

НАУКА

**ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА НА ОСТАТОЧНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИЕМЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

<sup>1</sup>Оврах Т.Г., <sup>1</sup>Серик С.А., <sup>2</sup>Кочубей О.А.

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца; <sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет, кафедра прופедевтики внутренней медицины №1 и основ биоэтики и биобезопасности, Украина

Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее неблагоприятных исходов [22]. Даже при приеме антитромбоцитарных препаратов, риск возникновения повторных атеротромботических событий у пациентов с ИБС и СД намного выше, чем у больных без СД, особенно на протяжении 1 года после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) [6,8].

В результатах ряда исследований [1-2,21] показано, что у больных ИБС и СД при приеме двойной анти-тромбоцитарной терапии (ДАТТ) (ацетилсалициловая кислота - АСК и клопидогрель) наблюдается высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) в ответ на клопидогрель (ОРТ-К). Клопидогрель является пролекарством, для реализации антиагрегационного действия которого необходима двухэтапная биоактивация в печени с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A4 и др.) [4,7,10,17]. Поэтому, в качестве одной из возможных причин высокой ОРТ-К рассматривается его взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома P450, вследствие чего могут замедлять синтез активного метаболита клопидогреля [3,11-13]. Одними из таких препаратов являются статины. В некоторых исследованиях [5,12] установлено, что сопутствующий прием статинов, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин, симвастатин и ловастатин), приводит к уменьшению антиагрегационного действия клопидогреля и увеличению риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. С другой стороны, статины, метаболизирующиеся CYP2C9 и CYP2C19 (розувастатин, флувастатин), не оказывают негативного влияния на эффективность клопидогреля [14,15]. Имеются данные, что у пациентов, принимающих аторвастатин и розувастатин в течение 30 дней, отсутствуют отличия в ОРТ-К при приеме ДАТТ, а сочетание аторвастатина, симвастатина, ловастатина с клопидогрелем не влияет на риск возникновения повторного инфаркта миокарда, инсульта и смертность [9,16,18,23,27].

Считается, что у пациентов с ИБС и СД наличие высокой ОРТ-К имеет более неблагоприятное прогностическое значение, чем у больных без СД [19], однако потенциальное влияние статинов на агрегационную активность тромбоцитов при приеме ДАТТ у этой группы больных не изучалось.

Целью исследования явилось сравнение остаточной реактивности тромбоцитов в ответ на клопидогрель в составе двойной анти-тромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа после острого коронарного синдрома в течение 12 месяцев при приеме аторвастатина и розувастатина.

**Материал и методы.** В исследование включено 59 больных ИБС и СД 2 типа, которые за 46 недель до включения в исследование перенесли ОКС (нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда) и получали ДАТТ (АСК 75-100 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут), розувастатин 20-40 мг - I группа (n=30) или аторвастатин 40-80 мг - II группа (n=29).

Спустя 6 месяцев после ОКС пациенты каждой из групп были рандомизированно распределены на подгруппы «а» и «б» в соотношении 2:3 (рис. 1). Пациенты подгрупп «а» продолжали прием первоначально назначенного статина, пациенты подгрупп «б» переведены на прием другого статина в эквивалентных дозах. В I группе 13 больных продолжали прием розувастатина в дозе 20-40 мг - Ia группа, а 17 пациентов переведены на прием аторвастатина в дозе 40-80 мг - Ib группа. Во II группе 12 пациентов продолжили терапию аторвастатином в дозе 40-80 мг - IIa группа, а 17 больных перешли на прием розувастатина в дозе 20-40 мг - IIб группа. Кроме анти-тромбоцитарных препаратов и статинов, пациенты получали блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, диуретики, пантопразол, метформин или комбинацию препаратов сульфаниламочевина с метформином.

