

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ: ФОКУС НА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Шишкова В. Н.

В статье рассматриваются патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности, подходы к профилактике атеротромботических осложнений. Рассматриваются вопросы резистентности к антиагрегационным препаратам и возможные пути ее преодоления. Данные приводятся с позиции доказательной медицины.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 72–78

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78>

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, атеротромбоз, инсулинорезистентность, гипергликемия, клопидогрел, аспирин, клопидокс.

ГУ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва, Россия.

Шишкова В. Н. — к.м.н., с.н.с., эндокринолог, отдел нейрореабилитации.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
veronika-1306@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ГИ — гиперинсулинемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СНС — симпатическая нервная система, РАС — ренин-ангиотензиновая система, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЦОГ — циклооксигеназа.

Рукопись получена 02.08.2016

Рецензия получена 03.08.2016

Принята к публикации 10.08.2016

MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT IN OBESITY AND INSULIN RESISTANCE: FOCUS ON ATHEROTHROMBOSIS

Shishkova V. N.

Article takes into consideration pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance, approaches to atherothrombotic complications prevention. The issues of resistance to antiplatelet drugs are considered and possible ways for its overcome. The data is evidence based.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 72–78

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78>

Key words: obesity, diabetes, atherothrombosis, insulin resistance, hyperglycemia, clopidogrel, aspirin, clonidine.

SI Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, около 1,7 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение. К 2025г, по прогнозам экспертов, количество лиц с ожирением увеличится практически в два раза [1, 2]. В связи с этим ожирение было признано ВОЗ новой неинфекционной эпидемией. Ожирение, являясь наиболее важной междисциплинарной медицинской проблемой, служит одной из основных причин развития сахарного диабета 2 типа (СД), повышения артериального давления (АД), гиперлипидемии и атеротромбоза. Каждое из этих состояний и, тем более, их сочетание значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений — мозгового инсульта и/или инфаркта миокарда [3, 4] (рис. 1). Наиболее часто эти нарушения встречаются при избыточном отложении жира именно в абдоминальной области. Поэтому абдоминальный тип ожирения был признан независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [4].

В последние десятилетия ученые стали рассматривать различные метаболические нарушения или заболевания, ассоциированные с избыточным весом,

в комплексе и высказывать предположения об общности этих процессов. В 60-е годы прошлого столетия делались попытки объединения взаимосвязанных метаболических нарушений, ускоряющих развитие артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротических заболеваний и СД 2 типа. В 1988г американский ученый G Reaven, объединив нарушения углеводного обмена, АГ и дислипидемию понятием “синдром Х”, впервые высказал предположение о том, что объединяющей основой этих нарушений может быть инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В конце прошлого века метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили в понятие метаболический синдром (МС). Таким образом, МС — это сочетание метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет ИР, потенцирующая раннее развитие атеросклероза и его осложнений [5].

В настоящий момент существуют 5 групп диагностических критериев МС. Отечественными учеными, экспертами ВНОК, также были разработаны и опубликованы критерии МС. Наличие у пациента центрального



Рис. 1. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении.

ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования МС (табл. 1) [4].

Инсулинорезистентность — патогенез атеросклероза, АГ, атеротромбоза и СД

Согласно современным представлениям ключевым звеном патогенеза МС является первичная ИР и компенсаторная ГИ.

ИР — это нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы клетками, которые сопровождается целый ряд физиологических и патологических процессов. Физиологическая ИР выявляется в пубертатном периоде, при беременности, в климактерическом периоде, во время ночного сна, после приема богатой жиром пищи.

Метаболическая ИР характерна для МС, СД 2 типа, декомпенсированного СД типа 1, диабетического кетоацидоза, ожирения, выраженной недостаточности питания, гиперурикемии, гипогликемии, индуцированной инсулином, злоупотреблением алкоголем. Эндокринная ИР отмечается при таких заболеваниях, как гипотиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома.

Неэндокринная ИР типична для гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, черного акантоза, миотонической дистрофии, травм, ожогов, сепсиса, состояния после хирургических вмешательств, раковой кахексии [6].

