

Непрямое сопоставление изменений показателей системы гемостаза при краткосрочном применении тиклопидина и клопидогреля у больных острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST

Н.Н. СЛАВИНА, О.В. АВЕРКОВ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины Минздрава Российской Федерации; 119992 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Indirect Comparison of Changes of Parameters of Hemostasis During Short-Term Use of Ticlopidine and Clopidogrel in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome

N.N. SLAVINA, O.V. AVERKOV, N.A. GRATSIANSKY

Research Institute for Physicochemical Medicine, Center of Atherosclerosis; ul. Malaya Pirogovskaya, 1a, 119992 Moscow, Russia

Данных о сравнении действия тиенопиридинов клопидогреля (КА) и тиклопидина (ТИК) на гемостаз при острых коронарных синдромах (ОКС) практически нет. *Цель.* Сопоставить изменения показателей гемостаза в двух выполненных в разное время краткосрочных исследованиях эффектов ТИК и КА при ОКС без подъемов сегмента ST (БП ST). *Материал.* Больные ОКС БП ST (≤ 48 часов после начала боли, изменения ST—T на ЭКГ). *Методы.* К лечению ТИК (1000 мг/сут 2 дня, далее 500 мг/сут 5 дней) на фоне стандартного лечения (аспирин, гепарин внутривенно) или к стандартному лечению рандомизированы соответственно 19 и 18 больных. К лечению КА (300 мг/сут 1 день, далее 75 мг/сут 6 дней) на фоне стандартного лечения (аспирин, эноксапарин) или к стандартному лечению рандомизированы соответственно 10 и 9 больных. Оценивали вызванную АДФ агрегацию тромбоцитов (АДФ-АТ), содержание фибриногена (ФГ), комплекса тромбин—анти тромбин (ТАТ), фактора Виллебранда (vWF), фрагментов протромбина 1+2 (Ф1+2), D-димера, тканевого активатора плазминогена (ТАП) и активность его ингибитора (ИТАП) до и через 1, 3, 7, 14 сут после рандомизации. *Результаты.* Максимальное подавление АТ (37 и 40% снижения АДФ-АТ) отмечено на 3-и и 7-е сутки после начала лечения соответственно КА и ТИК. В группе ТИК на 14-е сутки уровни ТАТ и ФГ были ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). В группе КА ТАТ и ФГ достоверно не изменялись. В обеих группах больных, получавших тиенопиридины, отсутствовало некоторое повышение уровня vWF к 3-им суткам, наблюдавшееся в контрольных группах. Применение КА сопровождалось повышением уровня ТАП, в исследовании с ТИК уровень ТАП достоверно не менялся. При использовании ТИК активность ИТАП на 7-й день была выше, чем в контроле ($p < 0,05$), использование КА активность ИТАП заметно не изменяло. *Заключение.* Оба тиенопиридина предотвращали острозначимое повышение уровня vWF. Применение ТИК сопровождалось признаками снижения активности тромбина и системы фибринолиза. У больных, получавших КА, отмечены не прямые признаки активации системы фибринолиза. Значение этих различий для клинической эффективности препаратов не ясно.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; тиклопидин; клопидогрель; гемостаз.

