

Новости в антиагрегантната терапия. Clopidogrel и неговите терапевтични възможности

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Атеросклерозата и атеротромбозата (остра тромбоза, възникваща при предхождаща атеросклероза) са основните патологични процеси, причиняващи коронарна болест на сърцето, исхемичен мозъчен инсулт и периферни съдови заболявания. Те са главната причина за смърт и инвалидизация в развитите страни. Около 10% от населението в тези страни е с анамнеза за исхемичен инсулт, миокарден инфаркт или claudicatio intermittens. Сърдечно-съдовата смъртност е между 20 и 55% от общата смъртност в света, като в България тя заема 67%.



Годишно в САЩ и Западна Европа, се регистрират около 1.75 милиона нови случаи на исхемичен инсулт. 27-30% от всички смъртни случаи в САЩ и Западна Европа са причинени от инсулти (исхемични и хеморагични), като около 85% от тях са исхемични. В САЩ и Западна Европа се отбелязват 2.1 милиона нови случаи годишно на миокарден инфаркт.

Мъжете страдат по-често от атеротромбоза, отколкото жените, като заболяемостта и болестността се увеличават с възрастта. Вследствие застаряване на населението, много е вероятно заболяемостта от тези болести да се увеличи, въпреки намаляването на честотата им в някои развити страни. В Източна Европа и Третия свят се наблюдава увеличение на заболяемостта, което вероятно се дължи на влиянието на сърдечно-съдовите рискови фактори в резултат

на променения начин на живот.

След изясняване на ролята на коронарната тромбоза в етиологията на съдовите заболявания, тромбоцитните антиагреганти придобиха водеща роля в профилактиката и лечението на тези заболявания. Мощният ефект на тези медикаменти се изразява в подтискане на тромбоцитната агрегация, която е в основата на интралуменарната тромбоза. Клиничните проучвания сочат, че сред наличните антиагреганти ацетилсалициловата киселина е най-ефективният масов медикамент, прилаган при болните с коронарна болест. Ацетилсалициловата киселина е еднакво ефективна в доза от 100 до 1200 mg, като няма данни високите дози (над 900 mg) да са по-ефективни от ниските дози (160-325 mg/ден). Що се касае до първичната профилактика, ацетилсалициловата киселина единствено може да се използва за първична профилактика на коронарната болест, а при вторичната профилактика е подходяща дори и при клинично "тихите" исхемии. Освен това, не съществуват необходимите доказателства, че Дипиридабол, прилаган самостоятелно, е ефективен при коронарна болест.

Профилактиката на атеротромботичните инциденти (исхемичен инсулт, миокарден инфаркт и периферна съдова болест) има съществен позитивен ефект върху пациента и обществото.



Досега се използваха три основни перорални медикамента, инхибиращи тромбоцитната агрегация и, съответно, развитието на атеротромбо-

зата. Това са ацетилсалициловата киселина (АСК), Тиклопидин (Ticlid®) и Дипиридамола. Те се различават по своя механизъм на действие, ефикасност и странични ефекти.

Механизъм на действие на инхибиторите на тромбоцитната агрегация

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВА КИСЕЛИНА (АСК)

АСК необратимо инхибира ензима циклооксигеназа, катализиращ формирането на междинни продукти при синтеза на различни простагландини. Това води до намаляване на синтеза на тромбоксан A_2 и инхибиране на тромбоцитната агрегация. Ефектът не е специфичен за тромбоцитите, тъй като циклооксигеназата присъства в различни тъкани. В някои случаи този ефект може да е обратен. Така например в съдовите ендотелни клетки АСК инхибира циклооксигеназата и последващата синтеза на простаглицлин, който е вазодилатор и инхибитор на тромбоцитната агрегация. Освен това АСК притежава улцерогенен ефект. Той се проявява както при директен контакт на перорално приетата АСК с гастралната мукоза, така и чрез способността да редуцира нивата на гастралния простаглицлин E_2 , който притежава цитопротективни свойства. При пациенти с напреднала атеросклероза, приемащи АСК, липсва допълнителна продукция на съдов простаглицлин, което улеснява нежеланата вазоконстрикция, независимо от увеличената тромбоцитна агрегация. Липсата на селективност на АСК е едно от основните ограничения в приложението му като антитромботичен препарат.

ТИКЛОПИДИН – TICLID®

Тиклопидин е тиенопиридин, инхибитор на тромбоцитната активация и агрегация чрез аденозинфосфата (АДФ).

