

# 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 аденозиндифосфата (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.

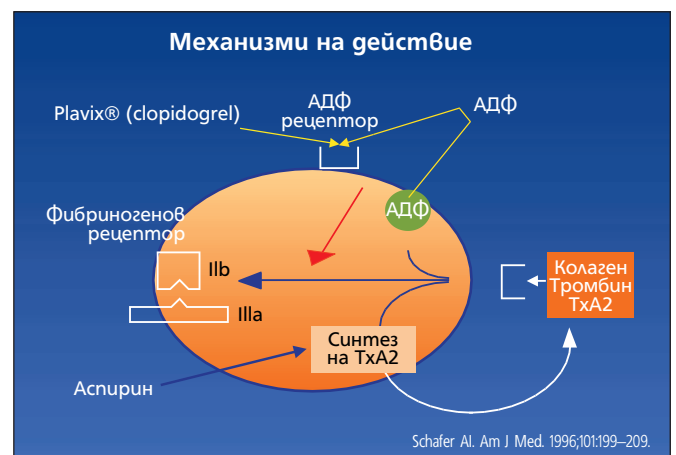
През последните години в практиката навлязоха инхибиторите на IIb/IIIa-гликопротеиновите рецептори, но приложението на пероралните им форми претърпя крах поради увеличаване на съдово-обусловената смъртност. Парентералните форми на тези антиагреганти не са обект на настоящата статия.

## 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 съпътно 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 едновременното приложение 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.

Едновременното 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 фекалиите. 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. Единична 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 тромбоцитната 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 тромбоцитната 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

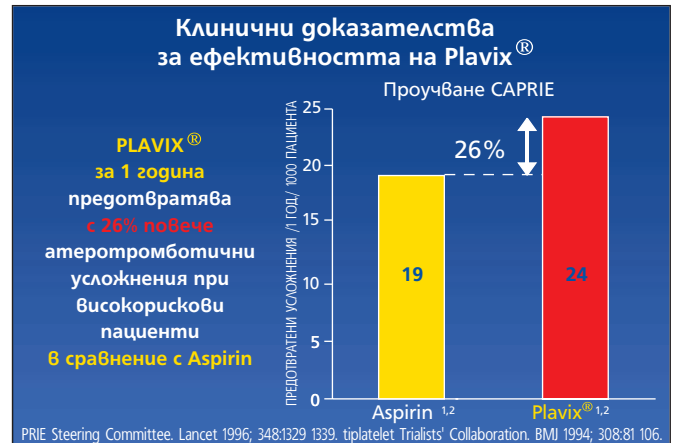
Редукцията на релативния риск при изследваните пациенти с исхемичен инсулт в CAPRIE е 7.3% (95% CI: -5.7, 18.7) в полза на Клопидогрел. Проявиха се по-малко фатални и нефатални исхемични инсулти и миокардни инфаркти в групата, лекувана с Клопидогрел, в сравнение с тази, лекувана с АСК.

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 диагностицирано 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.