Effects of thienopyridines ticlopidine (TIC) and clopidogrel (CL) on hemostasis in patients (pts) with non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMACS) have not been compared. *Aim.* To compare changes of some markers of coagulation and platelet activation during short term use of TIC and CL in pts with NSTEMACS *Methods.* Aspirin treated pts with NSTEMACS (<48 hours from pain onset, Braunwald class IIIb) were included into 2 consecutive studies: 37 pts receiving unfractionated heparin (UFH) were randomized to open TIC (n=19, 500 mg BID for 2 days and 250 mg BID for subsequent 5 days) or no TIC (n=18); 19 pts receiving enoxaparin were randomized to CL (n=10, 300 mg on day 1 and 75 mg/day for subsequent 6 days) or no CL (n=9). At baseline, on days 1, 3, 7 and 14 (7 days after thienopyridines discontinuation) we measured ADP-induced and spontaneous platelet aggregation (PA), levels of prothrombin fragment 1+2 (F1+2), thrombin-antithrombin complex (TAT), von Willebrand factor (vWF), fibrinogen, tissue type plasminogen activator antigen (tPA), plasminogen activator inhibitor activity (PAI) and D-dimer (Dd), and counted platelet number. *Results.* Maximal suppression of PA was obtained on 7-th and 3-rd days in TIC and CL groups, respectively. Compared with their controls TIC treated pts in 7 days after TIC discontinuation had lower levels of TAT (3.61 and 2.77 ng/ml, respectively, $p < 0.05$) and fibrinogen (3.84 and 3.16 g/l, respectively, $p < 0.05$). There were no significant differences between intervention and control groups in these parameters in study with CL. Level of vWF in TIC treated pts was lower than in controls on days 3 (163 and 186%, respectively, $p < 0.05$) and 14 (144 and 173%, respectively, $p < 0.01$). In CL treated pts vWF level was lower relative to controls on days 3 and 7 (152 and 185%, $p < 0.05$, 141 and 166%, $p < 0.05$, respectively). tPA levels in study with TIC did not differ between intervention and control groups. tPA in CL treated pts exceeded its level in controls on days 3, 7, and 14 (25.7 and 20.2 ng/ml, 26.5 and 12.9 ng/ml, 24.6 and 15.7 ng/ml, respectively). On the same days level of Dd in pts receiving CL was significantly higher than in control group (969 and 702 ng/ml, 970 and 575 ng/ml, 806 and 484 ng/ml on days 3, 7 and 14, respectively). Activity of PAI in TIC group was higher than in controls on day 7 (13.6 and 8.2 U/l, $p < 0.05$), and at this moment level of Dd was lower in TIC treated patient (770 and 515 ng/ml in control and TIC groups, respectively, $p < 0.05$). CL and control groups had similar PAI activity. Mean platelet volume rose relative to initial level and to control group only in CL treated patients (9.0 and 8.4 fl, 9.6 and 8.4 fl, 9.4 and 8.5 fl in CL and control groups on days 0, 7 and 14, respectively; $p < 0.05$ for comparison between groups on days 7 and 14). *Conclusion.* In pts with NSTEMACS both thienopyridines attenuated acute phase elevation of vWF. The use of TIC in UFH treated pts was associated with indirect signs of decreased thrombin activity and some inhibition of fibrinolysis while the use of CL in enoxaparin treated pts was associated with signs of activation of fibrinolysis.

Key words: non-ST elevation acute coronary syndrome, treatment; clopidogrel; ticlopidine; hemostasis.

Kardiologija 2005;12:11—16

В современных рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сег-

мента ST на ЭКГ (ОКС БП ST) из двух тиенопиридинов (тиклопидин и клопидогрель) предпочтение отдается клопидогрелю в связи с подтвержденным положительным его действием при ОКС БП ST и лучшим профилем безопасности [1—4]. Однако продол-

© Коллектив авторов, 2005

© Кардиология, 2005

жают появляться сообщения о высокой эффективности тиклопидина, которая в отдельных специфических ситуациях может превышать эффективность клопидогреля [5–7].

Механизм положительного клинического действия тиенопиридинов не полностью ясен. В его основе лежит подавление активности тромбоцитов. Однако, учитывая тесную связь между тромбоцитарным звеном гемостаза и системой свертывания крови, нельзя исключить, что действие тиенопиридинов распространяется и на систему коагуляции.

Данные литературы, касающиеся влияния тиенопиридинов на показатели системы гемостаза при ОКС БП ST, немногочисленны, а данные о прямом сравнении препаратов этой группы практически отсутствуют.

Мы провели два последовательных исследования по изучению влияния тиенопиридинов на некоторые показатели гемостаза у больных с ОКС БП ST. Целью первого из них было сравнение комбинации «тиклопидин + аспирин» с аспирином, целью второго — сравнение комбинации «клопидогрель+аспирин» с аспирином. Учитывая общие критерии включения/исключения больных в исследованиях, общую схему их выполнения, мы сочли возможным провести не прямое сравнение результатов этих исследований.

Материал и методы

Два открытых простых рандомизированных исследования с общими критериями включения и исключения больных были последовательно проведены на базе Городской клинической больницы №29. Критерии включения и исключения в исследованиях были подробно описаны ранее [8, 9].

