

## ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ И СТАНДАРТНЫХ ПОДДЕРЖИВАЮЩИХ ДОЗ КЛОПИДОГРЕЛА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ARMYDA-150 МГ

G. Patti<sup>1\*</sup>, D. Grieco<sup>1</sup>, G. Dicuonzo<sup>1</sup>, V. Pasceri<sup>2</sup>, A. Nusca<sup>1</sup>, G. Di Sciascio<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Биомедицинский кампус Университета Рима, Рим, Италия

<sup>2</sup> Отделение интервенционной кардиологии, госпиталь святого Флиппо Нери, Рим, Италия

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology под контролем экспертов ВНОК.

Статья G. Patti, D. Grieco, G. Dicuonzo, V. Pasceri, A. Nusca, G. Di Sciascio «High Versus Standard Clopidogrel Maintenance Dose After Percutaneous Coronary Intervention and Effects on Platelet Inhibition, Endothelial Function, and Inflammation. Results of the ARMYDA-150 mg (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Study» впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2011;57:771-778. © 2011 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чипигина Н.С.

**Влияние высоких и стандартных поддерживающих доз клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и воспаление у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Результаты рандомизированного исследования ARMYDA-150 мг**

G. Patti<sup>1\*</sup>, D. Grieco<sup>1</sup>, G. Dicuonzo<sup>1</sup>, V. Pasceri<sup>2</sup>, A. Nusca<sup>1</sup>, G. Di Sciascio<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Биомедицинский кампус Университета Рима, Рим, Италия

<sup>2</sup> Отделение интервенционной кардиологии, госпиталь святого Флиппо Нери, Рим, Италия

**Введение.** Полученные ранее данные свидетельствуют о наличии у клопидогрела не только антиагрегантного, но и других биологических эффектов.

**Цель.** Сравнить влияние поддерживающего лечения высокой и стандартной дозами клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, воспаление и функцию эндотелия у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

**Материал и методы.** Через месяц после ЧКВ (Т-0) 50 больных были рандомизированы в 2 группы. Больные одной из них в течение 30 дней (до Т-1) получали стандартную поддерживающую дозу клопидогрела (75 мг/день; n=25), а больные второй группы в течение того же срока — высокую его дозу (150 мг/день; n=25). Затем больных первой группы переводили на прием высокой дозы клопидогрела, а больных второй группы — на прием стандартной его дозы. Такое лечение также продолжалось 30 дней (до Т-2). Во временных точках Т-0, Т-1 и Т-2 у больных исследовали реактивность тромбоцитов (методом немедленной оценки у постели больного «VerifyNow» в единицах реакции P2Y<sub>12</sub> (Аккуметрик, Сан-Диего, Калифорния), функцию эндотелия (оцениваемую по поток-зависимой вазодилатации) и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

**Результаты.** При лечении клопидогрелом в дозе 150 мг/день ингибирование агрегации тромбоцитов (50±20% против 31±20%; p<0,0001), улучшение поток-зависимой вазодилатации (16,9±12,6% против 7,9±7,5%; p=0,0001) и снижение уровня вч-СРБ (3,6±3,0 мг/л против 7,0±8,6 мг/л; p=0,016) было выражено сильнее, чем при лечении клопидогрелом в дозе 75 мг/день. Доли больных с P2Y<sub>12</sub>≥240 единиц (12% против 32%; p=0,001), поток-зависимой вазодилатацией <7% (16% против 58%; p=0,0003) и уровнем вч-СРБ>3 мг/л (46% против 64%; p=0,07) среди получавших клопидогрел в высокой дозе были меньшими, чем среди получавших стандартную его дозу.

**Заключение.** У больных, перенесших ЧКВ, лечение клопидогрелом в поддерживающей дозе 150 мг/день ассоциировалось с более сильным ингибированием тромбоцитов, улучшением функции эндотелия и уменьшением воспаления, чем при рекомендуемом в настоящее время лечении дозой 75 мг/день. Это может служить основанием для применения более высокой поддерживающей дозы клопидогрела у данной категории больных.

**Ключевые слова:** функция эндотелия, высокая поддерживающая доза клопидогрела, воспаление, агрегация тромбоцитов, стенты.

**РФК 2011;7(5):644-652**

\* Авторы, ответственные за переписку: g.disciascio@unicampus.it или g.patti@unicampus.it.

Исследование не имело поддержки в виде каких-либо грантов, внешних источников финансирования или спонсорства производителей. Авторы сообщили, что не имели финансовых взаимоотношений, о которых следует представлять сведения.

Рукопись получена 7 июня 2010, исправленная рукопись получена 21 сентября 2010, принята в печать 27 сентября 2010.

Длительную терапию клопидогрелом получают все больше больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Больным с острым коронарным синдромом (ОКС), получающим медикаментозное лечение или перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), рекомендуется в течение года добавлять клопидогрел к лечению аспирином [1,2]; кроме того, двойная антиагрегантная терапия обычно применяется для профилактики тромбоза стента в течение мес после установки металлического стента без покрытия и не менее 12 мес после установки стента с лекарственным покрытием [3].

Адекватное ингибирование активности тромбоци-

тов при длительной терапии клопидогрелом — актуальная проблема у больных после ЧКВ, так как имеются данные о вариабельности реакций на этот препарат [4], а слабая реакция может предрасполагать к неблагоприятным сердечным событиям в будущем [5-9]. Установлено, что у больных, получающих клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг/день, кратковременное усиление ингибирования тромбоцитов может быть достигнуто дополнительной нагрузочной дозой (600 мг) [10], а длительный эффект требует повышения суточной дозы до 150 мг [11]. Ретроспективно показано, что у больных, принимавших клопидогрел в нагрузочной

дозе 600 мг и поддерживающей дозе 150 мг/день <15 дней после ЧКВ, может наблюдаться снижение частоты сердечных событий в течение 2 мес [12].

