.1.4), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДН-ГДГ, КФ 1.4.1.2), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ, КФ 1.1.1.41 и НАДФ-ИЦДГ, КФ 1.1.1.42, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР, КФ 1.6.4.2).

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах (Е) на мг белка, где 1Е=1 мкмоль/мин [15]. Концентрацию белка в тромбоцитах определяли по методу Бредфорда [16].

В процессе 2-летнего наблюдения оценивали частоту нежелательных коронарных событий, а именно появление стенокардии, наличие ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, или коронарной смерти. Отслеживались также осложнения лекарственной терапии: малые и большие кровотечения, аллергические реакции.

При статистической обработке материала описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C₂₅ и C₇₅). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Различия между исследуемыми показателями определяли по U-критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

Результаты и обсуждение

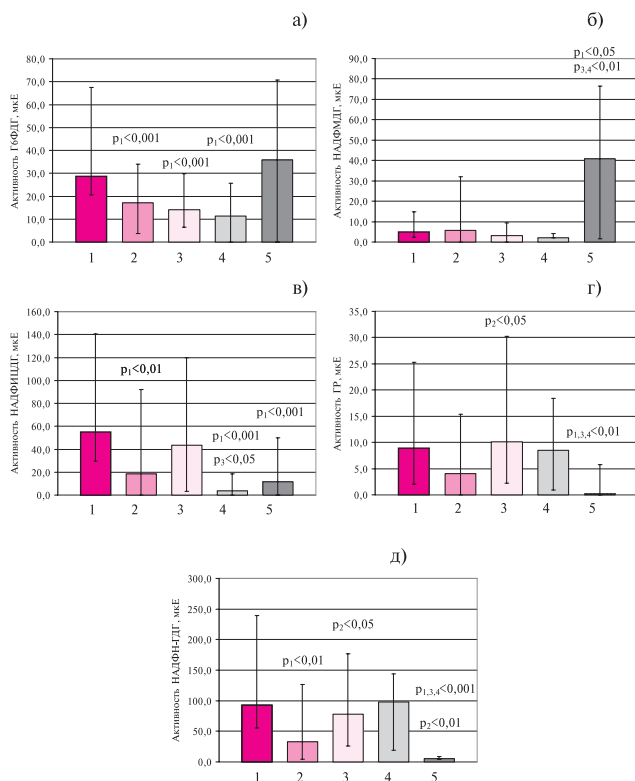
Согласно данным, изложенным в предварительном сообщении, у пациентов с ИБС на фоне отмены антиагрегантов (“отмывочный период”) отмечались изменения в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза [10]. У подавляющего большинства пациентов выявлена

высокая иАгТ с АДФ и адреналином, умеренный эндотелиоз и активация внутрисосудистого свертывания. Эти изменения гемостаза могут способствовать серьезному тромбогенному риску, особенно в послеоперационном периоде. Через 2 нед. и спустя 3 мес. терапии Зилтом у всех пациентов достигнуто достоверное уменьшение интенсивности АДФ иАгТ, причем интенсивность АгТ уменьшается более чем на 60-80%. Это происходит, несмотря на сохраняющиеся изменения в коагуляционном и сосудистом звеньях гемостаза, обусловленные искусственным кровообращением и операционным стрессом. Уменьшение уровня АгТ снижает тромбогенный риск, а значит, предотвращает развитие ранних послеоперационных тромбозов артериовенозных шунтов и артериальных кондуитов. У 24% пациентов, находящихся на терапии АСК, на 12-14 сут. после АКШ выявлялась лабораторная резистентность к препарату, которая сохранялась в течение 3 мес. наблюдения, что позволило отнести этих больных к группе тромбогенного риска.

Была изучена внутриклеточная метаболическая активность тромбоцитов при лечении АСК и Зилтом. Существуют ли отличия в метаболической активности в тромбоцитах у пациентов, чувствительных и резистентных к АСК, а также успешно реагирующих на терапию Зилтом?