В группы стандартного лечения или тиклопидина были включены 37, в группы стандартного лечения или клопидогреля — 19 больных. Рандомизация осуществлялась («методом конвертов», блоками 2×2) утром в 1-е сутки пребывания больных в стационаре.

Характеристика больных подробно представлена ранее [8, 9]. Из-за небольшого числа больных добиться полной сопоставимости групп в каждом исследовании не удалось. Однако статистически значимых различий по возрасту, полу, основным традиционным факторам риска, осложнениям атеросклероза разной локализации между группами («тиклопидин+аспирин» и аспирин, «клопидогрель+аспирин» и аспирин) не было.

Лечение. Все больные получали аспирин (первый прием — 500 мг, далее около 125 мг/сут — $1/4$ таблетки по 500 мг — после обеда) в течение всего периода госпитализации. Больные, рандомизированные в группу тиклопидина, получали его по следующей схеме: 1000 мг/сут (4 таблетки) в течение 2 дней, далее по 500 мг/сут (2 таблетки) в течение 5 дней. Суточная доза делилась на 2 приема. Больные, рандомизированные в группу клопидогреля, получали его по следующей схеме: 1-е сутки — 300 мг в 1 прием сразу после рандомизации, далее — по 75 мг/сут в 1 прием в течение 6 дней.

Сопутствующее лечение. Больные ($n=37$), включенные в исследование «стандартное лечение или тиклопидин», получали инфузию нефракционированного

гепарина из расчета 1000 ЕД/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени; больные ($n=19$), включенные в исследование «стандартное лечение или клопидогрель», — низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) для подкожного введения — 1 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день. Применение гепаринов в обоих случаях продолжалось не менее 1 сут с момента рандомизации.

Взятие крови для изучения агрегации тромбоцитов, показателей системы коагуляции и фактора Виллебранда производили в утренние часы до завтрака 5 раз: перед первым приемом тиклопидина или клопидогреля, утром 1-х (через $24 \pm 1,5$ ч после рандомизации), 3–4-х, 6–8-х (последний день приема тиклопидина или клопидогреля) и 14-х суток от начала лечения (в случае выписки до 14-х суток — накануне выписки). Дни взятия крови условно обозначены как 0, 1, 3, 7 и 14. В эти же сроки выполнялись общий анализ крови с автоматическим подсчетом числа тромбоцитов и биохимический анализ крови с определением активности КФК, аланиновой и аспарагиновой трансаминазы, содержания креатинина, мочевины и билирубина.

С момента взятия крови до анализа изучавшихся показателей плазма хранилась в замороженном виде при 40°C около 2,5 лет.

В первые 14 дней наблюдения учитывались частота возникновения побочных эффектов, а также количество геморрагических осложнений.

Методы определения исследуемых показателей (параметры агрегации тромбоцитов, содержание комплекса тромбин—антитромбин, фрагментов протромбина 1+2, антигена фактора Виллебранда, фибриногена) были представлены ранее [8–11].

Статистический анализ выполнен с помощью пакета Statistica (версия 5.5). Подробно методика анализа приведена нами ранее [8–11]. В тексте показатели гемостаза представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), на рисунках — в виде средних значений и ошибки средней ($M \pm SE$).

Результаты исследования

Изменения агрегации тромбоцитов

АДФ-индуцированная агрегация (АДФ-АТ). При оценке по кривой светопропускания, при использовании АДФ как 2,5 мкмоль/л, так и 5 мкмоль/л, максимальное подавление средних степени и скорости агрегации тромбоцитов при применении клопидогреля было отмечено на 3-и, при применении тиклопидина — на 7-е сутки лечения. Однако ни в одном из исследований показатели агрегации на 3-и и 7-е сутки статистически значимо не отличались от показателей агрегации в точке «день 1». Снижение степени АДФ-АТ (оценка по кривой светопропускания) на 50% и более через 24 ч от начала лечения наблюдалось у 32% больных, получавших тиклопидин (не отличалось от контрольной группы), и у 60% больных, получавших клопидогрель ($p=0,007$ по отношению к контролю). К 3-м суткам таких больных было 58 и 70% соответственно в группах тиклопидина и клопидогреля (по сравнению с контрольной группой $p=0,13$ и $0,014$ соответственно). Через 7 дней после отмены как тиклопидина, так и клопидогреля средние значения показателей агрега-

ции тромбоцитов возросли, но не достигли исходного уровня.