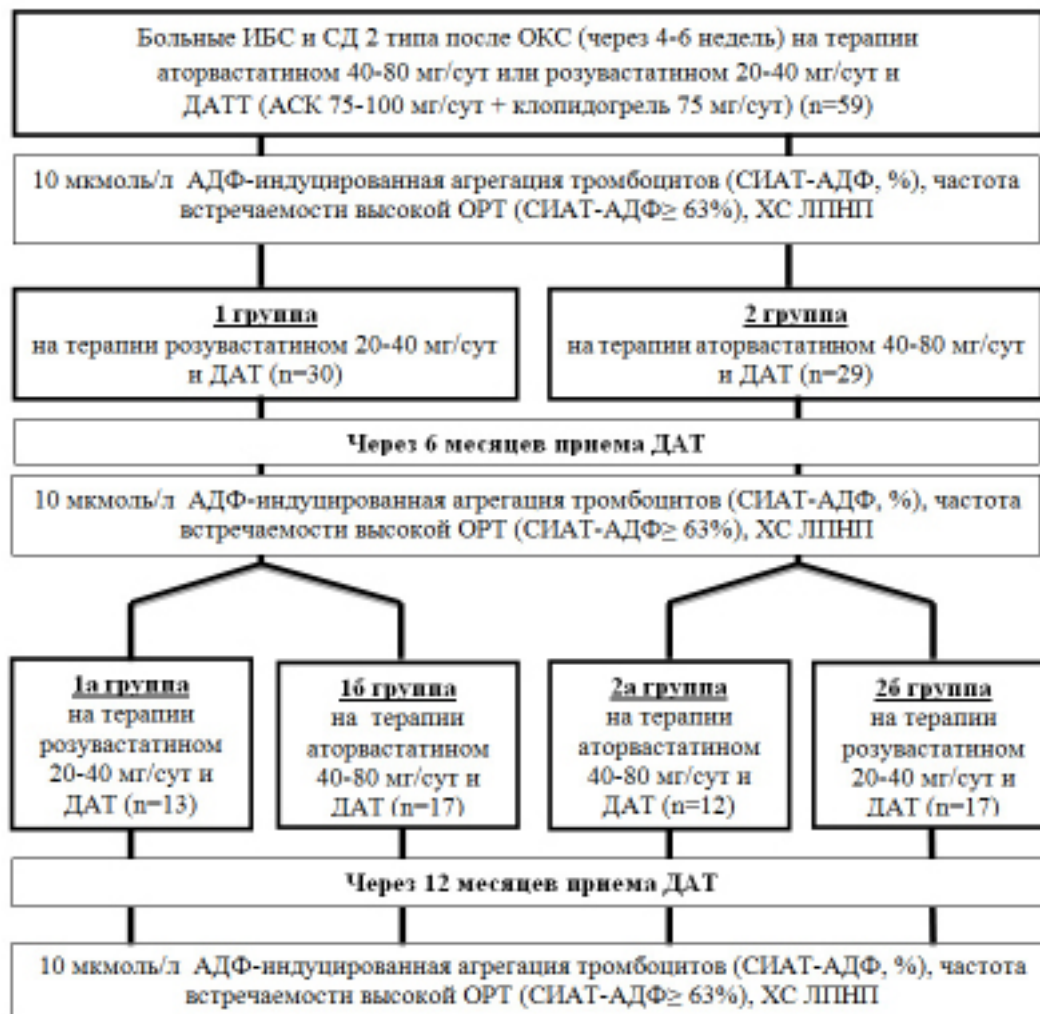


Рис. 1. Дизайн исследования

Агрегационную активность тромбоцитов исследовали посредством индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов с оценкой суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ, %). Для индукции агрегации использовали АДФ (препарат производства Sigma, США) в конечной концентрации 10 мкмоль/л.

Высокой ОРТ-К считали при СИАТАДФ, который находился в 3 тертиле значений всех включенных в исследование пациентов. Пограничное значение составило  $\geq 63\%$ .

Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) измеряли ферментативным методом с использованием наборов реактивов Сotman (Польша). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови рассчитывали по формуле Friedewald:  $\text{ХСЛПНП} = \text{ОХС (ммоль/л)} - (\text{ХСЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2))$  (ммоль/л).

Оценка агрегационной активности тромбоцитов и показателей липидного профиля проводилась при включении в исследование, спустя 6 месяцев и 12 месяцев от ОКС.

Статистический анализ данных производили с использованием программы «STATISTICA for Windows 6.0». Рассчитывалась средняя величина (M) и стандартная ошибка среднего (m). Различия между сравниваемыми величинами считались достоверными при значении t-критерия Стьюдента было больше или равно 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Обследуемые группы (I и II) были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, количеству больных постинфарктным кардиосклерозом (годичной или большей давности) в анамнезе, с сопутствующей артериальной гипертензией, а также по количеству выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) по поводу индексного события (таблица).

Таблица. Клиническая характеристика обследованных групп больных ИБС с СД (M±m)

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=29)	p
Мужчины, n, (%)	21 (70,00)	18 (62,07)	>0,05
Женщины, n, (%)	9 (30,00)	11 (37,93)	
Возраст, лет	57,61±1,66	59,21±1,64	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,72±1,01	31,81±0,71	
Индексное событие инфаркт миокарда, n, (%)	22 (73,33)	23 (79,31)	
Индексное событие нестабильная стенокардия, n, (%)	8 (26,67)	6 (20,69)	
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n, (%)	7 (23,33)	5 (17,24)	
ЧКВ по поводу индексного события, n, (%)	7 (23,33)	7 (24,14)	
Гипертоническая болезнь, n, (%)	29 (96,67)	29 (100,00)	

Исходный СИАТ-АДФ (спустя 4-6 недель после ОКС) у больных ИБС и СД, которые находились на терапии розувастатином (I группа) был достоверно выше 57,18±2,99%, чем в группе пациентов, принимавших аторвастатин (II группа) 48,94±3,38% (p<0,05) (рис. 2). Спустя 6 месяцев после ОКС разница в СИАТ-АДФ между I и II группами больных не достигала статистической значимости (60,11±2,23% vs 58,96±3,50%, p>0,05) (рис. 2).

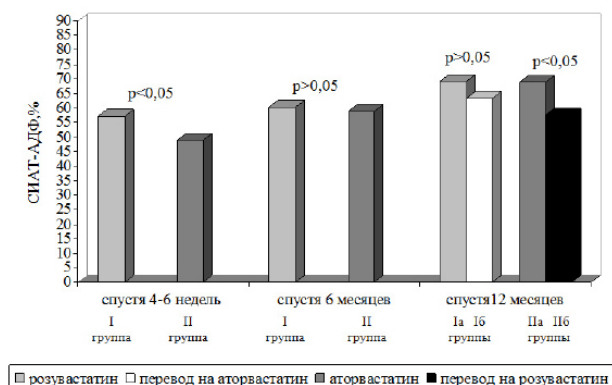


Рис. 2. СИАТ-АДФ в обследованных группах больных ИБС и СД после ОКС на терапии розувастатином и аторвастатином

При сравнении СИАТ-АДФ спустя 6 месяцев наблюдения с исходными показателями установлено, что в группе больных, принимавших аторвастатин, реактивность тромбоцитов в ответ на АДФ достоверно повышалась (p<0,05), тогда как в группе больных, которые принимали розувастатин, динамика индекса агрегации была незначительной, p>0,05 (рис. 1).

Достоверных отличий в уровне ХС ЛПНП между группами на аторвастатине и на розувастатине исходно и спустя 6 месяцев не выявлено (1,71±0,13 ммоль/л vs 1,89±0,17 ммоль/л и (1,81±0,29 ммоль/л vs 1,98±0,22 ммоль/л, соответственно, p>0,05) (рис. 3). Уровни ХС ЛПНП спустя 6 месяцев терапии значимо не отличались от исходных значений, как у больных на терапии

розувастатином, так и у пациентов при приеме аторвастатина, p>0,05.