При исследовании активности НАДФ- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов обнаружено, что до АКШ у пациентов с ИБС статистически достоверно снижены уровни Г6ФДГ (рисунок 1, а), НАДФ-ИЦДГ (рисунок 1, в) и НАДФН-ГДГ (рисунок 1, д). Через 2 нед. после АКШ у чувствительных к АСК пациентов в тромбоцитах крови снижается активность Г6ФДГ относительно контрольного диапазона, а также повышается активность ГР по сравнению с уровнем, выявленным до операции (рисунок 1, г) и понижается активность НАДФН-ГДГ. На этом же сроке обследования у резистентных к АСК пациентов также при пониженной активности Г6ФДГ установлен низкий уровень НАДФ-ИЦДГ как относительно контрольного диапазона, так и активности фермента, выявленной у чувствительных к АСК пациентов. В то же время, при лечении клопидогрелом в тромбоцитах пациентов через 2 нед. после АКШ значительно повышается активность НАДФ-МДГ (рисунок 1, б), но при снижении уровней НАДФ-ИЦДГ, ГР и НАДФН-ГДГ.

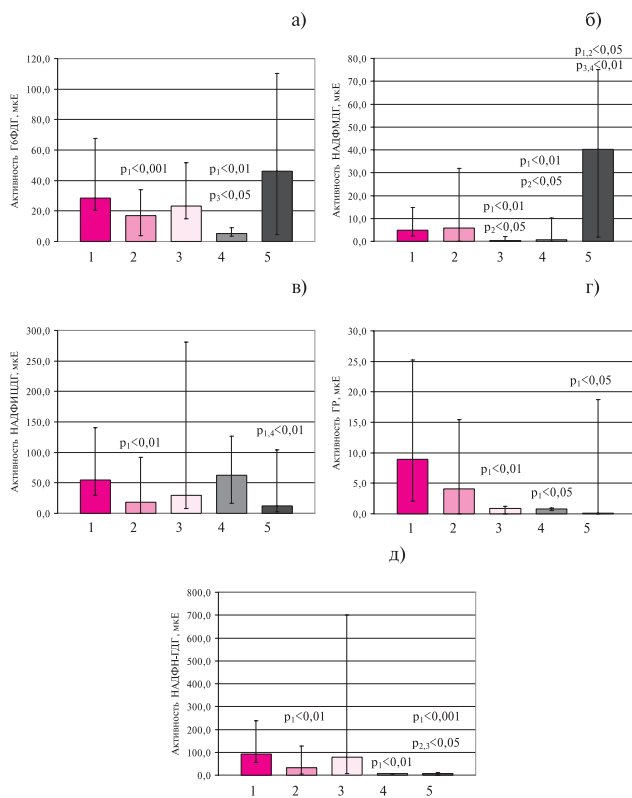
Через 3 мес. после АКШ на фоне приема АСК у чувствительных к АСК пациентов обнаружено выравнивание относительно контрольного диапазона активности Г6ФДГ в тромбоцитах и сохранение пониженной активности фермента у резистентных к АСК. Динамика активности Г6ФДГ в тромбоцитах на терапии Зилтом по сравнению с ГК отсутствовала (рисунок 2, а). Через 3 мес. лечения АСК у пациентов, чувствительных и резистентных к АСК



Примечание: 1 – контроль; 2 – показатели до АКШ; 3 – показатели пациентов, чувствительных к АСК; 4 – показатели пациентов, резистентных к АСК; 5 – показатели больных на терапии Зилтом.

Рис. 1 Активность НАДФ- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных ИБС до и через 2 нед. после АКШ на терапии АСК или Зилтом.

статистически достоверно снижается активность НАДФ-МДГ относительно контрольного диапазона и уровня, полученного до АКШ, в то время как при лечении Зилтом активность фермента остается высокой (рисунок 2, б). На данном сроке обследования активность НАДФ-ИДГ в тромбоцитах у пациентов, чувствительных и резистентных к АСК, соответствует контрольному диапазону, тогда как у пациентов на терапии Зилтом становится сниженной как относительно контрольного диапазона, так и уровня, выявленного у резистентных к АСК пациентов (рисунок 2, в). Активность ГР в тромбоцитах через 3 мес. лечения АСК у пациентов, чувствительных и резистентных к АСК, снижена по сравнению с ГК, в то время как на терапии Зилтом активность фермента практически не изменяется и остается статистически достоверно низкой относительно контрольного уровня (рисунок 2, г). Через 3 мес. после АКШ активность НАДФН-ГДГ в тромбоцитах у пациентов, резистентных к АСК, значительно снижается относительно контрольного диапазона, тогда как у чувствительных к АСК и пациентов на терапии Зилтом уровень фермента практически не меняется и в последнем случае остается статистически достоверно пониженным относительно всех обследованных групп (рисунок 2, д).