В группе леченных тиклопидином не было ни одного больного, у которого показатели АДФ-АТ на всех этапах превышали бы исходные значения. В группе клопидогреля таких больных было двое.

Спонтанная агрегация. Ни тиклопидин, ни клопидогрель не оказали отчетливого влияния на степень и скорость спонтанной агрегации тромбоцитов.

Изменения показателей системы гемостаза

Фрагменты протромбина 1+2 (Ф1+2). Ни на одном из этапов наблюдения в исследованиях с тиклопидином и клопидогрелем не было выявлено статистически значимых различий в уровне Ф1+2 между группами вмешательства и контроля.

Комплекс тромбин-анти тромбин (ТАТ). В группе тиклопидина на 14-е сутки наблюдения (через 7 дней после отмены препарата) было отмечено снижение среднего уровня комплекса ТАТ, достоверное по отношению к исходному, и показателем в контрольной группе (2,77 и 3,61 нг/мл соответственно в группах тиклопидина и контроля; $p < 0,05$). В исследовании с клопидогрелем уровень ТАТ в группах контроля и вмешательства ни на одном из этапов исследования достоверно не различался.

Фактор Виллебранда (vWF). В первые 3 сут в обеих группах вмешательства уровень vWF статистически значимо не отличался от исходного, в то время как в контрольных группах этот показатель возрастал и достоверно превысил исходное значение на 3-й день в исследовании с тиклопидином и в 1-й и 3-й дни в исследовании с клопидогрелем (рис. 1, 2). В обоих исследованиях на 3-й день уровень vWF в группах вмешательства был статистически значимо ниже, чем в соответствующих контрольных группах (163 и 186%, 152 и 185% соответственно в группах тиклопидина и контроля, клопидогреля и контроля; $p < 0,05$). В дальнейшем при применении обоих тиенопиридинов происходило снижение уровня vWF. В группе клопидогреля на 7-й день наблюдения средний уровень vWF стал достоверно ниже как исходного значения, так и показателя в контрольной группе (141 и 166% соответственно в группах клопидогреля и контроля; $p < 0,05$). У больных, принимавших тиклопидин, уровень vWF на 7-е сутки также несколько снизился, однако не отличался от показателя в контрольной группе. После отмены тиклопидина снижение уровня фактора Виллебранда продолжалось, на 14-й день (через 7 дней после отмены препарата) его средний уровень в группе вмешательства был достоверно ниже как исходного, так и показателя в контрольной группе (144 и 173% соответственно в группах тиклопидина и контроля; $p < 0,01$).

Фибриноген. У больных, получавших тиклопидин, уровень фибриногена через 7 дней после отмены препарата оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе (3,16 и 3,84 г/л соответственно в группах тиклопидина и контроля; $p < 0,05$). Ни на одном из этапов исследования уровни фибриногена в группе клопидогреля и соответствующей контрольной группе статистически значимо не различались.

Тканевой активатор плазминогена (ТАП). Кривые, отражающие изменения уровня ТАП в 2 группах иссле-

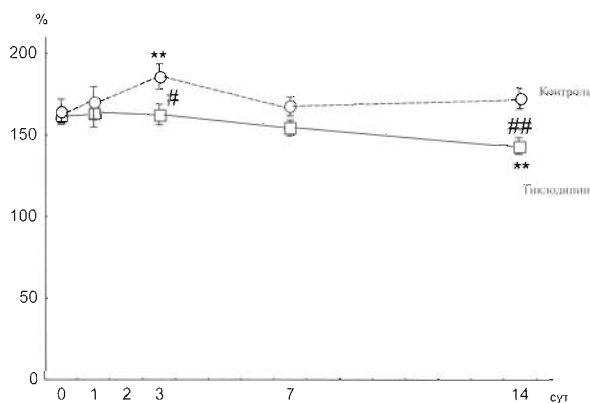


Рис. 1. Уровень vWF в исследовании с тиклопидином.

** — $p < 0,01$ — для сравнения с исходными значениями в каждой группе; # — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — для сравнения между группами.