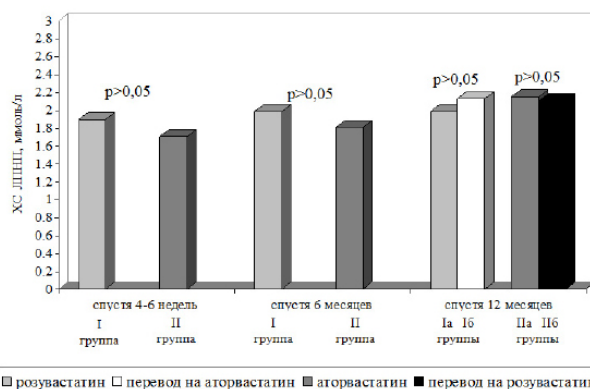


Рис. 3. Уровни ХС ЛПНП в обследованных группах больных ИБС и СД после ОКС на терапии розувастатином и аторвастатином

Спустя 12 месяцев наблюдения значимых отличий СИАТ-АДФ между группами пациентов на постоянном приеме розувастатина (Ia группа) и больными, которые сменили розувастатин на аторвастатин (Iб группа) не обнаружено (69,10±4,58% vs 63,20±4,42%, p>0,05) (рис. 2). В группе больных, которые весь период наблюдения принимали аторвастатин (IIa группа) СИАТ-АДФ был достоверно выше - 68,73±5,01%, чем у больных, которые перешли с аторвастатина на розувастатин (IIб группа) - 57,47±4,75%, p<0,05. У пациентов, которые все время принимали розувастатин (Ia группа), СИАТ-АДФ был достоверно выше, чем у больных, которые были переведены с аторвастатина на розувастатин (IIб группа) (p<0,05), а отличия между группами больных, принимавших весь период аторвастатин (IIa группа) и пациентами, перешедшими на прием аторвастатина (Iб группа), были недостоверны (p>0,05) (рис. 2).

При анализе липидных показателей установлено, что независимо от того, была ли смена статинов и какой из статинов принимали пациенты, уровни ХС ЛПНП во всех группах не отличались (Ia группа - 2,13±0,23

ммоль/л vs Iб группа -  $1,98 \pm 0,31$  ммоль/л vs IIа группа -  $2,11 \pm 0,17$  ммоль/л vs IIб группа -  $2,15 \pm 0,37$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ) (рис. 3).

В динамике терапии у больных, которые весь период наблюдения принимали один статин (Iа и IIа группы), спустя 12 месяцев после ОКС СИАТ-АДФ был значительно выше, по сравнению с исходным, как у больных на аторвастатине (IIа группа) ( $p < 0,05$ ), так и у больных на розувастатине (Iа группа) ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). В обеих группах пациентов, у которых спустя 6 месяцев терапии была произведена замена статина (Iб и IIб группы), СИАТ-АДФ в сравнении с исходным практически не изменился,  $p > 0,05$  (рис. 2).

Спустя 12 месяцев приема статинов во всех группах больных наблюдалось незначимое увеличение ХС ЛПНП, по сравнению с исходными значениями и показателями спустя 6 месяцев после ОКС ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

При анализе встречаемости высокой ОРТ-К у больных ИБС и СД спустя 4-6 недель после ОКС установлено, что доля пациентов с высокой ОРТ-К была незначимо выше при приеме розувастатина (36,67%), чем при приеме аторвастатина (20,69%) ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4). Спустя 6 месяцев наблюдения встречаемость высокой ОРТ-К увеличилась в сравнении с исходной, как при приеме аторвастатина (44,83%), так и при приеме розувастатина (46,67%), однако только в группе больных, которые находились на терапии аторвастатином, повышение числа пациентов с высокой ОРТ-К достигало статистической значимости,  $p < 0,05$  (рис. 4).