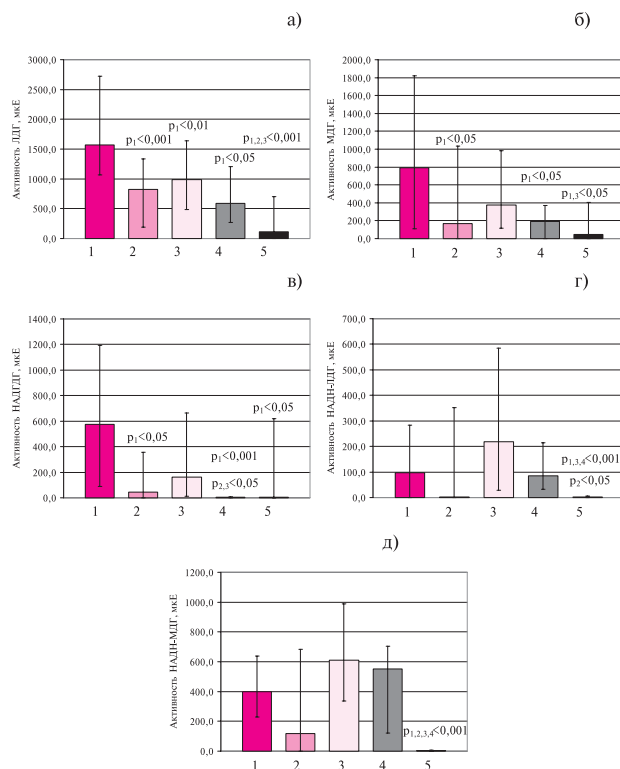


Примечание: 1 – контроль; 2 – показатели до АКШ; 3 – показатели пациентов, чувствительных к АСК; 4 – показатели пациентов, резистентных к АСК; 5 – показатели больных на терапии Зилтом.

Рис. 2 Активность НАДФ- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных ИБС до и через 3 мес. после АКШ на терапии АСК или Зилтом.

При исследовании активности НАД-зависимых дегидрогеназ обнаружено, что в тромбоцитах у пациентов до операции относительно контрольного диапазона снижена активность ЛДГ (рисунок 3, а), МДГ (рисунок 3, б) и НАД-ГДГ (рисунок 3, в). Через 2 нед. после АКШ у пациентов, чувствительных и резистентных к АСК, обнаружен пониженный по сравнению с ГК уровень активности ЛДГ, тогда как активность МДГ и НАД-ГДГ понижается только у резистентных к АСК пациентов. В то же время на терапии Зилтом через 2 нед. после АКШ активность ЛДГ, МДГ, НАД-ГДГ, НАДН-ЛДГ (рисунок 3, г) и НАДН-МДГ (рисунок 3, д) снижена.

Через 3 мес. после АКШ у чувствительных к АСК больных до контрольного диапазона возрастет активность ЛДГ, тогда как у резистентных к АСК пациентов, а также на лечении Зилтом уровень фермента практически не меняется и остается низким (рисунок 4, а). Активность МДГ в тромбоцитах на этапе лечения у чувствительных к АСК пациентов повышается ($p < 0,05$) и статистически достоверно превышает уровень, выявленный до операции (рисунок 4, б). У резистентных к АСК пациентов активность фермента повышается и достигает контрольного диапазона. При лечении Зилтом активность МДГ практически не меняется. Изменения