Согласно ранее проведенным исследованиям, клопидогрел обладает противовоспалительными эффектами [13, 14] и улучшает функцию эндотелия [15]. Однако возможность усиления противовоспалительного эффекта, ингибирования тромбоцитов и положительного влияния на функцию эндотелия при применении клопидогрела в более высоких, чем стандартная поддерживающая дозах, в рандомизированных исследованиях не изучалась. Поэтому в настоящем рандомизированном проспективном исследовании сравнивали степень ингибирования функции тромбоцитов, подавления воспаления и улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации при поддерживающей терапии клопидогрелом в дозе 75 мг/день и 150 мг/день у перенесших ЧКВ больных.

## Материал и методы

**Больные и дизайн исследования.** Исследование ARMYDA-150 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage) – проспективное рандомизированное перекрестное исследование, включившее 50 больных, перенесших в одном центре ЧКВ и установку стента в связи со стабильной стенокардией или острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Критериями исключения были первичное ЧКВ в связи

с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST; количество тромбоцитов <70×10<sup>9</sup>/л; активное кровотечение или предрасположенность к кровотечениям; желудочно-кишечное кровотечение <6 мес назад; нарушение мозгового кровообращения <3 мес назад; ранее диагностированное злокачественное новообразование; необходимость в сопутствующей терапии пероральными антикоагулянтами; тяжелое заболевание печени или хроническая почечная недостаточность (креатинин сыворотки >2 мг/дл). По протоколу также исключались курящие пациенты.

Все больные перед ЧКВ получали нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела [16], а затем в течение 1 мес – поддерживающую терапию клопидогрелом в стандартной дозе 75 мг. После этого (точка исследования T-0) больные были рандомизированы в 2 группы. Больные первой из них в течение 30 дней (до T-1, т.е. 2 мес после ЧКВ) продолжали получать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела (75 мг/день; n=25), а больным второй группы (n=25) в течение того же срока увеличивали поддерживающую дозу клопидогрела до 150 мг/день (рис. 1). В точке T-1 произведена смена поддерживающих доз клопидогрела в группах: больные, получавшие клопидогрел в дозе 75 мг/день, переводились на прием дозы в 150 мг/день, а тем, кто получал клопидогрел в дозе 150 мг/день, дозу снизили до 75 мг/день. Такое лечение проводилось в течение последующих 30 дн (до T-2, т.е. точки через 3

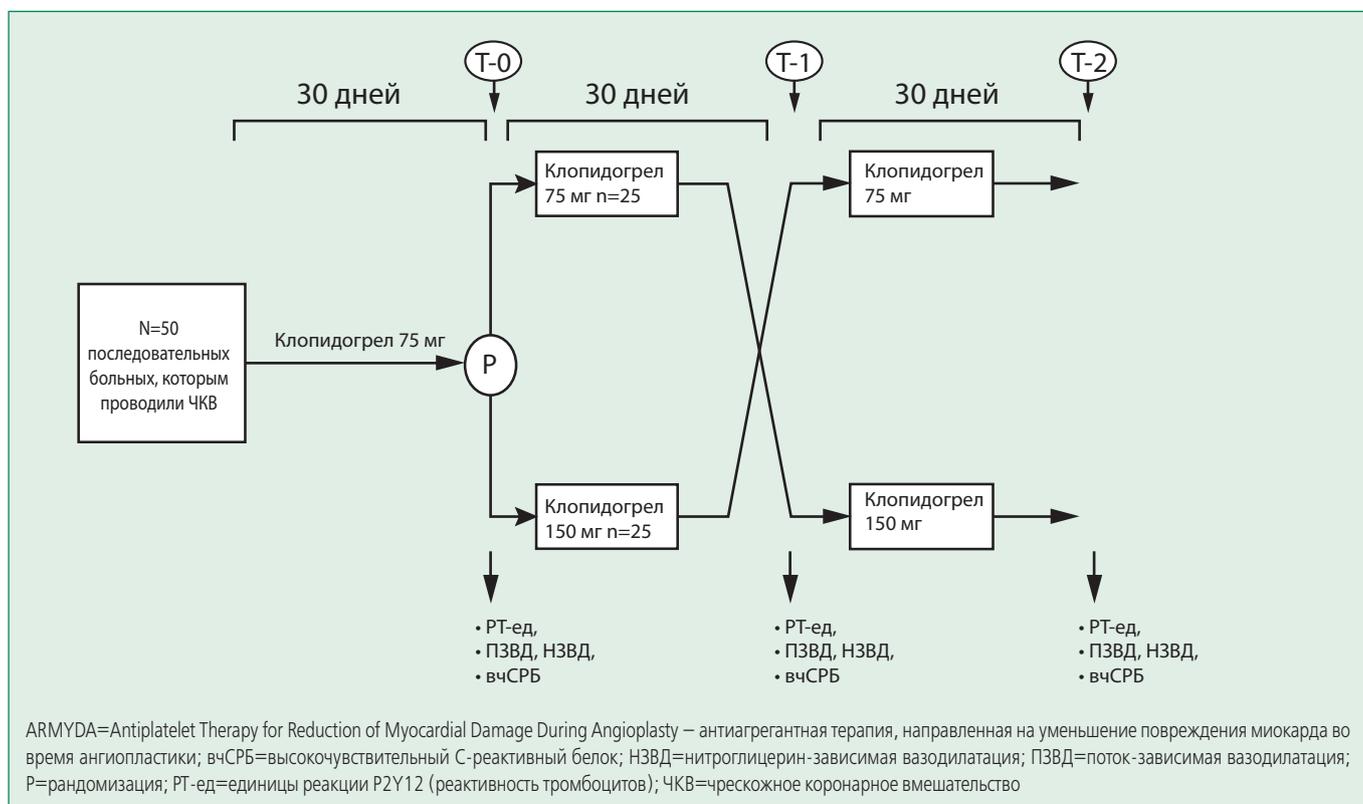


Рис. 1. Дизайн исследования ARMYDA-150

мес после ЧКВ). Все больные получали аспирин (100 мг/день). Во избежание потенциального взаимодействия лекарств все больные получали гидрофильный статин (правастатин) [17] и не применяли никаких ингибиторов протонной помпы [18] (при наличии показаний к защите слизистой желудка использовался ранитидин). По окончании исследования больные в течение 1 года продолжали получать клопидогрел в стандартной дозе (75 мг/день).