Наибольшее клиническое значение при ИР имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. Предполагают, что причиной ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов у больных СД типа 2 также могут быть ИР и сопутствующая ей ГИ. У пациентов с ИР имеются дефекты генов, ответственных за передачу сигнала после соединения

Таблица 1
Критерии метаболического синдрома

Абдоминальное ожирение	объем талии >94 см мужчины >80 см женщины
Гликемия натощак	>5,6 ммоль/л
АД	≥130/85 мм рт.ст.
ЛПВП	<1,03 ммоль/л мужчины <1,29 ммоль/л женщины
Триглицериды	>1,69 ммоль/л

инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты) и, прежде всего, у них нарушается транслокация и синтез внутриклеточного транспортера глюкозы ГЛЮТ-4. Но также могут быть генетические дефекты на уровне субстрата рецептора инсулина типа 1 и/или фосфатидилинозитол-3 киназы, также были обнаружены нарушения экспрессии других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеинлипазы, синтазы, жирных кислот и др. Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде МС и/или СД 2 типа) при отсутствии необходимых для этого внешних факторов: избыточного калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и, следовательно, усилению имеющейся ИР.

Развивающаяся при ИР компенсаторная ГИ, с одной стороны, позволяет в начале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой — способствует развитию метаболических, гемодинамических, протромботических и органных нарушений, приводящих, в конечном итоге, к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [7].

ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных тканях. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилипидитическому действию инсулина, приводящему к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), а также синтезом факторов свертываемости крови и фибриногена.

В целом, ИР — это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В современных условиях в странах с высоким экономическим развитием, постоянно сопутствующим изобилием и склонностью к малоподвижному образу жизни, сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают “работать” на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, раннему атеросклерозу, прогрессирующему атеротромбозу, АГ и СД 2 типа [5].

К настоящему времени опубликованы результаты более 10 клинических исследований с участием не менее 15000 человек, которые позволяют утверждать, что ИР и сопутствующая ей ГИ являются факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Также достаточно клинических доказательств тому, что ГИ является независимым фактором риска развития ИБС у лиц без СД 2 типа [8]. В последние годы это подтверждено и у больных с СД типа 2. Этим данным есть экспериментальное обоснование. Работы R. Stout свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них и пролиферацию фибробластов. Таким образом, ИР и ГИ вносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза, как у лиц без СД, так и у больных СД 2 [9].

Существенную роль играет ИР в развитии АГ. Взаимосвязь ГИ (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. Причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. Существует несколько механизмов, объясняющих повышение АД при ГИ.

Инсулин способствует активации симпатической нервной системы (СНС), повышению АД при ГИ, повышению реабсорбции Na и воды в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca; кроме того, инсулин, как митогенный фактор, активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет

к утолщению стенки сосудов. Механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему (ЦНС), проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС. GM Reaven, основоположник синдрома ИР, предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Стимуляция СНС при ГИ сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванной ГИ, увеличивает ЧСС. Повышение реабсорбции Na и воды происходит также под влиянием ГИ. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные каналцы нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса [10].

Внутриклеточное накопление Na и Ca — эффект действия инсулина. Инсулин блокирует активность Na-K- и Ca-Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Под влиянием инсулина происходит утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ, где было показано, что инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки. В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя различными путями. Первый путь — это активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов и фосфатидилинозитол-3-киназу. Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь — реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников, повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР первый механизм не работает — именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезиру-

ется. В то же время, второй механизм сохраняет свою высокую активность. Поэтому ГИ, развивающаяся вследствие ИР (при МС, СД типа 2, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а, напротив, оказывает прогипертензивное и тромбогенное действие, увеличивая риск атеротромботических осложнений [11].

Существует взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), уровнем АД, и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно, в экспериментальных условиях, получены убедительные данные о том, что ангиотензин II (АТII) дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина, реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO [11]. Одновременно АТII стимулирует MAPK, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

Таким образом, гиперактивность РАС и АТII вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию АГ, прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что способствует развитию предиабета, который затем может прогрессировать в СД 2 типа.

Развитию тромбообразования при ожирении, особенно на фоне ИР и ГИ, способствует активация целого ряда тромбогенных факторов: повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора; увеличение содержания ИТАП-1 и гиперактивность тромбоцитов [11, 12].