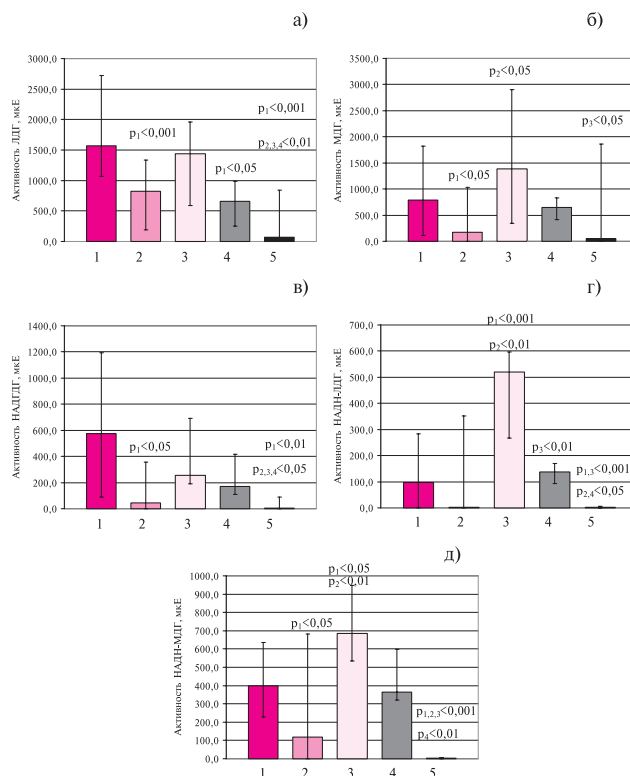
Примечание: 1 – контроль; 2 – показатели до АКШ; 3 – показатели пациентов, чувствительных к АСК; 4 – показатели пациентов, резистентных к АСК; 5 – показатели больных на терапии Зилтом.

Рис. 3 Активность НАД- и НАДН-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных ИБС до и через 2 нед. после АКШ на терапии АСК или Зилтом.

активности НАД-ГДГ через 3 мес. после АКШ отмечены только у резистентных к АСК пациентов: уровень фермента повышается до контрольного диапазона (рисунок 4, в). Активность НАД-ГДГ в тромбоцитах больных на фоне лечения Зилтом через 3 мес. после АКШ статистически достоверно понижена относительно уровней, выявленных во всех группах обследованных.

Активность ЛДГ и МДГ через 3 мес. после АКШ на терапии АСК значительно повышается у чувствительных к АСК пациентов как относительно контрольного диапазона, так и уровня, выявленного у больных до операции (рисунки 4, г, д). Активность этих ферментов у резистентных к АСК пациентов соответствует контрольному диапазону, тогда как при лечении Зилтом остается на очень низком уровне.

Особенностью метаболизма тромбоцитов у резистентных к АСК пациентов (в сравнении с чувствительными к АСК больными ИБС) является состояние ферментативных процессов митохондрий. У резистентных к АСК пациентов обнаружено снижение активности МДГ и НАД-ГДГ через 2 нед. лечения АСК, которое характеризуют субстратный поток в цикле Кребса на терминальном уровне и состояние НАД-зависимого субстратного стимули-



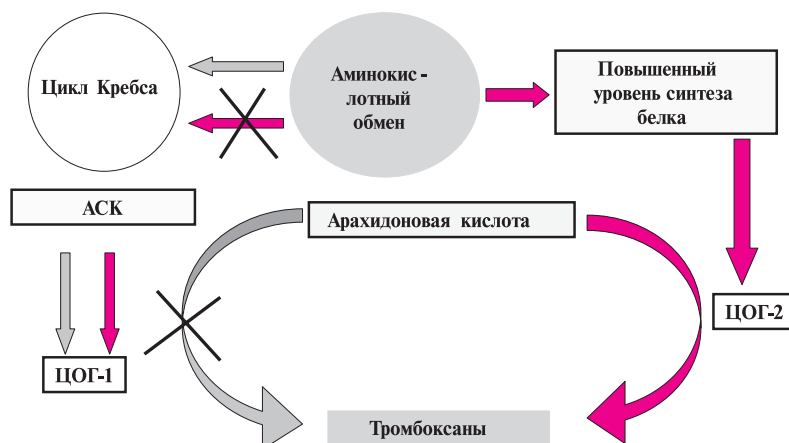
Примечание: 1 – контроль; 2 – показатели до АКШ; 3 – показатели пациентов, чувствительных к АСК; 4 – показатели пациентов, резистентных к АСК; 5 – показатели больных на терапии Зилтом.