Рандомизация больных в группы производилась независимым статистиком с помощью компьютерной системы. Информация о включении каждого больного в ту или иную группу хранилась в запечатанном конверте, который в точке Т-0 открывал исследователь, участвующий в испытании.

По протоколу в каждой из выделенных временных точек исследования (Т-0, Т-1 и Т-2) у всех больных измеряли реактивность тромбоцитов, неинвазивно оценивали функцию эндотелия и исследовали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ); исследователи, выполнявшие все эти измерения, не имели информации о распределении больных в группы.

**Определение реактивности тромбоцитов.** Реактивность тромбоцитов оценивалась с помощью быстрого «прикроватного» теста, позволяющего регистрировать прямое ингибирование активности тромбоцитов через блокаду рецепторов P2Y<sub>12</sub> – «VerifyNow P2Y<sub>12</sub>» (Аккуметрикс, Сан Диего, Калифорния). Технические детали анализа были описаны ранее [19]. Результаты каждого теста «VerifyNow P2Y<sub>12</sub>» представлены двумя показателями: 1) единицами реакции P2Y<sub>12</sub> (РТ-ед), отражающими выраженность аденозиндифосфат-опосредованной агрегации тромбоцитов, активированной специфически через рецепторы P2Y<sub>12</sub> (чем ниже РТ-ед, тем выше степень ингибирования рецептора P2Y<sub>12</sub> клопидогрелом и наоборот); 2) процентом ингибирования (в процентах от исходной агрегации тромбоцитов). Исходная реактивность тромбоцитов определялась их агрегацией в присутствии пептида, активирующего рецептор тромбина). Ранее [5,20,21] было установлено, что для больных, получающих клопидогрел, значение РТ-ед  $\geq 240$  является оптимальной пороговой величиной для прогнозирования 30-дневного исхода после ЧКВ, в частности у больных со сниженным ответом на клопидогрел, т.е. при РТ-ед выше этого порога, наблюдалось шестикратное увеличение риска неблагоприятных сердечных событий [5].

**Измерение реактивности плечевой артерии и уровней высокочувствительного СРБ.** Для неинвазивной оценки функции эндотелия использовалось ультразвуковое определение изменения диаметра плечевой артерии после реактивной гиперемии. Все вазоактивные лекарственные препараты были отме-

нены у больных минимум за 48 ч до исследования. Учитывая возможность циркадных колебаний тонуса периферических артерий [22], оценка реактивности плечевой артерии проводилась в одно и то же время (с 9<sup>00</sup> до 9<sup>30</sup> ч) в тихой комнате с контролируемой температурой (от 22°C до 24°C). Ультразвуковое исследование выполнялось натощак на доминантной руке в положении лежа на спине. До начала исследования больные должны были находиться в покое минимум за 5 мин, в течение предшествующих 12 ч запрещался прием напитков, содержащих алкоголь или кофеин. Двухмерная визуализация и измерение диаметра плечевой артерии выполнялись у всех больных одним оператором с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard (Sonos 5500, Эндювер, Массачусетс). Прямые сегменты артерии длиной от 8 до 10 мм лоцировались выше локтевой ямки, перпендикулярно к ультразвуковому лучу и вдоль его длинной оси. Поток-зависимая вазодилатация (ПЗВД), обусловленная высвобождением эндотелием оксида азота вследствие изменения напряжения сдвига, оценивалась в пробе с окклюзией кровотока: 1) определяли диаметр плечевой артерии на продольном изображении (первое базовое значение); 2) после этого в манжете тонометра, наложенной на плечо в течение 5 мин повышали давление на 50 мм выше систолического и затем давление спускали; 3) через 1 мин получали второе продольное изображение и опять измеряли диаметр плечевой артерии (постокклюзионное значение). ПЗВД оценивали по относительному изменению диаметра плечевой артерии (в %) (абсолютные изменения диаметра также регистрировались). Через 15 мин покоя у больного проводилось новое определение диаметра плечевой артерии (второе базовое значение) и еще одно через 3 мин после подъязычного приема 0,5 мг нитроглицерина (значение после приема нитратов). Эндотелий-независимая вазодилатация (нитроглицерин-зависимая вазодилатация – НЗВД), обусловленная прямым эффектом оксида азота, образовавшимся из нитроглицерина, оценивалась по относительному изменению диаметра артерии (в %). Все диаметры плечевой артерии измерялись как расстояние от ближней до дальней, ограничивающей кровь и стенку сосуда линии (границы интима-медиа). Измерения проводились в конце диастолы (начало R-зубца) с определением момента получения изображения по синхронной электрокардиограмме. Анализировались пять сердечных циклов и определялись средние результаты для каждого изображения. В нашем предыдущем проспективном исследовании [23] у больных, подвергающихся ЧКВ с установкой металлического стента без лекарственного покрытия, нарушенная функция эндотелия, опреде-

лявшаяся как ПЗВД <7%, ассоциировалась с повышением риска рестеноза стента в 4,5 раза при отдаленном наблюдении, тогда как ПЗВД ≥7% имела 96%-ное отрицательное предсказательное значение в отношении развития рестеноза.

Уровень вЧСПБ определяли с помощью ультрачувствительного иммунофлюоресцентного KRIPTOR-анализатора (BRAHMS, Хеннингсдорф/Берлин, Германия) с минимальной определяемой концентрацией СПБ 0,06 мг/л. 90% нормальных значений СПБ составляют <3 мг/л, поэтому, в соответствии с предыдущими рекомендациями Центров по контролю и профилактике заболеваний [24], это пороговое значение было принято для разделения больных с высоким и низким «воспалительным статусом».

