



АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНСТАКЛОП ПЛЮС (КЛОПИДОГРЕЛ+АСПИРИН) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗА

Шаринова Эльвина Мидатовна

*Кафедра клинической фармакологии, Бухарский
государственный медицинский институт, Узбекистан*

***Аннотация.** В статье описана эффективность и безопасность в применении у пациентов основного класса современных антиагрегантов, применяемых в клинической практике кардиотерапевта, интервенционного кардиолога, врача общей практики в лечении ишемической болезни сердца и других патологий сердечно-сосудистой системы на основании данных многолетних исследований, проведенных в зарубежных странах и в Узбекистане. Согласно этим исследованиям, посвященным изучению эффективности комбинированного препарата клопидогрел+аспирин, приведены основные клинико-фармакологические описания препарата Инстаклоп плюс, часто используемого в Узбекистане.*

***Калит сўзлар:** двойная антиагрегантная терапия, клопидогрел, аспирин, Инстаклоп плюс, клиническая фармакология, безопасность, эффективность.*

Кириш. История медицины сохранила нам не только блестящие теории, определившие прогресс в познании болезней, не только исследовательские методы, такие как рентген и электрокардиография, которые и сегодня определяют успехи в диагностике. Она сохранила и ряд лекарственных средств, без которых трудно представить лечебный процесс как в прошлом, так и в настоящем. Дигоксин, нитроглицерин, ацетилсалициловая кислота (АСК) помогали учителям наших учителей сохранять здоровье пациентов, помогают они сегодня и нам в борьбе с целым рядом тяжелых заболеваний [6, 20].

С годами прогресс науки раскрывает все новые и новые грани их действия. Лишь через пятьдесят лет после внедрения в широкую практику АСК в качестве анальгетического и противовоспалительного средства были обнаружены ее антиагрегантные свойства, позволившие начать ее использование для предупреждения тромбозов. И сегодня даже трудно сказать, что больше привлекает врачей к этому препарату — его противовоспалительный или антиагрегантный эффект [3, 23].

Преимущество совместного применения клопидогрела и АСК, которое в настоящее время принято называть двойной антиагрегантной терапией, при ОКС без подъема сегмента ST было убедительно доказано в ходе крупного рандомизированного двойного слепого плацебо



контролируемого исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events). В исследовании 12 562 больных с ОКС без подъема сегмента ST, средний возраст которых составил 64 года, в первые 24 ч после появления симптомов были рандомизированы на две группы. Из них 6 259 пациентам в дополнение к АСК (от 75 до 325 мг/сут) был назначен клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, далее 75 мг 1 раз в сутки), а 6 303 больных получали аспирин + плацебо. Средняя продолжительность наблюдения по результатам исследования составила 9 мес. Такие сердечно-сосудистые случаи, как внезапная смерть, не летальный ИМ и инсульт, достоверно реже регистрировались в группе больных, принимавших комбинированное лечение клопидогрел + АСК. При этом преимущество клопидогрела было отмечено уже в первые 24 ч лечения. В группе двухкомпонентной терапии во время госпитализации реже рецидивировал тяжелый болевой синдром, было зафиксировано меньшее количество случаев сердечной недостаточности, а потребность в реваскуляризации миокарда была меньше. Был выявлен и основной недостаток комбинации аспирин + клопидогрел – увеличение количества серьезных кровотечений (3,7 по сравнению с 2,7% в группе плацебо, ОР (относительный риск) 1,38; $p = 0,001$). Однако важно то, что количество угрожающих жизни кровотечений (включая геморрагический инсульт) в исследуемых группах существенно не различалось (2,1 и 1,8%; $p = 0,13$) [5, 24].

В исследование PCI-CURE вошло 2658 больных, которым была выполнена баллонная ангиопластика или стентирование коронарной артерии. Продолжительность наблюдения и приема клопидогрела после ЧКВ составила около 12 мес. Полученные результаты продемонстрировали отчетливые преимущества двойной ангиагрегантной терапии при интервенционных методах лечения коронарного атеротромбоза. При этом отмечено снижение количества как ранних событий, так и вторичных исходов [2, 21].