Рис. 4 Активность НАД- и НАДН-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных ИБС до и через 3 мес. после АКШ на терапии АСК или Зилтом.

рования цикла продуктами аминокислотного обмена [15]. Следовательно, система аэробного дыхания не стимулируется продуктами аминокислотного обмена (рисунок 5). Можно предположить, что подобная особенность взаимодействия метаболических процессов связана с индуцируемым оттоком аминокислот на реакции белкового синтеза, в т.ч. и для синтеза циклооксигеназы (ЦОГ-2). Причем, ингибирование НАД-ГДГ (также как и МДГ) может осуществляться за счет нарушения соотношения восстановленных и окисленных никотинамид-(фосфат)ных кофакторов в митохондриальном компартменте [17,18]. В то же время, у чувствительных к АСК пациентов активность МДГ через 3 мес. на фоне приема АСК повышается.

Таким образом, направленность субстратного потока между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена характеризует способность тромбоцитов к индуцируемому синтезу белка, в результате которого может синтезироваться и индуцибельный фермент ЦОГ-2, что и определяет чувствительность/резистентность к АСК у пациентов с ИБС и ХСН (рисунок 5).

На фоне терапии Зилтом отмечено снижение активности большинства исследуемых НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах



Примечание: красными стрелками обозначены направления чувствительности к АСК; серыми стрелками — при резистентности к АСК.

Рис. 5 Механизм резистентности к АСК при ИБС после АКШ.

больных ИБС как через 2 нед. лечения, так и через 3 мес. Имеет место снижение активности как ферментов, характеризующих аэробные процессы, так и цитоплазматических, активность которых определяет состояние анаэробного дыхания. В то же время, на высоком уровне сохраняется активность Г6ФДГ и НАДФ-МДГ — ферментов, метаболическая значимость которых направлена на анаболизм нуклеотидов, нуклеозидов и липидов [15].

Следовательно, на фоне приема Зилта в тромбоцитах происходит перераспределение субстратных потоков с реакций энергетического обмена на процессы, определяющие синтез ряда макромолекулярных веществ небелковой природы, что снижает функциональные возможности тромбоцитов, их рецепторную активность и способность к агрегации (рисунок 6). Таким образом, в отличие от АСК механизм действия Зилта направлен на выраженное ингибирование энергетических процессов в тромбоцитах, перераспределение субстратов на реакции, обеспечивающие синтез веществ небелковой природы в красных кровяных пластинках.

Большой практический интерес представляют ближайшие и отдаленные результаты у больных ИБС после АКШ. Как известно, в течение 3 мес. пациенты согласно рандомизации находились на терапии Зилтом или АСК. За этот период времени, каких-либо коронарных событий при лечении Зилтом не произошло. На терапии АСК у 1 пациента развился ОИМ, обусловленный тромбозом шунта и подтвержденный шунтографией. В последующем, пациенты, принимавшие Зилт в течение 3 мес. в дозе 75 мг/сут., перешли на лечение АСК в дозе 75-100 мг/сут. Через 2 года наблюдения сравнили количество коронарных событий в группе пациентов на терапии АСК, начавшейся сразу после АКШ и группе пациентов, лечившихся 3 мес. Зилтом и затем продолживших терапию АСК. При лечении Зилтом с последующим назначением АСК у 71% пациентов отсутствовала коронарная симптоматика

в течение 2 лет наблюдения. В ГК на терапии только АСК таких пациентов было всего 30% ($p \leq 0,001$). Частота распространения ОКС у пациентов, получающих АСК, составила 23% vs 10% в группе пациентов, получавших Зилт 3 мес., а затем АСК. Почти у половины пациентов на АСК (47%) в течение 2 лет наблюдения вновь развилась стенокардия, в то время как в группе с предшествующим лечением клопидогрелом таких пациентов было 19% ($p \leq 0,05$)