Тромбоциты играют важную роль в развитии тромбоза и атеросклеротической бляшки. Нарушение функции тромбоцитов может ускорять прогрессирование атеросклероза и влиять на последствия разрыва атероматозной бляшки, приводя к острым состояниям — мозговому инсульту или инфаркту миокарда [11, 12]. В тромбоцитах повышенные уровни глюкозы и ГИ приводят к активации протеинкиназы C, снижению синтеза NO и повышению синтеза кислорода. Мембрана тромбоцитов содержит гликопротеины (GP) — рецепторы адгезивных белков. У пациентов с МС наблюдается повышенная экспрессия гликопротеина Ib (GP Ib) на поверхности тромбоцитов, определяющего связывание тромбоцитов с фактором Виллебранда. Взаимодействие GP Ib и фактора Виллебранда индуцирует внутриклеточный сигнал, который приводит к активации комплекса GP IIb/IIIa, что позволяет связывать фиксированный и растворенный фактор Виллебранда и фибриноген плазмы. При этом происходит формирование контрактильного цитоскелета и выделение содержимого гранул тромбоцитов, которое индуцирует вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов. Эти нарушения могут быть обусловлены снижением на фоне ИР эндотелиального синтеза антиагрегантов — оксида азота и простагличина — и повышением образования активаторов тромбоцитов, таких как

75 150 300
Клапитакс
Клопидогрел

*Чтобы жить
дольше*



УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³

*Защита от
атеротромбоза
любой локализации*



Excellence is in idea

ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п.Развилка,
квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15;
WWW.ESKOPHARMA.RU

1. По разнообразию дозировок клопидогрела.
2. По данным исследования биоэквивалентности.
3. По стоимости месячного лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом, а также некоторыми дженериками.

тромбин и фактор Виллебранда. Таким образом, ИР и ГИ запускают механизмы активации тромбоцитов и снижают уровни эндогенных ингибиторов активности тромбоцитов [12].

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба, поэтому ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим функцию тромбоцитов.

Антитромботическая терапия

Антитромботические препараты или антиагреганты — лекарственные препараты, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов. На сегодняшний день известно более 20 различных лекарственных препаратов, которые способны угнетать функции тромбоцитов путем различных механизмов действия. Однако в ходе многолетней практики и клинических исследований эффективность была подтверждена только для ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) (ацетилсалициловая кислота), блокаторов рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) — P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), ингибиторов фосфодиэстеразы (дипиридамола) и антагонистов гликопротеинов P_{1b}-IIIa для внутривенного применения (абциксимаб, эптифибатид). Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбосан А2 и АДФ, поэтому наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибиторы АДФ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) [13].

АСК и клопидогрел являются наиболее широко используемыми антитромботическими препаратами, клиническая эффективность которых подтверждена многочисленными исследованиями и мета-анализами [13-16]. Однако существует значимая категория больных, у которых, несмотря на прием антитромботических препаратов, возникают повторные ишемические осложнения. Активно обсуждается проблема резистентности к терапии АСК, под которой понимают неспособность препарата у некоторых больных в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбосана А2 и/или удлинять время кровотечения. Распространенность этого явления во многом зависит от применяемых диагностических тестов и категорий больных и колеблется в пределах 10-45% [17]. Среди возможных причин резистентности: фармакодинамические взаимодействия АСК с нестероидными противовоспалительными препаратами; наличие нетромботических источников синтеза тромбосана

А2; экспрессия ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах; гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; повышенный синтез тромбосана А2; гиперлипидемия, ожирение и ИР; генетические особенности [17, 18].