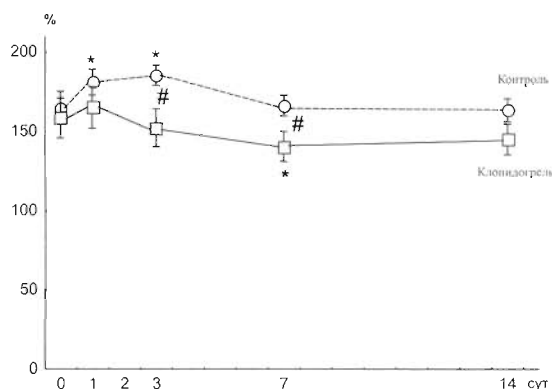


Рис. 2. Уровень vWF в исследовании с клопидогрелем.

* — $p < 0,05$ — для сравнения с исходными значениями в каждой группе; # — $p < 0,05$ — для сравнения между группами.

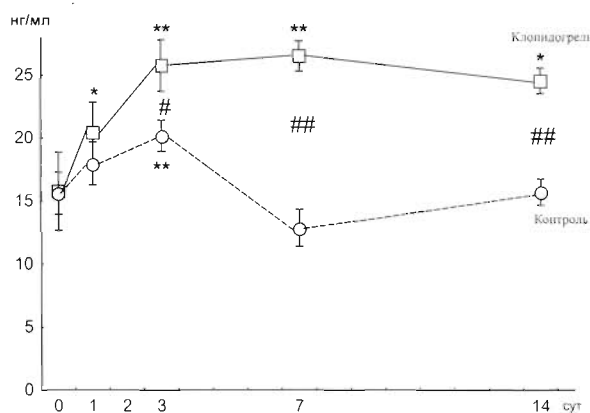


Рис. 3. Уровень ТАП в исследовании с клопидогрелем.

* — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — для сравнения с исходными значениями в каждой группе; # — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — для сравнения между группами.

дования с тиклопидином, практически накладываются друг на друга. Достоверных различий между группами по среднему уровню этого показателя не зарегистрировано. Применение клопидогреля в отличие от тиклопидина сопровождалось отчетливым повышением уровня

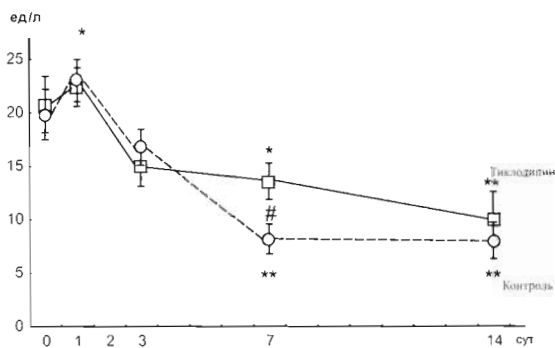


Рис. 4. Активность ИТАП в исследовании с тиклопидином. * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — для сравнения с исходными значениями в каждой группе; # — $p < 0,05$ — для сравнения между группами.

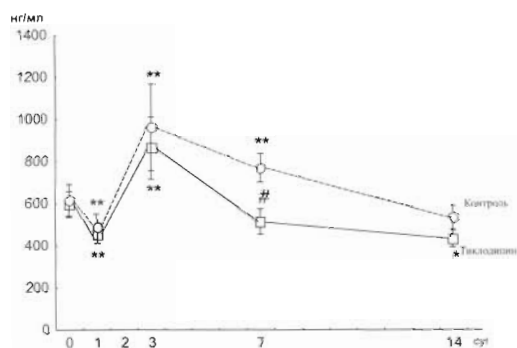


Рис. 5. Уровень *D*-димера в исследовании с тиклопидином. * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — для сравнения с исходными значениями в каждой группе; # — $p < 0,05$ — для сравнения между группами.

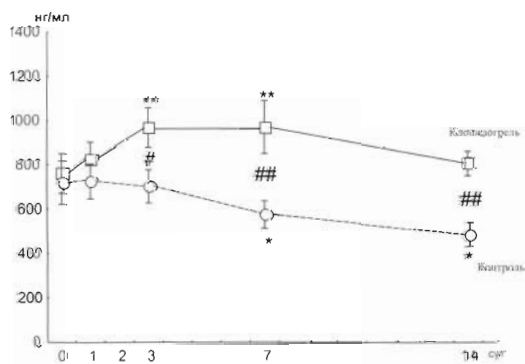


Рис. 6. Уровень *D*-димера в исследовании с клопидогрелем. * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — для сравнения с исходными значениями в каждой группе; # — $p < 0,05$ и ## — $p < 0,01$ — для сравнения между группами.