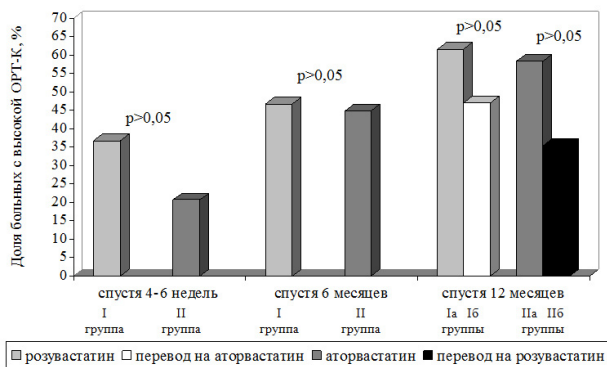


Рис. 4. Процент больных с высокой ОРТ-К при приеме ДАТТ в исследованных группах ИБС и СД после ОКС на терапии розувастатином и аторвастатином

Спустя 12 месяцев в обеих группах больных, которые перешли на прием другого статина (группы Iб и IIб), число пациентов с высокой ОРТ-К было меньше (47,06% и 35,29%), чем в группах больных, принимавших весь период один тип статина (группы Iа и IIа) (61,54% и 58,33%), разница однако была недостоверной,  $p > 0,05$  (рис. 4).

При сравнении динамики частоты встречаемости высокой ОРТ-К в течение 12 месяцев ДАТТ было выявлено,

что во всех группах, независимо от типа принимаемого статина, доля больных с высокой ОРТ-К увеличилась по сравнению с исходной, однако только у пациентов, которые весь период наблюдения принимали аторвастатин (группа IIб), повышение оказалось статистически значимым,  $p < 0,05$  (рис. 4).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у больных ИБС и СД, находящихся на ДАТТ (АСК и клопидогрель) ОРТ-К при приеме розувастатина на протяжении 4-6 недель после ОКС была достоверно выше, чем на аторвастатине. При этом отличия в количестве пациентов с высокой ОРТ-К в сравниваемых группах не достигали статистической значимости. После 6 месяцев ДАТТ различия в АДФ-индуцированной реактивности тромбоцитов между пациентами, принимавшими розувастатин и аторвастатин, нивелировались за счет повышения СИАТ-АДФ при приеме аторвастатина. Спустя 12 месяцев ДАТТ у больных, которые весь период наблюдения принимали один тип статинов, ОРТ в сравнении с исходными значениями повысилась при приеме как аторвастатина, так и розувастатина. У пациентов, которым спустя 6 месяцев терапии произведена замена одного статина на другой, ОРТ по сравнению с исходными значениями практически не изменилась, а встречаемость высокой ОРТ-К была меньше, чем среди больных без переключения статинов.

Полученные в ходе исследования данные о преимуществе аторвастатина по влиянию на ОРТ-К в первые 4-6 недель после ОКС согласуются с результатами работы Verdoia и соавт. [24], а также исследования CILON-T, в которых было продемонстрировано, что при приеме розувастатина и ДАТТ в группе больных после ОКС и ЧКВ наблюдалось большее количество пациентов с высокой ОРТ, по сравнению с группой больных, которые принимали аторвастатин. В то же время, в исследовании EFA, где сравнивалось влияние статинов, метаболизирующихся СУР2С9 (флувастатина) и СУР3А4 (аторвастатина), на агрегацию тромбоцитов у больных после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием спустя 30 дней приема ДАТТ, не установлено различия в агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от используемого статина [25]. Аналогичные данные получены и в исследовании PEARL, где у пациентов при ДАТТ и с исходно нормальной реактивностью тромбоцитов, достоверных отличий в динамике ОРТ при приеме аторвастатина и розувастатина в течение 30 дней не выявлено [16]. Исследование PORTO демонстрирует противоположные результаты: у пациентов после ЧКВ и с высокой ОРТ или пограничными ее значениями в ответ на ДАТТ (АСК и клопидогрель) прием питавастатин, который не метаболизируется СУР3А4, в течение 30 дней не оказывал негативного влияния на реактивность тромбоцитов, а аторвастатин приводил к ее повышению [15].