При исследовании резистентности к антиагрегантным препаратам наибольший интерес представляют пациенты с ССЗ. Имеются данные о более высокой частоте резистентности к АСК и клопидогрелу у больных ИБС и СД [19]. У больных СД частота резистентности к антитромботическим препаратам значительно выше, чем у больных без нарушений углеводного обмена, и достигает 71,4% к АСК и 57,1% — к клопидогрелу [17-19]. У пациентов со стабильными формами ИБС в сочетании с СД частота резистентности к АСК составляет 48%. У пациентов со стабильными формами ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с СД частота резистентности к АСК — 42%. Наличие резистентности к АСК и наличие сопутствующего СД 2-го типа достоверно повышает риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений у больных с хроническими формами ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей [17]. Согласно данным мета-анализа современных исследований, пациенты с установленной лабораторной аспиринорезистентностью имеют приблизительно 4-кратное увеличение риска неблагоприятных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, cerebrovasкулярных и сосудистых событий в сравнении с аспирином-чувствительными больными [17]. По данным российского регистра острых коронарных синдромов RECORD (769 пациентов), частота случаев смерти в стационаре (16,9% против 5,2%, $p < 0,0001$), а также случаев повторного инфаркта миокарда (8,1% против 3,6%, $p = 0,02$) среди больных с СД была достоверно чаще, а само наличие СД явилось независимым предиктором смерти в стационаре. При этом, несмотря на более тяжелый прогноз, лечение больных с СД проводилось не более активно, чем лечение больных без СД. Анализ также показал, что у больных с наличием СД в анамнезе проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и использование клопидогрела было более эффективно и достоверно ассоциировалось с меньшей частотой смерти [20]. В исследовании CAPRIE изучали эффективность применения аспирина в дозе 325 мг/сут. и клопидогрела в дозе 75 мг/сут. для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения или имевших выраженные поражения периферических артерий. У пациентов, принимавших клопидогрел (среди них — 1914 больных СД), ишемические осложнения возникали достоверно реже, чем у больных, принимавших аспирин (в данной группе было 1952 больных СД), — в 15,6 и 17,7% случаев, соответственно; $p < 0,042$. Таким образом, прием клопидогрела снижал риск сердечно-сосудистых осложнений на 13,1% эффективнее, чем аспирин ($p < 0,032$) [21]. При

анализе данных исследования CAPRIE было показано также благоприятное влияние клопидогрела на показатели липидного профиля по сравнению с АСК.

Таким образом, при СД, ИР и ожирении наблюдается увеличение реактивности тромбоцитов и снижение их чувствительности, более выраженное к АСК, чем к клопидогрелу, вследствие чего дополнительно возрастает риск тромботических осложнений. Соответственно, это необходимо учитывать в тактике лечения таких пациентов. Одним из способов преодоления резистентности к клопидогрелу у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена рассматривается возможность увеличения суточной дозы до 150 мг [19, 22]. Следует отметить, что увеличение дозы АСК не приводит к улучшению результатов терапии у АСК-резистентных пациентов [17].

На сегодняшний день накапливается все больше данных о применении удвоенной дозы клопидогрела [22-26]. В исследовании CURRENT-OASIS 7, включавшем 25086 больных с острым коронарным синдромом, которым планировалось выполнение ангиопластики со стентированием, сравнивали эффективность и безопасность использования обычной (300 мг в 1-й день, затем 75 мг в день) и повышенной (600 мг в 1-й день, 150 мг — со 2-го по 7-й день, затем 75 мг в день) доз клопидогрела, и высокой (300-325 мг/день) или низкой (75-100 мг/день) дозы аспирина, где стратегия двойной дозы клопидогрела показала большую эффективность [22]. Так, крупный мета-анализ 12 исследований (23 814 пациентов) показал, что применение 150 мг клопидогрела у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству уменьшает число сосудистых событий, увеличивая при этом только риск незначительных кровотечений [26].

Выбор терапии для вторичной профилактики атеротромботических осложнений

Если для первичной профилактики инфаркта и ишемического инсульта используются исключительно препараты аспирина в силу отсутствия соответствующих исследований других антиагрегантов, то при наличии у пациента инфаркта, ишемического инсульта или доказанной окклюзионной болезни периферических артерий возможен выбор между длительным приемом препаратов клопидогрела или АСК. В отличие от АСК, клопидогрел дополнительно влияет на первую обратимую волну агрегации тромбоцитов [27]. Это, вероятно, является причиной его более высокой эффективности в снижении риска тромботических осложнений. Так, в уже упоминавшемся исследовании CAPRIE (19185 пациентов, перенесших инфаркт, ишемический инсульт или имеющих клинические проявления атеросклероза нижних конечностей) была показана большая эффективность монотерапии клопидогрелом, чем аспирином, приводя к дополнительному снижению риска повторного инфаркта, ишемического инсульта и сосудистой смерти [15]. Анализ подгруппы пациентов с СД 2 типа показал

снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта, инсульта, повторной госпитализации из-за кровотечения или ишемии на 14,5%, что соответствовало предотвращению 23 таких событий на каждую 1000 леченных больных в год. У больных высокого риска, которые в дополнение к основному критерию включения ранее уже перенесли инфаркт или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед аспирином также оказалось больше, чем в исследовании в целом: снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта или инсульта за год составило 14,9%. Более того, у пациентов, принимавших клопидогрел, было на 30% меньше госпитализаций по поводу кровотечений и ниже риск жизнеугрожающих кровотечений (0,39% vs 0,53% на аспирине). Также клопидогрел показал лучшую переносимость по сравнению с аспирином [15, 28]. Эти различия могут быть обусловлены тем, что клопидогрел обладает селективным механизмом действия (воздействует только на рецепторы тромбоцитов), тогда как мишенью для действия аспирина является ЦОГ, которая присутствует во многих тканях [25]. Так, негативное действие аспирина на ЖКТ связано с ингибированием ЦОГ в клетках слизистой желудка, что при длительном применении вызывает эрозивно-язвенные поражения слизистой даже у здоровых добровольцев [29]. Ингибируя ЦОГ в клетках эндотелия, аспирин может снизить синтез простациклина (мощный вазодилататор, антагонист тромбоксана A₂), негативно влияя на способность эндотелия препятствовать спазму сосуда [25]. Также под действием аспирина подавляется регенерация эпителия бронхов у пациентов с ХОБЛ, что может усилить одышку и способствовать прогрессированию заболевания [30].

Таким образом, во вторичной профилактике атеротромботических осложнений клопидогрел предпочтительнее аспирина, благодаря более выраженному антиагрегатному действию, лучшей переносимости и более высокому профилю безопасности. Ограничивающим фактором для применения клопидогрела во вторичной профилактике атеротромботических осложнений может являться значительно более высокая цена оригинального препарата по сравнению с аспирином. Поскольку таким пациентам показана длительная антиагрегантная терапия, приверженность к лечению во многом зависит от его стоимости. Наличие менее дорогих дженериков клопидогрела, делает доступным длительное применение клопидогрела.

В 2016г в России появился новый клопидогрел (Клапитакс компании ЕСКО ФАРМА) с широким выбором дозировок. Клапитакс, помимо традиционных 75 мг клопидогрела, выпускается в дозе 150 и 300 мг. Клапитакс производится по стандартам GMP, сертифицированным ВОЗ. Сравнительное исследование фармакодинамики и биодоступности Клапитакса показало его биоэквивалентность оригинальному клопидогрелу. При этом стоимость месяца лечения Клапитаксом в 4-5 раз доступнее, чем у оригинала. В России на сегодняшний

день насчитывается более 20 дженериков клопидогрела. Сравнение инструкций по применению дженерических препаратов показало, что таблетки Клапитакса в сравнении с другими дженериками наиболее эквивалентны оригиналу по составу вспомогательных веществ. Клапитакс имеет такой же срок годности, как у оригинала — 3 года, а не 2 года, как у некоторых других дженериков. Клапитакс — первый клопидогрел, который выпускается в дозе 150 мг для пациентов с высоким риском тромбоза (СД, после повторного инфаркта миокарда, после тромбоза стента, при сложных многососудистых поражениях). В Российских рекомендациях по диагностике и лечению инфаркта миокарда с подъемом ST рассматривается возможность применения 150 мг клопидогрела после первичного ЧКВ со стентированием для снижения частоты неблагоприятных исходов и предупреждения тромбоза стента [28].

Многочисленные сравнительные исследования применения клопидогрела в дозах 150 мг и 75 мг показывают

[22–25], что поддерживающая доза 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 дозы 75 мг/день [25]. Однако по длительному применению поддерживающей дозы 150 мг крупных исследований нет. Максимальная длительность применения удвоенной дозы клопидогрела в исследованиях была 180 дней [26].