антигена ТАП (рис. 3). На 3, 7 и 14-й дни наблюдения этот показатель в группе вмешательства был достоверно выше, чем в контрольной группе (25,7 и 20,2; 26,5 и 12,9; 24,6 и 15,7 нг/мл соответственно в группах клопидогреля и контроля).

Ингибитор тканевого активатора плазминогена (ИТАП). К моменту окончания приема тиклопидина

(7-й день) активность ИТАП в группе вмешательства оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе (13,6 и 8,2 ЕД/л в группах соответственно; $p < 0,05$; рис. 4). В исследовании с клопидогрелем средняя активность ИТАП в группе вмешательства во всех точках исследования достоверно не отличалась ни от исходного уровня, ни от активности ИТАП в контрольной группе.

D-димер. В группе тиклопидина на 7-е сутки (когда активность ИТАП была достоверно более высокой, чем в контрольной группе) содержание *D*-димера оказалось статистически значимо ниже, чем у больных, получавших только аспирин (515 и 770 нг/мл соответственно в группах тиклопидина и контроля; $p < 0,05$; рис. 5). В группе клопидогреля ход кривой изменений *D*-димера полностью повторял ход кривой изменений уровня ТАП. У больных, принимавших клопидогрель, уровень *D*-димера возрастал в течение всего периода приема препарата и на 3-й и 7-й дни превысил среднее исходное его значение (рис. 6). В эти же сроки, а также на 14-е сутки наблюдения он превысил и средний показатель, зарегистрированный в контрольной группе (969 и 702; 970 и 575; 806 и 484 нг/мл соответственно в группах клопидогреля и контроля на 3, 7, 14-й дни; см. рис. 6).

Изменения гематологических показателей

Достоверных отличий от контрольной группы у больных, принимавших тиклопидин и клопидогрель, по среднему уровню гемоглобина, гематокрита, среднему числу лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов не было отмечено как ни на одном из этапов активного лечения (1, 3 и 7-й дни), так и через 1 нед после его прекращения (14-й день). Единственным показателем, по влиянию на который тиенопиридины различались, явился средний объем тромбоцитов (mean platelet volume — *MPV*). В группе клопидогреля средний объем тромбоцитов на 7-е и 14-е сутки лечения был достоверно выше, чем в контрольной группе (9,0 и 8,4; 9,6 и 8,4; 9,4 и 8,5 μ л соответственно в группах клопидогреля и контроля в 0, 7 и 14-й дни; $p < 0,05$ для сравнения между группами на 7-й и 14-й дни), а на 3-й и 7-е сутки — достоверно выше исходного. В исследовании с тиклопидином этот показатель в обеих группах на всех этапах наблюдения был практически одинаковым.

Побочные эффекты, связанные с приемом тиенопиридинов

У больных, принимавших тиклопидин, были зарегистрированы 3 случая диспепсических жалоб (жидкий стул, изжога, рвота), однако ни в одном случае досрочной отмены препарата не потребовалось. В группе клопидогреля побочных эффектов не было отмечено.

Геморрагические осложнения

В группе тиклопидина за период госпитализации были 1 крупное (из впервые обнаруженной язвы в желудке) и 7 мелких кровотечений (подкожные гематомы, кровоточивость десен). Количество мелких кровотечений оказалось достоверно большим, чем в контрольной группе. В исследовании с клопидогрелем геморрагических осложнений не наблюдалось.

Обсуждение

Прежде всего следует отметить, что исследования не были запланированы для сравнения двух тиенопиридинов — они выполнены последовательно, у каждого имелась своя цель, в них использовались различные антитромбины. В исследования было рандомизировано различное (с клопидогрелем — очень небольшое) число больных, что могло существенно повлиять на полученные результаты (в частности, на наличие или отсутствие статистической значимости различий между группами вмешательства и контроля). Однако, учитывая общие критерии включения и исключения, общие методы исследований, мы сочли возможным сопоставить их результаты. Для обособления эффектов собственно тиенопиридинов (разные антитромбины, использовавшиеся в двух работах, могли также оказать влияние на ход кривых в каждом из исследований [12]) в данном сопоставлении обсуждались только статистически значимые отличия каждой группы вмешательства от соответствующей контрольной группы.