ДИПИРИДАМОЛ

Дипиридамола е фосфодиестеразен инхибитор и блокира обратния прием на аденозин, формиран от прекурсори, освободени от червените кръвни клетки. Този ефект потенцира ефекта на аденозина върху тромбоцитите.

Налице е необходимост от нови лекарства за профилактика на исхемичните съдови инциденти при пациенти с коронарна, мозъчно-съдова и периферна артериална болест. Тези медикаменти трябва да имат значително по-голяма ефикасност от АСК, но без риск от гастроинтестинална хеморагия.

АДФ е тясно свързан с процеса на тромбоцитна активация и агрегация и поради това антагонистите на АДФ-рецепторите са многообещаващи като инхибитори на тромбоцитната агре-

гация. Clopidogrel (Plavix®) е нов антагонист на АДФ-рецепторите, инхибитор на тромбоцитната агрегация.

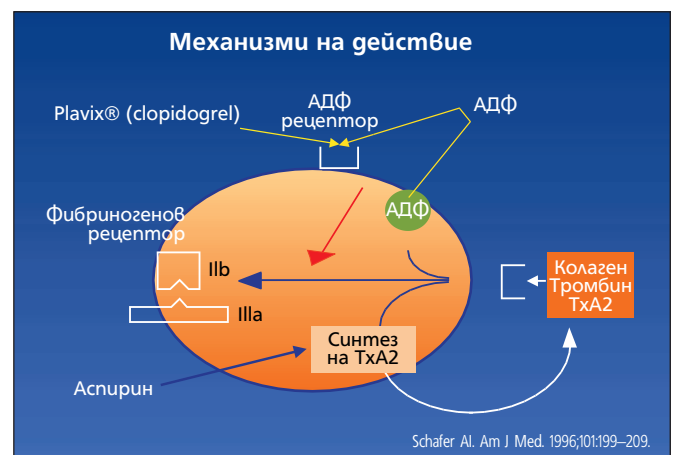
През последните години в практиката навлязоха инхибиторите на IIb/IIIa-гликопротеиновите рецептори, но приложението на пероралните им форми претърпя крах поради увеличаване на съдово-обусловената смъртност. Парентералните форми на тези антиагреганти не са обект на настоящата статия.

Химични и фармакологични свойства на Clopidogrel - Plavix®

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

Клопидогрел е антагонист на АДФ-рецепторите от нов клас и проявява антитромботичното си действие чрез необратимо инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация. Той притежава следните характеристики:

- активният метаболит на Клопидогрел се свързва необратимо с АДФ-рецептора по мембранната повърхност на тромбоцита; този рецептор участва в инхибирането на аденилатциклазната активност.
- налице е инхибиране на АДФ-индуцираното освобождаване на съдържанието от плътните тромбоцитни гранули (АДФ, калций и серотонин) и съдържанието на алфа-гранулите (фибриноген и тромбоспондин), които са отговорни за тромбоцитната агрегация.
- Клопидогрел инхибира АДФ-индуцираното свързване на фибрина с неговия рецептор, но не оказва директен ефект върху експресията на тези гликопротеини.
- Клопидогрел, за разлика от АСК, не инхибира циклооксигеназата и по този начин - тромбоксан A_2 и простаглицлиновата синтеза.



Клопидогрел селективно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от АДФ. Клопидогрел е специфичен антагонист на АДФ-рецепторите. Активният метаболит оказва антитромботичното си действие чрез

необратимо свързване с АДФ-рецептор на мембранната повърхност на тромбоцита. Това води до инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация.

ЕФЕКТИВНОСТ НА КЛОПИДОГРЕЛ В ДОЗИРОВКА 75 МГ/ДНЕВНО

При приложение на 75 mg Клопидогрел един път дневно се отчита статистически сигнификантна инхибиция на АДФ-рецепторите на втория час след приема. Поради тази бърза инхибиция Клопидогрел има терапевтичен ефект още от първия ден на лечението. Инхибиращият ефект продължава да се покачва до стабилни нива след 3-7-дневно дозиране. Угълженото време на кървене също достига стабилни нива след 7 дневно приложение.

След спирането на Клопидогрел нивата на тези два показателя се връщат към началните си стойности около 7 дни след последния прием. Не е наблюдаван рибанг ефект на тромбоцитната активност 14 дни след прекъсване на медикамента. Нормалният тромбоцитен кръговрат е 7-10 дни. Активният метаболит на Клопидогрел се свързва необратимо с тромбоцитния рецептор, като по този начин го инактивира до края на живота на тромбоцита. Но функциите на новите тромбоцити, след прекратяване на приема на Клопидогрел, не са засегнати.

Фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С АНТИТРОМБОТИЧНИ АГЕНТИ

При съпояно проучване едновременно приложение на АСК (500 mg) с Клопидогрел (75 mg) веднъж дневно води до несигнификантно удължаване на времето на кървене до стабилно ниво от 2.3 до 3.6 пъти, сравнено с приемането на плацебо и контроли. АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация не е засегната и от едновременно приемане на АСК.

Тези резултати доказват, че съвместен прием на АСК е допустим, но с внимание, по време на терапия с Клопидогрел. Безопасността при продължително едновременно приложение на АСК и Клопидогрел не е проучена.

Едновременно приложение на Клопидогрел и перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като рискът от кървене може да се повиши.

Не е напълно оценена безопасността на комбинацията Клопидогрел и хепарин, като едновременната им администрация трябва да се извършва с внимание.

ТРОМБОЛИТИЧНИ АГЕНТИ

Безопасността на едновременното приложение

на Клопидогрел и рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (рТПА) е проучена при пациенти с неусложнен миокарден инфаркт, получаващи рТПА и хепарин. Не се отбелязва клинически сигнификантно увеличение на хеморагичните инциденти при тази група, сравнена с контроли, получаващи тромболитична терапия (рТПА плюс хепарин) и АСК.

Едновременното приложение на Клопидогрел с други антитромболитични препарати не е проучено и трябва да се прилага с внимание.

НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА (НПВС)

При едновременното приложение на Клопидогрел с НПВС се наблюдава увеличаване честотата на окултното гастроинтестинално кървене при здрави доброволци. Поради това Клопидогрел и НПВС трябва да се прилагат с внимание.

При орално приемане Клопидогрел се абсорбира бързо. Той има бърз first pass метаболизъм в черния дроб и се превръща в активен метаболит. Клопидогрел и основните циркулиращи метаболити се свързват с плазмените протеини, най-вече с албумина. Клопидогрел се елиминира от тялото в около 50% чрез урината и 46% чрез фекациите. Фармакологичната му активност е измерена *ex vivo* чрез инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация и удължаване на времето на кървене. Доза от 75 mg е определена като оптимална на базата на фармакологични проучвания. Доза 75 mg веднъж дневно статистически значимо инхибира АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация 2 часа след първия прием, като 40-60% ниво на инхибиране се достига за 3-7 дни и се поддържа с продължителна терапия. Антитромбоцитното му действие корелира с инхибиторния му ефект върху тромбоцитната агрегация. Клопидогрел не притежава статистически значими фармакодинамични взаимодействия със симетидин, фенобарбитал, атенолол, нифедипин или естрогени и фармакокинетични взаимодействия с дигоксин или теофилин. Антиациди и храна не променят абсорбцията на Клопидогрел. Единишна доза АСК може да се прилага по време на терапия с Клопидогрел, но безопасността на продължителната едновременна терапия с АСК и Клопидогрел не е установена. Едновременното приложение на Клопидогрел и индиректни антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да се увеличи рискът от кървене. Прилагането на АСК, хепарин, рТПА и НПВС с Клопидогрел трябва да става с внимание поради повишеният риск от хеморагии. Възраст над 75 години и полови особености не налагат промяна в дозата.

Клинична ефективност на Клопидогрел

Клиничното проучване CAPRIE (Clopidogrel vs ASA in Patients at Risk of Ischaemic Events/ Клопидогрел спрямо АСК при рискови за исхемичен инцидент пациенти) доказва, че Клопидогрел е по-ефективен от АСК за превенция на исхемични инциденти при пациенти с доказана атеросклеротична болест (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, периферна съдова болест).

CAPRIE е първото проучване на инхибитор на тромبوцитната агрегация, обединяващо пациенти от различни подгрупи с исхемична мозъчно-съдова, сърдечно-съдова и периферно-съдова болест в един общ протокол. Този подход е оправдан, защото:

- ♦ това са различни прояви на един общ, прехождащ болестта процес - атеротромбозата;
- ♦ пациенти с атеросклеротична болест в една съдова зона често страдат от нея и в други съдови зони;
- ♦ инхибиторите на тромبوцитната агрегация са с доказана ефективност при тази патология.

Като медикамент за сравнение е избрана АСК. Използваната доза на АСК (325 mg) е най-широко прилаганата и приета за антитромбозна терапия.