Дальнейшее изучение патогенетической взаимосвязи метаболических, тромботических, гемодинамических нарушений с ИР и ГИ, возможно, откроет серьезные перспективы в разработке новых алгоритмов лечения пациентов с такими распространенными заболеваниями, как ожирение, МС и СД 2 типа, поскольку данные пациенты имеют более высокие риски атеротромботических осложнений и требуют повышенного внимания со стороны врача.

Литература

- ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень N1. "311. Март 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/index.html>.
- Haslam DW Obesity. //Lancet 2005; 366: 1197–209.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med 1999; 341: 1097–105.
- Dedov II, Mel'nichechenko GA. Obesity. A guide for physicians. M.: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo, 2006. p.456. Russian (Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. Руководство для врачей. М: Медицинское Информационное Агентство, 2006 с.456).
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991 Mar; 14(3): 173–94.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120: 1640–5.
- Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. J ClinEndocrinolMetab. Diabetes Care 2008; 28: 385–90.
- Rosamond W, Chambless L, Heiss G, et al. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. Circulation 2012; 125: 1848–57.
- McNeill A M, Rosamond W D. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care 2005; 28: 385–90.
- Brands J W. Obesity and Hypertension: Roles of Hyperinsulinemia, Sympathetic Nervous System and Intrarenal Mechanisms. Nutr. 1995; 1725–31S.
- Nigro J, Osman N, Dart A, et al. Insulin resistance and atherosclerosis. Endocrine Reviews 2006; 27 (3): 242–59.
- Carr ME. Diabetes mellitus a hypercoagulable state. J DiabetesComplications. 2001; 15: 44–54.
- Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71–86.
- Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation 2003; 107: 966–72.
- CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329–39.
- Beinart S, Kolm P, Veledar E, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 6; 46(5): 761–9.
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336(7637): 195–8.
- Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24(11): 1980–7.
- Zhao-Ke WU, Jing-Jing Wang JJ, Wang T, et al. Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity. Journal of Geriatric Cardiology 2015; 12: 378–82.
- Erlil AD, Gratsianskiy NA. Acute coronary syndrome in patients with diabetes: the actual practice of Russian hospitals (according to the RECORD register). Cardiologiya. Sakharnyi diabet. 2012; 2: 27–31. Russian (Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD). Кардиология. Сахарный диабет. 2012; 2: 27–31).
- Bhatt D, Marso S, Hirsch A, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002; 90: 625–28.
- Sulimov VA, Moroz EV. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective coronary stenting. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Cardiologii 2012; 8(1): 23–30. Russian (Сулимов В. А., Мороз Е. В. Резистентность к антиагрегантным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(1): 23–30).
- Mehta S, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010; 376(9748): 1233–43.
- 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. European Heart Journal 2007; 28: 1814–9.
- Patti G, Grieco D, Dicunzio G, et al. High Versus Standard Clopidogrel Maintenance Dose After Percutaneous Coronary Intervention and Effects on Platelet Inhibition, Endothelial Function, and Inflammation. Results of ARMIDA-150 mg (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Study. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 771–8.
- Hao PP, Zhang MX, et al. Clopidogrel 150 vs. 75 mg day (–1) in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4 APR 2011(9);4: 627–637, DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04216.x; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04216.x/full#f3>
- Mazurov AV. Physiology and pathology of platelets. M.: Litterra, 2011 p.480. Russian (Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011 с. 480).
- Guidelines on diagnosis and management of ST-segment elevation MI. Cardiologicheskii vestnik 2014; 4: 2–60. Russian. (Рекомендации по диагностике и лечению ИМ с подъемом ST. Кардиологический вестник, 2014; 4: 2–60).
- Fork F-T, Lafole P, Toth E, et al. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. Scand J Gastroenterol, 2000; 35: 464–9.
- Privalova E, Kuzubova N. Tactics of antiplatelet therapy in patients with COPD is smoking. Vrach 2011; 3: 29–32. Russian (Привалова Е., Кузубова Н. Тактика антиагрегантной терапии у курящих пациентов с ХОБЛ. Врач 2011; 3: 29–32).