Наконец, предпочтительность длительной (12 мес) терапии клопидогрелом у больных после ЧКВ была убедительно подтверждена в ходе исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation). В протокол вошло 2 116 больных, подвергшихся ЧКВ, большинству из которых оно было выполнено по поводу ОКС. Продолжительное (в течение 1 года) применение комбинации клопидогрела с АСК привело к сокращению количества смертей, ИМ и инсультов на 26,9% ($p = 0,02$) по сравнению с группой, получавшей АСК и плацебо. В этом исследовании также было выявлено, что эффективность лечения повышалась в случае, когда нагрузочная доза клопидогрела (300 мг) и АСК (325 мг) назначалась не менее чем за 6 ч до проведения коронарной ангиопластики, а более поздний прием клопидогрела не оказывал влияния на конечные точки [25].

Европейское общество кардиологов рекомендует применять двухкомпонентную схему в течение 12 мес даже у тех пациентов, которым не проводится установка стента [4, 19].

Интересно, что в последней редакции согласованных рекомендаций АСС/АНА проведение ЧКВ со стентированием рассматривается в качестве основного метода терапии и соответственно тиенопиридины, и в первую очередь клопидогрел в составе двухкомпонентной терапии, рассматриваются как обязательный компонент лечения в течение не менее чем 12 мес. По истечении данного срока при отсутствии дополнительных показаний следует использовать АСК неопределенно долго, по сути, пожизненно или до появления побочных эффектов [1, 10].



Безусловно, остаются сомнения в отношении эффективности и, в большей степени, безопасности применения тройной антитромботической терапии после ангиопластики и стентирования у пациентов, исходно принимавших антикоагулянты непрямого действия. Как уже было отмечено выше, риск кровотечения при одновременном приеме аспирина, клопидогрела и варфарина оценивается как очень высокий. В связи с этим все современные рекомендации содержат пункт о том, что следует избегать имплантации стентов с лекарственным покрытием больным, нуждающимся в постоянном приеме непрямых антикоагулянтов [7].

Преимущество совместного применения клопидогрела и АСК, которое в настоящее время принято называть двухкомпонентной схемой АТТ, при ОКС без подъема сегмента ST было убедительно доказано в ходе крупного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events). В исследовании 12562 больных с ОКС без подъема сегмента ST, средний возраст которых составил 64 года, в первые 24 ч после появления симптомов были рандомизированы на две группы. Из них 6259 пациентам в дополнение к АСК (от 75 до 325 мг/сут) был назначен клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, далее 75 мг 1 раз в сутки), а 6303 больных получали аспирин + плацебо. Средняя продолжительность наблюдения по результатам исследования составила 9 мес. Такие сердечно-сосудистые события, как внезапная смерть, нефатальный ИМ и инсульт, достоверно реже регистрировались в группе больных, принимавших комбинированное лечение клопидогрел + АСК (ОР в группе клопидогрела по сравнению с группой плацебо составил 0,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,90; $p < 0,001$). При этом преимущество клопидогрела было отмечено уже в первые 24 ч лечения. В группе двухкомпонентной терапии во время госпитализации реже рецидивировал тяжелый болевой синдром, было зафиксировано меньшее количество случаев сердечной недостаточности, а потребность в реваскуляризации миокарда была меньше. Был выявлен и основной недостаток комбинации аспирин + клопидогрел – увеличение количества серьезных кровотечений (3,7 по сравнению с 2,7% в группе плацебо, ОР 1,38; $p = 0,001$). Однако важно то, что количество угрожающих жизни кровотечений (включая геморрагический инсульт) в исследуемых группах существенно не различалось (2,1 и 1,8%; $p = 0,13$) [11].

В исследование PCI-CURE вошло 2658 больных, которым была выполнена баллонная ангиопластика или стентирование коронарной артерии. Продолжительность наблюдения и приема клопидогрела после ЧКВ составила около 12 мес. Полученные результаты продемонстрировали отчетливые преимущества двухкомпонентной схемы при интервенционных методах лечения коронарного атеротромбоза. При этом отмечено снижение количества как ранних (первичных) событий (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация в первые 30 сут), так и вторичных исходов (смерть + ИМ в течение 400 сут наблюдения) [18].