Наступление антиагрегационного действия клопидогреля было более быстрым, что соответствует данным литературы [13, 14]. Однако следует еще раз отметить, что ни в одном исследовании средние значения агрегации тромбоцитов, зарегистрированные на 3-и и 7-е сутки, статистически значимо не отличались от полученных через 24 ч после начала приема тиенопиридинов.

Основным выявленным положительным эффектом обоих тиенопиридинов у больных ОКС БП ST можно считать предупреждение острофазового повышения уровня фактора Виллебранда. По данным G. Montalescot и соавт. [15], амплитуда повышения этого показателя в первые 48 ч применения анти тромбина была прямо связана с риском неблагоприятного исхода у таких пациентов. В нашей работе тиклопидин и клопидогрель одинаково влияли на изменения среднего уровня *vWF* в первые 72 ч наблюдения. В то время как в обеих контрольных группах этот показатель повышался, в группах вмешательства он не отличался от исходного.

Самым заметным различием в эффектах тиенопиридинов было их противоположное влияние на некоторые характеристики системы фибринолиза. Применение тиклопидина при отсутствии изменений ТАП все же сопровождалось повышением активности ИТАП через 1 нед применения препарата. Следствием этого, очевидно, было и зарегистрированное в данный момент достоверно меньшее содержание основного продукта разрушения фибрина — *D*-димера. Вероятно, отмеченная при лечении тиклопидином более высокая, чем в контрольной группе, активность ИТАП может расцениваться как проявление его антифибринолитического действия.

Применение клопидогреля в отличие от тиклопидина сопровождалось признаками повышения активности фибринолитической системы крови: уже через 72 ч после начала лечения этим препаратом уровень ТАП в группе вмешательства стал достоверно более высоким, чем в контрольной группе. Это отличие еще более увеличилось к 7-м суткам и сохранялось через

1 нед после отмены клопидогреля. В течение всего периода наблюдения (с 1-х по 14-е сутки) уровень ТАП в группе клопидогреля был достоверно выше исходного (в контрольной группе такое отличие было отмечено только на 3-й день). Соответственно изменениям ТАП изменялся и средний уровень *D*-димера в группе лечения: с 3-го по 7-й день он был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. ТАП является основным естественным белком крови, ответственным за активацию эндогенного тромболизиса у человека. Однако, несмотря на то что повышение активности ТАП при ОКС представляется полезным (увеличивается вероятность лизиса тромба), существуют данные о том, что повышенное содержание ТАП у больных с нестабильной и стабильной стенокардией сопряжено с худшим течением болезни [16, 17]. Возможно, это связано с тем, что повышенный уровень ТАП отражает активацию фибринолитической системы крови в ответ на активное тромбообразование.

Мы обнаружили отсроченное влияние тиклопидина на два показателя, отражающие состояние системы тромбообразования: уровень комплекса ТАТ и фибриногена. Количество ТАТ и фибриногена в группе тиклопидина на 14-е сутки наблюдения было достоверно более низким, чем в контрольной группе. Предположительно это может иметь дополнительное значение для положительного клинического эффекта тиклопидина, так как повышенный уровень ТАТ и фибриногена у больных с ОКС может быть связан с неблагоприятным течением заболевания [18].

При оценке изменений гематологических показателей заслуживает внимания то, что применение клопидогреля сопровождалось повышением среднего объема тромбоцитов на 7-е сутки применения и это повышение сохранялось через 1 нед после отмены препарата. Какое значение этот факт может иметь при ОКС БП ST, неизвестно. Имеется сообщение о том, что средний объем тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией выше, чем у больных со стабильной стенокардией [19]. Эта же группа исследователей сообщила о прямой связи среднего объема тромбоцитов с риском рестеноза после баллонной ангиопластики коронарных артерий [20].

Учитывая небольшое количество больных в исследованиях, особенно с клопидогрелем, обсуждать геморрагические события, как и клиническую эффективность, при применении каждого препарата нецелесообразно. Число кровотечений и побочных эффектов учитывалось для контроля за безопасностью и приведено с целью характеристики групп больных.