Конечные точки исследования. В точках Т-0, Т-1 и Т-2 амбулаторно обследовали всех больных. Регистрировали частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стента и осложнения, связанные с кровотечениями, а также побочные эффекты лекарственной терапии. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. На всех временных точках (Т-0, Т-1 и Т-2) у больных, получавших клопидогрел в поддерживающих дозах 75 мг/день и 150 мг/день, сравнивали следующие показатели:

- Реактивность тромбоцитов: 1) значения РТ-ед; 2) процент ингибирования (относительное уменьшение агрегации при сопоставлении значения РТ-ед и базовой агрегации тромбоцитов, выра-

женное в процентах); 3) процент больных с абсолютным значением РТ-ед ≥240.

- Реактивность плечевой артерии: 1) оценка ПЗВД в процентах; 2) частота больных с ПЗВД <7%; 3) оценка НЗВД в процентах.
- Воспаление: 1) абсолютные значения вЧСПБ; 2) изменения уровня вЧСПБ в ходе исследования.

Статистика. В исследовании ARMYDA-PRO (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty – Platelet Reactivity Predicts Outcome) [5] частота больных со слабым ответом на клопидогрел, который определялся при значениях РТ-ед ≥240, составляла 30%. При ожидании близкой частоты больных со слабым ответом в группе лечения клопидогрелом в дозе 75 мг/день и относительного снижения числа больных со слабым ответом при поддерживающей дозе 150 мг (в недавнем рандомизированном исследовании с использованием теста VASP такое снижение составило 75% [25]) выборка из 48 больных при перекрестном дизайне исследования обеспечивала 80%-ную статистическую мощность для выявления различий при  $p \leq 0,05$ .

При сравнении клинических и лабораторных показателей в двух группах (табл. 1) использовался t-тест для непрерывных данных с нормальным распределением (в соответствии с проверкой тестом Колмогорова-Смирнова) и U-тест Манна-Уитни для переменных с распределением, отличным от нормального; пропорции сравнивались точным тестом Фишера, если ожидаемая частота была <5%, в остальных случаях применялся тест

Табл. 1. Основные характеристики больных двух групп

Характеристика	150 мг затем 75 мг/день (n=25)	75 мг затем 150 мг/день (n=25)	p
Возраст, годы	60,8 ± 7,3	65,6 ± 10,9	0,07
Мужчины	21 (84)	21 (84)	1,00
Сахарный диабет	11 (44)	9 (36)	0,77
Артериальная гипертония	23 (92)	22 (88)	1,00
Гиперхолестеринемия	21 (84)	21 (84)	1,00
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,3 ± 4,6	28,8 ± 4,2	0,23
Перенесенный инфаркт миокарда	12 (48)	8 (32)	0,39
Перенесенное ЧКВ	12 (48)	13 (52)	1,00
Нестабильная стенокардия / ИМ без подъема сегмента ST	10 (40)	8 (32)	0,77
Фракция выброса левого желудочка, %	57,0 ± 5,4	55,5 ± 5,6	0,34
Креатинин сыворотки, мг/дл	0,83 ± 0,19	0,9 ± 0,29	0,32
ИБС с поражением нескольких артерий	11 (44)	12 (48)	0,77
Вмешательство на нескольких коронарных артериях	4 (16)	6 (24)	0,72
Имплантация стента с лекарственным покрытием	16 (64)	16 (64)	1,00
Лекарственная терапия			
Аспирин	25 (100)	25 (100)	–
Статины (правастатин)	25 (100)	25 (100)	–
Ингибитор протонной помпы	–	–	–

Значения представлены как средняя ± стандартное отклонение или n(%). ИМ=инфаркт миокарда

Хи-квадрат. Сравнение показателей РТ-ед, ПЗВД, НЗВД и уровней вчСРБ при лечении дозами 75 мг и 150 мг проводилось тестом Вилкоксона для парных сравнений при непрерывных переменных и тестом Мак-Немара при сравнении частот (в частности при сравнении частоты больных с РТ-ед  $\geq 240$ , ПЗВД  $< 7\%$  и вчСРБ  $> 3$  мг/л). Вероятные взаимодействия между суточными дозами 75 мг и 150 мг и двумя группами исследования (прием вначале 75 мг или 150 мг) были исключены с помощью двустороннего дисперсионного анализа. Корреляции оценивались тестом ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены как средняя  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Все значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Анализ выполнен с использованием программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс).

### Результаты

Основные характеристики включенных в исследование больных, представленные в таблице 1, не различались между группами. За период исследования ни у одного больного не наблюдалось неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерти, инфаркта миокарда, тромбоза стента, повторной реваскуляризации, инсульта) или осложнений, связанных с кровотечением. Один больной в группе лечения дозой 150 мг/день сообщил о диарее, но этот побочный эффект развился в конце лечения. Никто из больных не выбыл из исследования за период наблюдения.

**Реактивность тромбоцитов.** В конце намеченных периодов лечения у больных, получавших клопидогрел в поддерживающей дозе 150 мг, средние абсолютные показатели РТ-ед были значительно ниже ( $141 \pm 73$  против  $198 \pm 71$ ;  $p = 0,004$ ) (табл. 2), снижение РТ-ед в процентах от ожидаемой базовой агрегации было выше