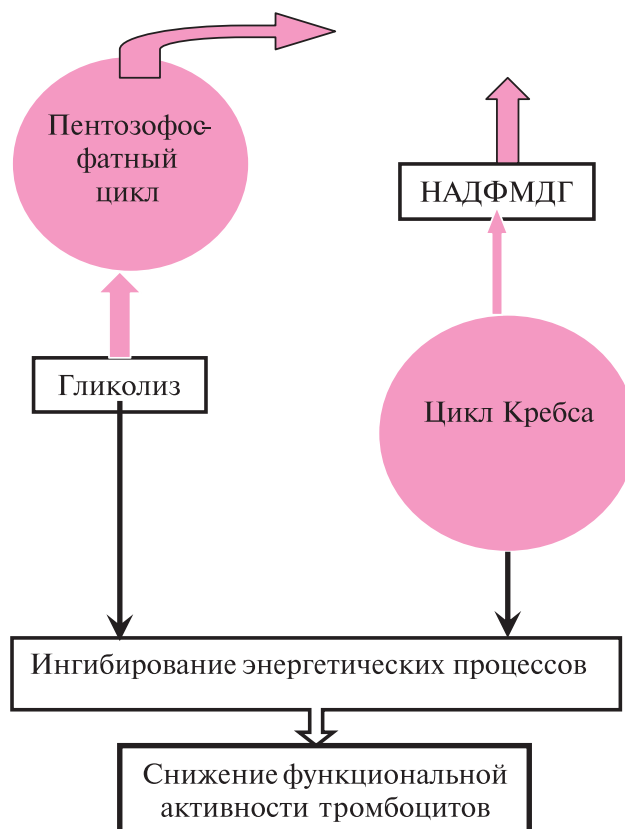


Рис. 6 Особенности перераспределения субстратных потоков в тромбоцитах у пациентов ИБС после АКШ на терапии Зилтом.

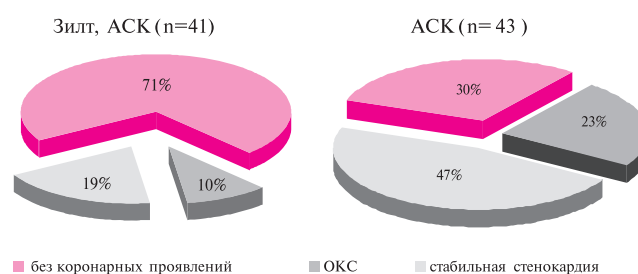


Рис. 7 Частота коронарных событий в течение 2 лет наблюдения у пациентов после АКШ на терапии Зилтом и АСК или АСК.

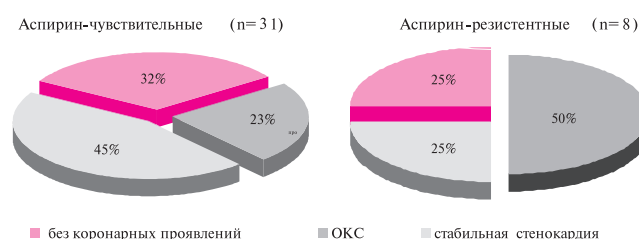


Рис. 8 Частота коронарных событий в течение 2 лет наблюдения у пациентов после АКШ на терапии АСК (n=39).

(рисунок 7). В группе резистентных к АСК больных частота ОКС была выше, чем в группе чувствительных к АСК — 50% vs 23%, соответственно, однако результат недостоверен ввиду небольшой выборки (рисунок 8).