Наконец, предпочтительность длительной (12 мес) терапии клопидогрелом у больных после ЧКВ была убедительно подтверждена в ходе исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation). В протокол вошло 2116 больных, подвергшихся ЧКВ, большинству из которых оно было выполнено по поводу ОКС. Продолжительное (в течение 1 года) применение комбинации клопидогрела с АСК привело к сокращению количества смертей, ИМ и инсультов на 26,9% ($p = 0,02$) по сравнению с группой, получавшей АСК и плацебо. В этом исследовании также было выявлено, что эффективность лечения повышалась в случае, когда



нагрузочная доза клопидогрела (300 мг) и АСК (325 мг) назначалась не менее чем за 6 ч до проведения коронарной ангиопластики, а более поздний прием клопидогрела не оказывал влияния на конечные точки [12].

В настоящее время интервенционная кардиология является одной из основных областей применения клопидогрела. В большинстве контролируемых клинических исследований было продемонстрировано достоверное улучшение исходов реваскуляризирующих процедур у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел. Длительный (12 мес) прием клопидогрела после ЧКВ ассоциируется с меньшей частотой возникновения комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний + ИМ + реваскуляризация), а также со снижением относительного риска смерти и ИМ на 25% ($p = 0,03$ и $p = 0,047$ соответственно) [15].

В рандомизированном многоцентровом исследовании PCI-CLARITY (PCI-CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) был продемонстрирован положительный эффект клопидогрела у пациентов, которым ЧКВ и стентирование выполнялись по поводу ИМ с подъемом сегмента ST [17].

Данный протокол был фрагментом крупного исследования CLARITY–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28, в котором были проанализированы исходы заболевания у 1863 пациентов, подвергшихся тромболитической терапии по поводу острого ИМ с подъемом сегмента ST. Участники исследования одновременно с тромболитисом случайным образом были рандомизированы в группы клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут до момента проведения ангиографии) или плацебо. Все участники исследования также получали АСК. Коронароангиография (КАГ) выполнялась в срок от 2 до 8 сут (в среднем через 3,5 дня) после включения пациентов в исследование. Всем пациентам, нуждавшимся в стентировании, с момента выполнения КАГ был назначен клопидогрел в тех же дозировках (300 + 75 мг/сут). Терапия клопидогрелом, предшествующая коронарному вмешательству, достоверно снижала частоту первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + рецидив ИМ + ишемический инсульт) с момента проведения ЧКВ и до 30-го дня после рандомизации (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,85; $p = 0,008$). Частота развития ИМ и инсульта до ЧКВ была также достоверно ниже в группе клопидогрела (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40–0,95; $p = 0,03$). В целом двухкомпонентная схема по сравнению с монотерапией АСК значительно снижала смертность от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов в течение 30 дней с момента рандомизации (ОР 0,59; 95% ДИ 0,43–0,81; $p = 0,001$). При этом частота больших и малых кровотечений на фоне комбинированной терапии и изолированного применения аспирина практически не различалась (2,0 и 1,9% соответственно; $p > 0,99$) [13].

Высокая эффективность двухкомпонентной схемы (по сравнению с монотерапией аспирином) у пациентов, подвергшихся ЧКВ со стентированием по поводу ОКС, подтверждена результатами метаанализа 8 крупных рандомизированных исследований, опубликованных до 2006 г. Всего в анализ было включено 91744 пациента. Двойная схема АТТ у больных, перенесших инвазивную реваскуляризацию, по сравнению с монотерапией АСК уменьшала относительный риск комбинированной конечной точки (смерть + повторный ИМ + инсульт) на 34%. Однако комбинированная терапия ассоциировалась с достоверным повышением риска больших кровотечений в тех случаях, когда длительность исследования превышала 1 мес (ОР 1,80; 95% ДИ 1,40–2,30) [9, 22].