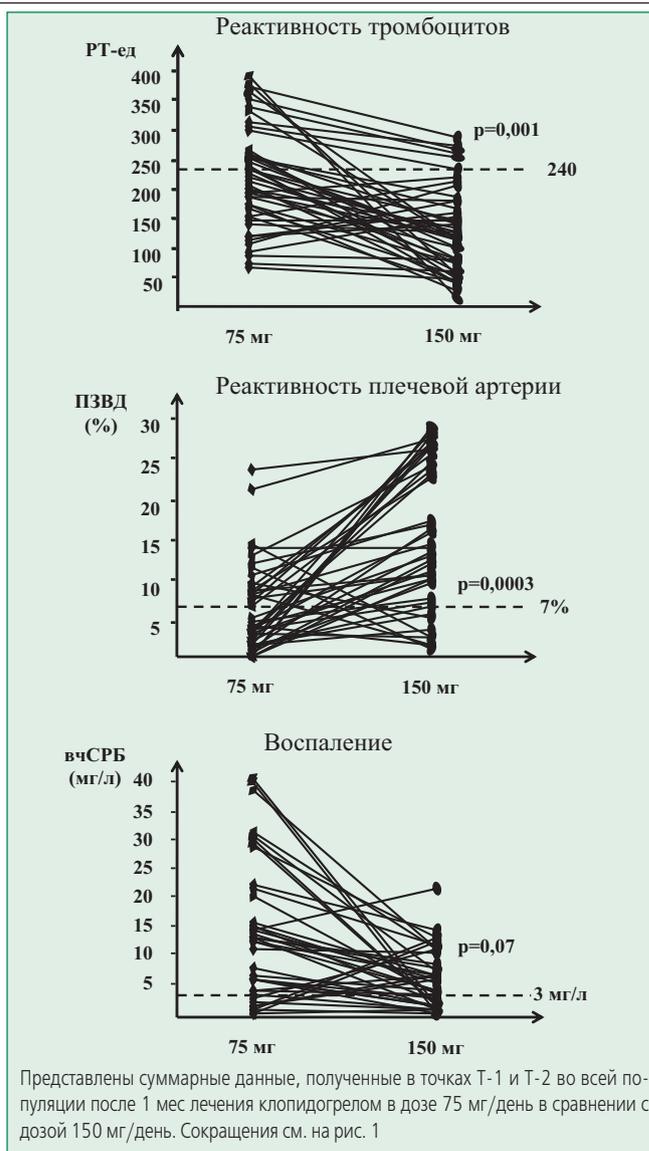


Рис. 2. Индивидуальные показатели реактивности тромбоцитов, реактивности плечевой артерии и вчСРБ у больных двух групп

Табл. 2. Сравнение исходов в двух группах исследования

Показатели	Высокая доза 150 мг /день	Стандартная доза 75 мг/день	p
<b>Реактивность тромбоцитов</b>			
РТ-ед	141 $\pm$ 73	198 $\pm$ 71	0,004
Снижение РТ-ед в % от исходного уровня	50 $\pm$ 20	31 $\pm$ 20	<0,0001
Больные с РТ-ед $\geq 240$ , %	12	32	0,001
<b>Реактивность плечевой артерии, %</b>			
ПЗВД	16,9 $\pm$ 12,6	7,9 $\pm$ 7,5	0,0001
Больные с ПЗВД $< 7\%$	16	58	0,0003
НЗВД	18,2 $\pm$ 17,3	12,0 $\pm$ 10,4	0,07
<b>Воспаление</b>			
вчСРБ мг/л	3,6 $\pm$ 3,0	7,0 $\pm$ 8,6	0,016
$\Delta$ вчСРБ мг/л	-3,3 $\pm$ 7,0	-0,2 $\pm$ 5,1	0,007
Больные с вчСРБ $> 3$ мг/л, %	46	64	0,07

Оценка исходов включает измерения реактивности тромбоцитов в единицах реакции  $P2Y_{12}$  (РТ-ед), поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), нитроглицерин-зависимой вазодилатации (НЗВД) и высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в двух группах. Представлены суммарные данные, полученные в точках T-1 и T-2 для всех больных после 1 мес лечения клопидогрелом в дозе 75 мг/день в сравнении с дозой 150 мг/день

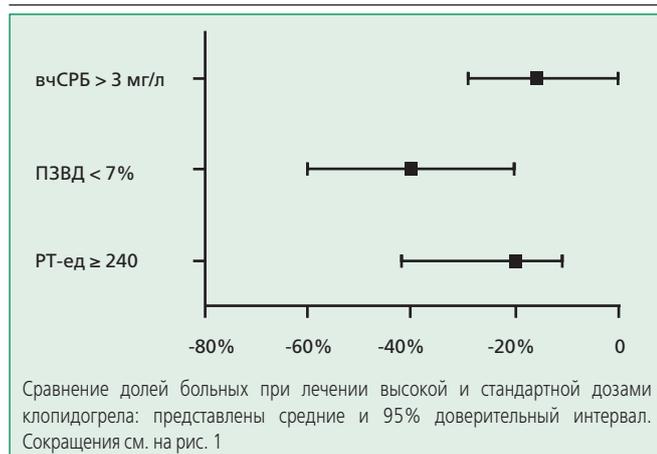


Рис. 3. Разность числа больных (в процентах) с РТ-ед $\geq$ 240, ПЗВД $<$ 7%, и уровнем вчСРБ $>$ 3 мг/л

(50 $\pm$ 20% против 31 $\pm$ 20%;  $p<0,0001$ ), а процент больных с абсолютным РТ-ед $\geq$ 240 был ниже (12% против 32%;  $p=0,001$ ; 95% доверительный интервал [ДИ] от -12% до -42%), чем при приеме 75 мг/день (рис. 2 и 3).

**Реактивность плечевой артерии.** После 1 мес лечения клопидогрелом в высокой поддерживающей дозе ПЗВД возрастала в большей степени, чем при лечении стандартной дозой (16,9 $\pm$ 12,6% против 7,9 $\pm$ 7,5%;  $p=0,0001$ ) (табл. 2). Ниже была частота нарушенной реактивности плечевой артерии (ПЗВД $<$ 7%) (16% против 58%;  $p=0,0003$ ; 95% ДИ от -20% до -60%) (рис. 2 и 3) и выше НЗВД (18,2 $\pm$ 17,3% против 12,0 $\pm$ 10,4%;  $p=0,07$ ).

Через 1 мес после ЧКВ (Т-0) ПЗВД составляла 18,9 $\pm$ 23,5% у больных с металлическим стентом без покрытия и 11,0 $\pm$ 10,2% у больных со стентом с лекарственным покрытием ( $p=0,25$ ).