Почему стартовая терапия клопидогрелом (Зилтом) в течение 3 мес. с последующим переходом на АСК дает лучшие отдаленные результаты по конечным точкам по сравнению с терапией одной АСК? Более детальный анализ показал, что в первые 6 мес. наблюдения после АКШ в группе больных, получающих АСК, имели место коронарные события у 5 пациентов, из них 1 тромбоз шунта и 1 ОКС. В группе на Зилте коронарные события возникли у 2 пациентов: 1 тромбоз шунта и 1 ОКС. А через 2 года наблюдения коронарные события наблюдались у 19 пациентов на АСК (4 тромбоза шунтов с клиникой ОКС) и у 4 пациентов, получавших стартовую терапию Зилтом (1 ОКС). Вероятно, стартовая терапия клопидогрелом не только способствует уменьшению числа острых коронарных событий через 3–6 мес. после АКШ, но и создает предпосылки для более успешной вторичной профилактики с использованием АСК. Больших и малых кровотечений при лечении Зилтом или АСК не зарегистрировано.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ИБС после АКШ в 24% случаев развивается резистентность к АСК, которая увеличивает вероятность риска тромботической окклюзии артериовенозных шунтов. Механизм резистентности к АСК сводится к перераспределению направленности субстратного потока между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена, способности тромбоцитов к индуцируемому синтезу белка, в результате которого может син-

тезироваться и индуцибельный фермент ЦОГ-2, что и определяет чувствительность/резистентность к АСК у больных ИБС.

При лечении Зилтом в тромбоцитах происходит перераспределение субстратных потоков с реакций энергетического обмена на процессы, определяющие синтез ряда макромолекулярных веществ небелковой природы, что снижает функциональные возможности тромбоцитов, их рецепторную активность и способность к агрегации. В отличие от АСК действие клопидогрела направлено на выраженное ингибирование энергетических процессов тромбоцитов, перераспределения субстратов, на реакции, обеспечивающие синтез веществ небелковой природы в красных кровяных пластинках. Возможно, в этих особенностях внутриклеточного метаболизма тромбоцитов на терапии клопидогрелом или АСК лежит ответ на вопрос, почему при назначении АСК возможно развитие лабораторной резистентности к препарату, а при терапии Зилтом таковой не установлено.

С клинической точки зрения чрезвычайно важными представляются ближайшие и отдаленные результаты, полученные при лечении Зилтом или АСК у больных ИБС после АКШ. Анализ конечных точек показал бесспорное преимущество клопидогрела перед АСК в профилактике ОКС, стенокардии de novo и кардиоваскулярной смерти при 2-летнем наблюдении за пациентами. Полученные результаты показывают высокую перспективность вторичной профилактики нежелательных коронарных событий клопидогрелом (Зилтом). Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение как механизмов, так и отдаленных клинических результатов терапии клопидогрелом у больных ИБС после хирургической реваскуляризации.

Литература

1. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваск тер проф 2009; 6 (Приложение 6): 5-20.
2. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee to Update the, American Society for Thoracic Surgery, Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). JACC 2004; 44(5): e213-e310.
3. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass. N Engl J Med 2002; 347(17): 1309-17.
4. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. JACC 2005; 43(6): 1112-5.
5. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. Circulation 2004; 110(19): 489-93.
6. Sanderson S, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. Ann Int Med 2005; 142: 370-80.
7. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. Eur Heart J 2006; 27(6): 647-54.
8. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. JACC 2003; 41(6): 961-5.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). Circulation 2007; 106: 1893-900.
10. Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Филоненко И.В. и др. Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после коронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого, рандомизированного сравнительного исследования ЗЕВС. Кардиоваск тер профил 2008; 6: 43-9.
11. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва 2001; 285 с.
12. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики. СПб.: «Форма Т» 2006; 208 с.
13. Савченко А.А. Биolumинесцентное определение активности НАД и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ лимфоцитов. Лаб дело 1991; 11: 22-5.
14. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биolumинесцентным методом. Лаб дело 2006; 11: 23-5.
15. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: «Наука» 1998; 704 с.
16. Досон Р., Элиот Д., Элиот И., Джонс К. Справочник биохимика. М.: «Мир» 1991; 554 с.
17. Nazaret C, Heiske M, Thurley K, Mazat JP. Mitochondrial energetic metabolism: a simplified model of TCA cycle with ATP production. J Theor Biol 2009; 258(3): 455-64.
18. Saheki T, Iijima M, Li MX, et al. Citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double knock-out mice recapitulate features of human citrin deficiency. J Biol Chem 2007; 282(34): 25041-52.

Поступила 02/12-2009