В отличие от инвазивных вмешательств у пациентов с ОКС эффективность и безопасность применения клопидогрела перед плановыми вмешательствами на коронарных сосудах исследованы в меньшей степени. По данным отдельных публикаций, назначение клопидогрела перед проведением ЧКВ не приводит к существенному дополнительному снижению агрегации тромбоцитов у больных со стабильной стенокардией, получающих аспирин. В связи с этим некоторые авторы высказывают мнение, что у больных хронической ИБС и с низким риском можно обойтись без дополнительной АТТ после планового ЧКВ и стентирования коронарных артерий. Однако результаты исследования CREDO свидетельствуют о преимуществе двухкомпонентной схемы перед монотерапией АСК у пациентов, перенесших плановое инвазивное вмешательство. В ходе этого протокола было продемонстрировано, что применение клопидогрела ассоциируется со снижением частоты повторной реваскуляризации целевой коронарной артерии [16].

В настоящее время целесообразность применения клопидогрела перед и после планового стентирования коронарных артерий не вызывает сомнения. Это нашло отражение в последних редакциях всех соответствующих рекомендаций по чрескожным коронарным инвазивным вмешательствам (ACC/AHA, ESC) [8].

Исходя из патогенеза заболевания очевидно, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST антиагреганты должны быть назначены как можно раньше, одновременно с купированием болевого приступа. В связи с этим при отсутствии противопоказаний первая доза АСК назначается всем больным с ОКС без подъема сегмента ST максимально рано. В последней редакции рекомендаций Европейского общества кардиологов четко указывается на целесообразность параллельно с назначением первой дозы аспирина всем таким пациентам назначать нагрузочную дозу клопидогрела, которая составляет 300 мг, с последующим приемом поддерживающей дозы 75 мг в течение 12 мес. Следует обратить внимание на то, что по уровню доказательности (I-A) данный пункт рекомендаций не уступает постулату о необходимости приема аспирина. Использование указанной выше нагрузочной дозы клопидогрела обусловлено тем, что в таком случае эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов достигается в течение 4–6 ч, тогда как при назначении 75 мг препарата оно проявляется лишь через 3–5 дней [14].

Заключение

Клопидогрел+Аспирин до настоящего времени считается предпочтительной комбинацией двойной антитромбоцитарной терапии как при острых состояниях, так и в долгосрочной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Её клиническая эффективность в отношении снижения частоты ИМ, ишемического инсульта и сосудистой смерти у различных групп пациентов высокого риска подтверждена результатами множественных ретроспективных исследований и метаанализов. Вместе с тем необходимость проведения длительной двойной антиагрегантной терапии диктует требования к её безопасности.

Всем вышеперечисленным требованиям отвечает препарат Инстаклоп плюс, который производится на современном заводе «Аджанта Фарм» (Индия). Инстаклоп плюс выпускается в таблетках, в дозе 75+75 мг и, что немаловажно в наши дни, имеет цену, доступную большинству пациентов Узбекистана.



Литература:

1. Косарев Владислав Васильевич, Бабанов Сергей Анатольевич Клиническая фармакология современных антиагрегантов // CardioСоматика. 2011. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-farmakologiya-sovremennyh-antiagregantov> (дата обращения: 01.03.2024).
2. Мешков А. Н. Фармакогенетика клопидогрела // РФК. 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakogenetika-klopidoqrela> (дата обращения: 01.03.2024).
3. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Антиагреганты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и профилактике атеротромбоза у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца: аспекты эффективности и безопасности. *Кардиология*. 2018;58(2):55-67. <https://doi.org/DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10035>
4. Попова Л. В., Бокарев И. Н. Применение антиагрегантов в клинической практике // ПМ. 2014. №6 (82). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-antiagregantov-v-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 01.03.2024).
5. Сторожаков Геннадий Иванович, Тренина Ольга Алексеевна Современные аспекты применения препарата клопидогрел для лечения и профилактики атеротромбоза // Атмосфера. Новости кардиологии. 2011. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-primeneniya-preparata-klopidoqrel-dlya-lecheniya-i-profilaktiki-aterotromboza> (дата обращения: 01.03.2024).
6. Кароматов И. Д., Шарипова Р. Г. Вьюнок полевой как лечебное средство //Биология и интегративная медицина. – 2021. – №. 3 (50). – С. 174-184.
7. Кароматов И. Д., Шарипова Р. Г. Дескурайния софии-перспективы применения в лечебной практике //Биология и интегративная медицина. – 2021. – №. 4 (51). – С. 98-111.
8. Midkhatovna S. E. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs as primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the elderly in the uzbekistan //International Journal of Culture and Modernity. – 2022. – Т. 13. – С. 68-75.
9. Midkhatovna S. E. PRECLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN YOUNG MEN WITH METABOLIC SYNDROME AND THE POSSIBILITY OF ITS PRIMARY PREVENTION //EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – Т. 2. – №. 2. – С. 30-34.
10. Шарипова Э. М. Роль Цифровой Педагогике В Учебном Процессе По Предмету Фармакологии //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 3. – С. 494-498.
11. Шарипова Э. М. Изучение Гепатопротективного Свойства Биологически Активной Добавки «Гепанорм» //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 63-67.
12. Шарипова Э. М. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАСЛА ГРАНАТОВЫХ КОСТОЧЕК НА РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ЛЁГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПНЕВМОСКЛЕРОЗЕ //Издается по решению редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. – 2022. – С. 190.