**Уровни вчСРБ.** Уровни вчСРБ были ниже при высокой дозе (150 мг/день), чем при приеме стандартной дозы (3,6 $\pm$ 3,0 мг/л против 7,0 $\pm$ 8,6 мг/л;  $p=0,016$ ) (табл. 2) и более значительно снижались по сравнению с исходными значениями (-3,3 $\pm$ 7,0 мг/л против -0,2 $\pm$ 5,1 мг/л;  $p=0,007$ ). При лечении высокой дозой клопидогрела наблюдалась тенденция к более низкому проценту больных с уровнем вчСРБ $>$ 3 мг/л, чем при приеме стандартной дозы (46% против 64%;  $p=0,07$ ; 95% ДИ от 0% до 29%) (рис. 2 и 3).

**Динамика РТ-ед, вчСРБ, ПЗВД и НЗВД в ходе исследования.** У больных, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/день, реактивность тромбоцитов, уровень вчСРБ и НЗВД в точке Т-1 практически не отличались от таковых в точке Т-0 ( $p\geq 0,16$ ), а ПЗВД немного снизилась ( $p=0,08$ ). Напротив, у больных, получавших высокую поддерживающую дозу клопидогрела, РТ-ед ( $p=0,0001$ ) и уровень вчСРБ ( $p=0,028$ ) за это время значительно снизились, улучшилась также функция эндотелия ( $p=0,05$ ).

Смена стандартной дозы клопидогрела на высокую (от точки Т-1 до точки Т-2) сопровождалась достоверным снижением реактивности тромбоцитов ( $p=0,0001$ ), уменьшением уровня вчСРБ ( $p=0,004$ ), увеличением ПЗВД ( $p=0,048$ ) и тенденцией к улучшению НЗВД ( $p=0,10$ ). Перевод больных с дозы 150 мг на 75 мг привел к достоверному увеличению РТ-ед ( $p=0,0002$ ) и ухудшению ПЗВД ( $p=0,001$ ), при этом наблюдалась тенденция к росту уровня вчСРБ ( $p=0,12$ ) и снижению НЗВД ( $p=0,09$ ). Выявлена слабая корреляция уровней вчСРБ и ПЗВД с РТ-ед ( $r=0,21$ ;  $p=0,043$  и  $r=0,18$ ;  $p=0,06$ , соответственно).

## Обсуждение

Проспективное рандомизированное исследование ARMYDA-150 показало, что применение клопидогрела в поддерживающей дозе 150 мг/день ассоциируется с более выраженным ингибированием активности тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также значительным улучшением функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом, чем применение стандартной поддерживающей дозы (75 мг/день). Поддерживающая доза 75 мг была выбрана на основании фармакодинамических исследований как обеспечивающая примерно ту же степень ингибирования тромбоцитов, что и прием 500 мг тиклопидина в сут [26]. Тем не менее, эта доза может оказаться недостаточной у некоторых больных, перенесших ЧКВ [8]. При удвоении поддерживающей дозы (с 75 мг до 150 мг/день) антитромбоцитарный эффект клопидогрела может быть улучшен. Поддерживающая терапия более высокой дозой обеспечивает более сильное ингибирование тромбоцитов и снижает частоту больных со слабым ответом на клопидогрел [11,25,27-30]. Такой режим терапии изучался лишь в особых подгруппах больных, например, у больных сахарным диабетом [29] или у больных, перенесших ЧКВ в связи с острым инфарктом миокарда [27]. Кроме того, в этих исследованиях не проводилось последовательной систематической оценки функции тромбоцитов до и после лечения [11,28,30] и применялись разные нагрузочные дозы клопидогрела [25]. Исследование ARMYDA-150 включало больных, не отобранных по какому-то специальному признаку, которые получали одинаковые нагрузочные дозы клопидогрела (600 мг) в момент ЧКВ, а через 30 дней после ЧКВ были рандомизированно распределены в группы с двумя режимами дозирования клопидогрела. Важно, что в этом исследовании были исключены сопутствующие факторы и лекарственная терапия, которые могли бы модулировать реакцию на антитромбоцитарный эффект клопидогрела (курение, липофильные статины, ингибиторы протонной помпы). В исследовании регистрировались как антитромбоцитарный, так и плеiotропные

эффекты двух поддерживающих доз клопидогрела с оценкой исходных показателей и их месячной динамики. Перекрестный дизайн дал возможность внутреннего контроля исследуемой популяции. Судя по результатам теста «VerifyNow P2Y<sub>12</sub>», при лечении клопидогрелом в дозе 150 мг/день ингибирование агрегации тромбоцитов (в процентах от расчетной базовой агрегации) выражено значительно больше чем при лечении в дозе 75 мг/день (50% против 31%), а доля больных со слабым ответом на препарат (PT-ед  $\geq 240$ ) уменьшается на 20%.

Эксперименты на изолированных сердцах свиней показали, что клопидогрел усиливает эндотелий-зависимую дилатацию коронарных артерий и высвобождает оксид азота клетками эндотелия в культуре [31]. В рандомизированном исследовании [15], изучавшем острые эффекты различных нагрузочных доз клопидогрела на функцию эндотелия, было показано, что у больных со стабильной ИБС доза в 600 мг вызывает более сильное и быстрое (<2 ч) улучшение ПЗВД плечевой артерии, чем доза в 300 мг; этот эффект наблюдался параллельно с антитромбоцитарным действием препарата, но не сопровождался изменениями окислительного стресса тромбоцитов и биодоступности оксида азота.