Заключение

При непрямом сопоставлении эффектов тиклопидина и клопидогреля выявлены приведенные ниже сходства и различия в их влиянии на показатели системы гемостаза. Тиклопидин и клопидогрель, примененные с использованием нагрузочных доз, вызывали быстрое (уже в течение суток) угнетение агрегации тромбоцитов. Действие клопидогреля было несколько более быстрым. Тиклопидин оказывал отсроченное влияние на уровни комплекса ТАТ и фибриногена, что потенциально может служить дополни-

тельным механизмом положительного действия на прогноз больных ОКС БП *ST*. Действия клопидогреля на эти показатели не выявлено. Оба препарата предупреждали острофазовое повышение фактора Виллебранда, связанное, по данным литературы, с неблагоприятным прогнозом у больных с ОКС БП *ST*.

При применении препаратов происходили различные изменения характеристик системы фибринолиза. Применение тиклопидина сопровождалось признаками угнетения активности этой системы к 7-м суткам наблюдения. Изменения, наблюдавшиеся при использова-

нии клопидогреля, можно интерпретировать как следствие его профибринолитического действия. Чтобы установить значение этих изменений для течения болезни, требуется проведение дальнейших исследований.

Применение клопидогреля сопровождалось повышением среднего объема тромбоцитов. Тиклопидин подобного действия не оказывал.

Клиническое значение выявленных различий в изменениях показателей системы гемостаза под влиянием двух тиенопиридинов может быть оценено только при прямом сравнительном испытании этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893—1900.
2. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1809—1840.
3. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ. Редакция 2003 г. Кардиология 2004;4 (приложение).
4. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) 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.
5. Mueller C., Buettner H.J., Petersen J. et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101:590—593.
6. Mueller C., Roskamm H., Neumann F.-J. et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:969—973.
7. Wolak, Amir, Cafri et al. Clopidogrel is associated with increased rates of long-term stent thrombosis and mortality as compared to ticlopidine following coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2004;25, Abstr Suppl: Abstract 3704.
8. Аверков О.В., Славина Н.Н., Ваулин Н.А. и др. Нестабильная стенокардия: краткосрочное применение тиклопидина с использованием нагрузочной дозы, влияние на индуцированную аденозиндифосфатом агрегацию тромбоцитов. Кардиология 2000;5:15—23.
9. Славина Н.Н., Аверков О.В., Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия: краткосрочное применение клопидогреля с использованием нагрузочной дозы, влияние на индуцированную аденозиндифосфатом агрегацию тромбоцитов. Кардиология 2000;12:30—37.
10. Аверков О.В., Славина Н.Н., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента *ST*: изменения некоторых показателей системы свертывания крови и фактора Виллебранда при краткосрочном применении тиклопидина или клопидогреля. Кардиология 2003;10:50—59.
11. Славина Н.Н., Аверков О.В., Добровольский А.Б., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента *ST*: изменения показателей системы фибринолиза при краткосрочном применении в дополнение к стандартному лечению тиклопидина или клопидогреля. Кардиология 2003;7:4—11.
12. Аверков О.В., Славина Н.Н., Добровольский А.Б., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента *ST*: изменения показателей системы гемостаза во время и после лечения нефракционированным гепарином и энксапарином. Кардиология 2003;9:28—40.
13. Herbert J.M., Frehel D., Vellee E. et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993;11:180—198.
14. Hass W.K., Easton J.D. Ticlopidine, Platelets and Vascular Disease. New York: Springer Verlag 1993;33—70.
15. Montalescot G., Philippe F., Ankri A. et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. Beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998;98:294—299.
16. Jansson J.H., Olofsson B.O., Nilsson T.K. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. A 7-year follow-up. *Circulation* 1993;88:2030—2034.
17. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D.M. et al. for the European Concerted Actions on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *New Engl J Med* 1995;332:635—641.
18. Scharfstein J.S., Abendschein D.R., Eisenberg P.R. et al. Usefulness of fibrinolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:503—510.
19. Pizzulli L., Zibres M., Yang A. et al. Mean platelet volume and platelet count as clinical marker for unstable angina and the extent of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995; Abstr Suppl: Abstract 2077.
20. Pizzulli L., Yang A., Zibres M. et al. Increase in mean platelet volume as parameter for restenosis following successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1997; Abstr: Suppl: Abstract 928.

Поступила 15.02.05