13. Шарипова Р. Г. Эффективность Комбинации Препарата «Ферофорт» И Настойки Тutowника При Лечении Анемии Беременных //Miasto Przyszłości. – 2022. – Т. 25. – С. 292-296.
14. Dilmurod K. et al. Structural changes in regional lymph nodes in experimental pulmonary fibrosis //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 3. – С. 488-494.
15. Шарипова Э. М. и др. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА, ЕГО ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСВИЕ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ //ИТМОИY FANLARDА INNOVASIYA ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – С. 114-117.
16. Elvina Sharipova M., & Riboba Sharipova G. (2023). Structural and Functional Changes in the Breast under the Influence of Energy Drinks in the Experiment. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (2993-2149), 1(8), 154–161. Retrieved from
17. <https://grnjournal.us/index.php/AJPMHS/article/view/964>
18. Шарипова Э. М. (2024). АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ОБ АТИПИЧНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ ФТОРХИНОЛОНОВ. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 3(2), 193–199. Retrieved from <https://www.sciencebox.uz/index.php/amaltibbiyot/article/view/9660>
19. Шарипова Э. М. Неорганические Доброкачественные Опухоли: Фиброма //Miasto Przyszłości. – 2022. – Т. 25. – С. 377-379.
20. Sharipova R. G. COMBINED TREATMENT OF ANEMIA OF PREGNANT WOMEN: IRON-CONTAINING DRUG" FEROFORT" AND MULBERRY TINCTURE //EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – Т. 2. – №. 7. – С. 71-76.
21. Sharipova E. M., Orzieva O. Z. Non-Organic Benign Tumors: Fibromas //Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2023. – Т. 2. – №. 3. – С. 7-14.
22. Sharipova E. M., Sharipova R. G. Digital Pedagogy In The Educational Process of Pharmacology //American Journal of Language, Literacy and Learning in STEM Education (2993-2769). – 2023. – Т. 1. – №. 7. – С. 82-86.
23. Шарипова Э. М. (2024). АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ОБ АТИПИЧНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ ФТОРХИНОЛОНОВ. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 3(2), 193–199. Retrieved from <https://www.sciencebox.uz/index.php/amaltibbiyot/article/view/9660>
24. Шарипова Р. Г. ПРИМЕНЕНИЕ ВИНОГРАДНОГО УКСУСА КАК АНТИАГРЕГАНТНОЕ СРЕДСТВО //Journal of Science in Medicine and Life. – 2024. – Т. 2. – №. 3. – С. 23-29.
25. Шарипова Р. Г. Изучение Антиагрегантного Свойства Виноградного Уксуса //International Journal of Formal Education. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 191-195.
26. Шарипова Э. М. ИНСТАКЛОП (КЛОПИДОГРЕЛ)–БЕЗОПАСНАЯ ОСНОВА АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ //World of Medicine: Journal of Biomedical Sciences. – 2024. – Т. 1. – №. 3. – С. 21-28.