ЕФЕКТИВНОСТ ПРИ РАЗЛИЧНИ ГРУПИ ПАЦИЕНТИ

Ефективността на Клопидогрел е сходна при мъже и при жени и не зависи от телесното тегло, като лечебна доза от 75 mg веднъж дневно е подходяща за всички пациенти. Ефективността на Клопидогрел не се влияе от вида патология при влизане в проучването или от едновременното приемане на други медикаменти.

ПАЦИЕНТИ С МОЗЪЧНО-СЪДОВА БОЛЕСТ

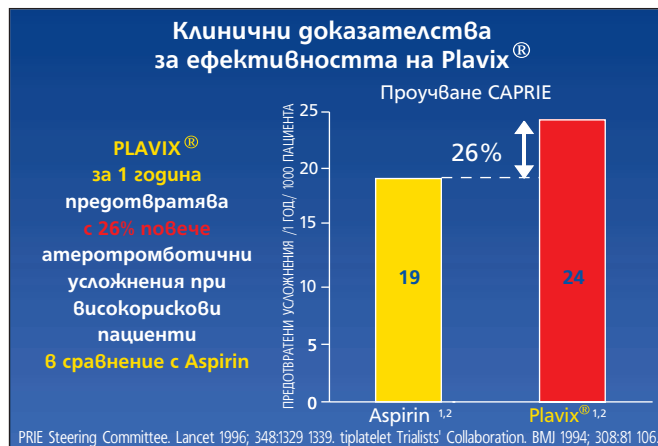
Редукцията на релативния риск при изследваните пациенти с исхемичен инсулт в CAPRIE е 7.3% (95% CI: -5.7, 18.7) в полза на Клопидогрел. Проявиха се по-малко фатални и нефатални исхемични инсулти и миокардни инфаркти в групата, лекувана с Клопидогрел, в сравнение с тази, лекувана с АСК.

В групата, състояща се от всички пациенти с анамнеза за мозъчно-съдова болест, намаляването на относителния риск е 8.3% (95% CI: -3.5, 18.8) в полза на Клопидогрел. Тези резултати са съвместими с резултатите от предварителния анализ на проучването CAPRIE, които доказаха 8.7% намаляване на относителния риск в полза на PLAVIX® за всичките 19 185 пациенти (p=0.043).

ПАЦИЕНТИ С КОРОНАРНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Пациентите в проучването CAPRIE показаха редукция на относителния риск от 19.2% (p=0.008) в

полза на Клопидогрел за изхода от миокарден инфаркт. Наблюдавани са по-малък брой фатални и нефатални исхемични инсулти и миокардни инфаркти в групата с миокарден инфаркт, лекувана с Клопидогрел, сравнена с тази, лекувана с АСК. В голяма кохорта, състояща се от всички пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт, редукцията на релативния риск от исхемични инциденти в полза на Клопидогрел е 7.4% (95% CI: -5.2, 18.6), която е подобна на тази за цялата CAPRIE-популация (8.7%).



ПАЦИЕНТИ С ПЕРИФЕРНО АРТЕРИАЛНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Пациентите с периферно артериално заболяване са с висок риск за последващи атеротромботични инциденти, исхемичен инсулт и миокарден инфаркт. В проучването CAPRIE Клопидогрел е по-ефективен от АСК (редукция на релативния риск 8.7%; p= 0.043) за профилактика на исхемични съдови инциденти при пациенти с диагностичирано заболяване или анамнеза за claudicatio intermittens. Доказано е наличието на по-малък брой фатални и/или нефатални исхемични инсулти и миокардни инфаркти в групата с периферна артериална болест, лекувана с Клопидогрел, в сравнение с тази, лекувана с АСК. Общото намаляване на релативния риск в полза на Клопидогрел е 23.8% (95% CI: 8.8, 36.2) (Lancet и New England Journal of Medicine).

Преди месец в реномирани световни научни списания бяха публикувани резултатите от проучването CURE (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events), проведено при 12 562 болни с остър коронарен синдром без ST-сегмент елевация. Това проучване доказва, че Клопидогрел, приложен заедно с ацетилсалицилова киселина, намалява сърдечно-съдовата смъртност, нефаталния инфаркт и мозъчния инсулт, без да се увеличава честотата на животозастрашаващите големи кръвоизливи. Анализът на болните от CURE, подлежащи на коронарна ангиопластика, е обособен в проучването PCI-CURE. Данните от тези болни сочат, че Клопидогрел, използван за продължително лечение след коронарна ангиопластика, намалява честотата на големите сърдечно-съдови усложнения.