До настоящего времени не было рандомизированных исследований, в которых оценивались бы длительные влияния различных поддерживающих доз клопидогрела на функцию эндотелия. Исследование ARMYDA-150 продемонстрировало дозозависимый эффект клопидогрела на реактивность плечевой артерии: лечение в дозе 150 мг/день ассоциировалось со статистически значимым улучшением ПЗВД и снижением на 42% доли больных с нарушенной реактивностью плечевой артерии (ПЗВД <7%) по сравнению с лечением в дозе 75 мг/день. С учетом данных о связи повышенного риска рестеноза металлического стента без лекарственного покрытия (а теоретически и с лекарственным покрытием) с дисфункцией эндотелия у перенесших ЧКВ больных [23] наши данные могут оказать влияние на практические рекомендации в отношении схемы поддерживающей терапии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, связано ли улучшение функции эндотелия при приеме клопидогрела в высокой дозе с ингибированием активности тромбоцитов или с прямым влиянием на эндотелиальные P2Y<sub>12</sub> рецепторы [32]. В нашем исследовании показатели дилатации плечевой артерии, независимой от продукции эндотелием оксида азота, также улучшались при приеме

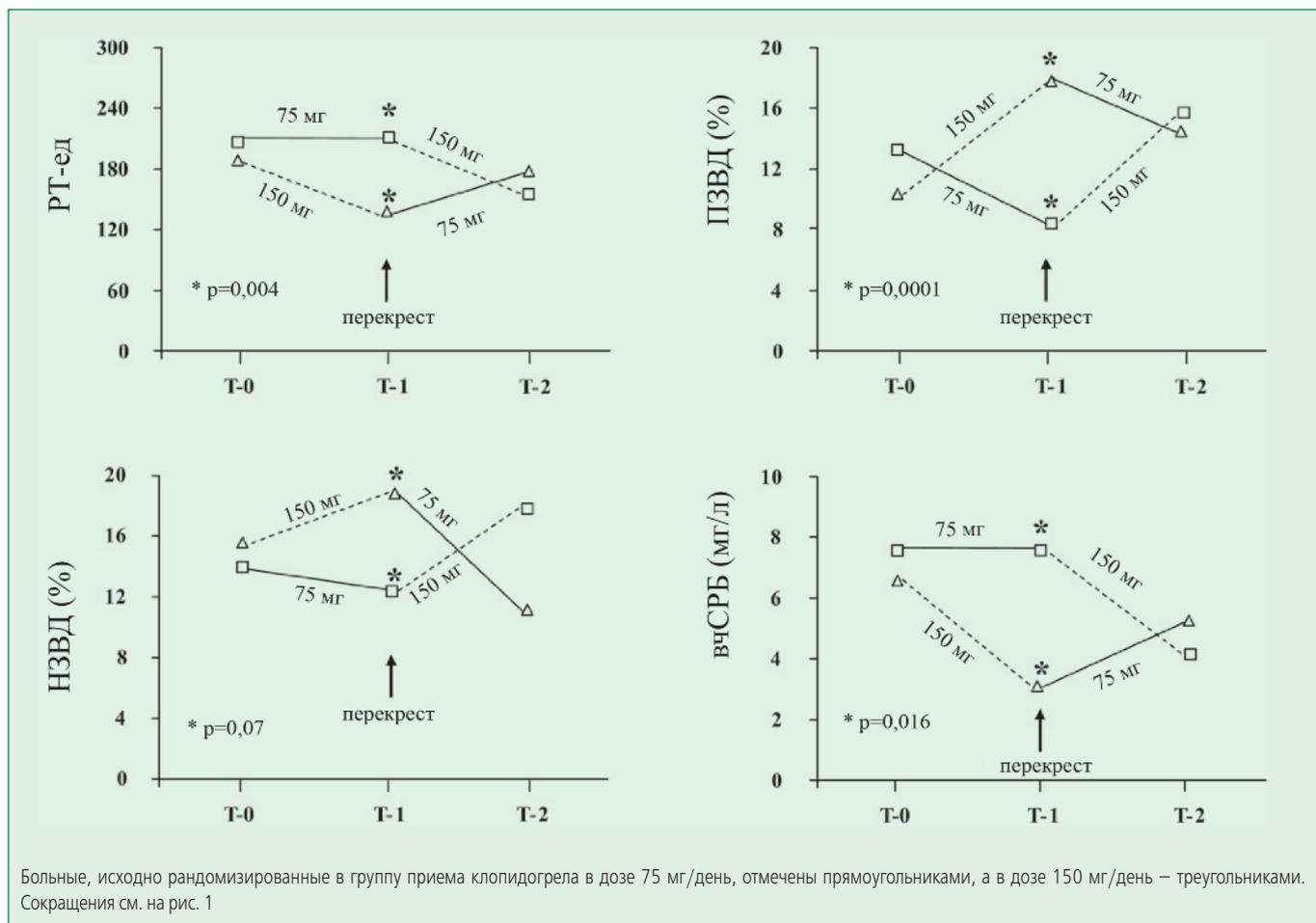


Рис. 4. Изменения PT-ед, ПЗВД, RЗВД, и вЧСРБ в разных временных точках исследования

высокой дозы клопидогрела.

Противовоспалительный эффект клопидогрела после ЧКВ (судя по уменьшению подъема уровня СРБ) был описан ранее [13]. У больных сахарным диабетом с ИБС отмена клопидогрела сопровождалась значительным повышением уровня СРБ [14]. Однако в одном рандомизированном исследовании при постоянном приеме клопидогрела в поддерживающей дозе 75 мг/день у больных со стабильной стенокардией не удалось доказать значимого уменьшения уровня СРБ [33]. Более того, в исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [34] поддерживающая доза клопидогрела в 75 мг/день не влияла на уровень маркеров воспаления. Недавно были получены данные, указывающие, что поддерживающее лечение клопидогрелом в дозе 150 мг после первичного ЧКВ ассоциируется с более быстрым снижением уровней СРБ после перенесенного инфаркта миокарда, чем при лечении в стандартной дозе препарата (75 мг/день) [27].

Исследование ARMYDA-150 показало, что терапия более высокой поддерживающей дозой клопидогрела значительно уменьшает уровень СРБ после ЧКВ и на 18% уменьшает число больных с устойчиво повышенным уровнем вЧСРБ (>3 мг/л). Следует учитывать и ранее полученные данные об увеличении риска сердечных событий после ЧКВ при повышенном уровне СРБ и благоприятном влиянии его снижения на прогноз [35]. Отражает ли уменьшение уровня СРБ прямой противовоспалительный эффект высокой дозы клопидогрела или это следствие более выраженного ингибирования активности тромбоцитов, предстоит решить в специальных исследованиях. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании наблюдалась слабая корреляция остаточной реактивности тромбоцитов как с уровнями вЧСРБ, так и с ПЗВД.

Протокол исследования ARMYDA-150 позволил продемонстрировать достоверно более сильное ингибирование активности тромбоцитов, улучшение ПЗВД и уменьшение СРБ после смены дозы клопидогрела с 75 мг на 150 мг, и, напротив, повышение реактивности тромбоцитов, ухудшение функции эндотелия и повышение воспалительного статуса после обратной смены поддерживающей дозы с 150 мг на 75 мг. Эти

параметры в начале исследования были одинаковыми у больных обеих групп (рис. 4), а в точке Т-1 (через месяц после начала приема высокой дозы клопидогрела больными 1-й группы) они статистически достоверно различались. В точке Т-2 достоверных различий этих параметров между группами выявлено не было; поэтому, не исключено, что благоприятные эффекты приема клопидогрела в поддерживающей дозе 150 мг не исчезают полностью через 1 мес. Так, ПЗВД и уровень СРБ не вернулись к исходным значениям через 1 мес после перевода больных, получавших клопидогрел в дозе 150 мг/день, на его прием в дозе 75 мг/день. Однако наиболее важные результаты исследования, демонстрирующие различия между эффектами суточных доз 75 мг и 150 мг, получены нами при парном анализе всех индивидуальных данных.

Полученные результаты могут помочь пониманию причин клинического преимущества поддерживающей дозы клопидогрела в 150 мг перед его применением в дозе 75 мг у больных с ЧКВ. В частности, в исследовании CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events—Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) [36] было показано, что у больных с ОКС, подвергшихся ЧКВ, высокие дозы клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг плюс поддерживающая доза 150 мг в течение 7 дней) значительно снижают месячную частоту тромбоза стента и инфаркта миокарда по сравнению с более низкими дозами (нагрузочная доза 300 мг с последующим приемом в дозе 75 мг/день).

## Заключение

Наше исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки частоты клинических событий (смерти, инфаркта миокарда, тромбоза стента, повторной реваскуляризации) и связанных с кровотечением осложнений при двух режимах поддерживающей терапии клопидогрелом, да и не ставило это своей целью. Однако оно позволяет заключить, что лечение высокой поддерживающей дозой клопидогрела не только усиливает антитромбоцитарный эффект, но и сопровождается рядом других эффектов, которые могут существенно улучшать клиническое состояние больных после ЧКВ.

## Литература

1. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
2. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al., for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. 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.
3. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804–47.
4. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pre-treatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908–13.
5. Patti G., Nusca A., Mangiacapra F., Gatto L., D'Ambrosio A., Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty—Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1128–33.
6. Buonamici P., Marcucci R., Migliorini A. et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2312–7.
7. Price M.J., Endemann S., Gollapudi R.R. et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29:992–1000.
8. Bliden K.P., DiChiara J., Tantry U.S., Bassi A.K., Chaganti S.K., Gurbel P.A. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:657–66.
9. Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P. et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742–50.
10. Kastrati A., von Beckerath N., Joost A., Pogatsa-Murray G., Gorchakova O., Schömig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004;110:1916–9.
11. Von Beckerath N., Kastrati A., Wiecek A. et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007;28:1814–9.
12. Lemesle G., Delhay C., Sudre A. et al. Impact of high loading and maintenance dose of clopidogrel within the first 15 days after percutaneous coronary intervention on patient outcome. *Am Heart J* 2009;157:375–82.
13. Vivekananthan D.P., Bhatt D.L., Chew D.P. et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:358–60.
14. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006;55:780–4.
15. Warnholtz A., Ostad M.A., Velich N. et al. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis* 2008;196:689–95.
16. Patti G., Colonna G., Pasceri V., Lassandro-Pepe L., Montinaro A., Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099–106.
17. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32–7.
18. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256–60.
19. Malinin A., Pokov A., Spergling M. et al. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12 rapid analyzer: the Verify Thrombosis Risk Assessment (VERITAS) study. *Thromb Res* 2007;119:277–84.
20. Mangiacapra F., Barbato E., Patti G. et al. Point-of-care assessment of platelet reactivity after clopidogrel to predict myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:318–23.
21. Marcucci R., Gori A.M., Panizza R. et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119:237–42.
22. El-Tamimi H., Mansour M., Pepine C.J., Wargovich T.J., Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995;92:3201–5.
23. Patti G., Pasceri V., Melfi R. et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005;111:70–5.
24. Centers for Disease Control/American Heart Association Workshop on Inflammatory Markers, and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice: Atlanta, March 14–15, 2002. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, 2002.
25. Aleil B., Jacquemin L., De Poli F. et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;1:631–8.
26. Sharis P.J., Cannon C.P., Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;129:394–405.
27. Palmerini T., Barozzi C., Tomasi L. et al. A randomized study comparing the antiplatelet and antiinflammatory effect of clopidogrel 150 mg/day versus 75 mg/day in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and poor responsiveness to clopidogrel: results from the DOUBLE study. *Thromb Res* 2010;125:309–14.
28. Angiolillo D.J., Bernardo E., Palazuelos J. et al. Functional impact of high clopidogrel maintenance dosing in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. Results of a randomized study. *Thromb Haemost* 2008;99:161–8.
29. Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B. et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115:708–16.
30. Fontana P., Senouf D., Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19\*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb Res* 2008;121:463–8.
31. Jakubowski A., Chlopicki S., Olszanecki R. et al. Endothelial action of thienopyridines and thienopyrimidines in the isolated guinea pig heart. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:139–45.
32. Shanker G., Kontos J.L., Eckman D.M., Wesley-Farrington D., Sane D.C. Nicotine upregulates the expression of P2Y12 on vascular cells and megakaryoblasts. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:213–20.
33. Azar R.R., Kassab R., Zoghbi A. et al. Effects of clopidogrel on soluble CD40 ligand and on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006;151:521.e1–4.
34. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
35. Buffon A., Liuzzo G., Biasucci L.M. et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1512–21.
36. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparison of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–42.