Следует отметить, что в проведенное исследование включены больные ИБС после ОКС только в сочетании с СД 2 типа, а в приведенных выше исследованиях наличие сопутствующего диабета не учитывалось, анализ данных касательно больных СД не проводился.

Вопрос о взаимодействии клопидогреля и статинов детально изучался и в исследовании Accel-STATIN, в котором так же, как и в нашем исследовании производилось переключение статинов. Согласно результатам Accel-STATIN у пациентов после ЧКВ, которые принимали аторвастатин и ДАТТ (АСК и клопидогрель) и имели высокую ОРТ в ответ на прием клопидогреля, замена аторвастатина на статины, которые не метаболизируются СYP3A4 (розувастатин или правастатин), способствуют снижению высокой ОРТ [14]. полученные результаты согласуются с этими данными. Однако проведенное исследование свидетельствует, что замена розувастатина на аторвастатин также способствует снижению ОРТ-К при сочетанном применении статинов и клопидогреля в составе ДАТТ. Тогда как, при приеме любого одного статина (аторвастатина или розувастатина) в течение 12 месяцев возрастает реактивность тромбоцитов и количество больных с высокой ОРТ-К.

Механизмы выявленного нами относительного снижения ОРТ-К при переключении статинов, метаболизирующихся разными изоферментами цитохрома P450, не ясны и требуют дальнейшего изучения. СYP2C9, СYP2C19, СYP3A4 вносят значимый вклад в образование активного метаболита клопидогреля, на разных этапах его биотрансформации [10]. Следует предположить, что при переключении типов статинов, происходит быстрое восстановление процессов биоактивации клопидогреля с участием того изофермента, замедление активности которого постепенно нарастает при длительном приеме предшествующего другого статина. Следовательно, для предотвращения повышения ОРТ-К при приеме ДАТТ в сочетании со статинами, вероятно, более важен своевременный переход с одного типа статина на другой, а не то с каким типом метаболизма статинов применяется.

Результаты проведенного исследования демонстрируют возможность долговременного повышения антиагрегационной эффективности ДАТТ АСК и клопидогрелем у больных СД 2 типа с ОКС и дают основания предложить следующий практический подход к назначению статинов у таких пациентов: терапию статинами начинать с высоких доз аторвастатина, а спустя 6 месяцев после ОКС производить его замену на розувастатин в соответствующей дозе. Такой способ назначения статинов ассоциируется с более низкой ОРТ-К в течение, как минимум, первых 4-6 недель после ОКС и предотвращает ее повышение на протяжении 12 месяцев применения ДАТТ у больных СД с ОКС.

#### **Выводы:**

1. У больных ИБС и СД 2 типа, которые находились на двойной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрелем спустя 4-6 недель после перенесенного ОКС, СИАТ-АДФ на фоне приема розувастатина был достоверно выше, чем при приеме аторвастатина, однако увеличение показателя пациентов с высокой ОРТ-К было незначимым. К 6 месяцу наблюдения разницы в ОРТ между группами не обнаружено. Достоверных отличий в липидных показателях между группами больных, принимающих аторвастатин и розувастатин, как через 4-6 недель после ОКС, так и спустя 6 месяцев, не выявлено.
2. Спустя 12 месяцев после двойной антитромбоцитарной терапии у больных, которые весь период наблюдения принимали один тип статинов, наблюдалось повышение СИАТ-АДФ в сравнении с исходными значениями при приеме как розувастатина, так и аторвастатина. У больных, которым через 6 месяцев терапии была произведена замена одного статина на другой, СИАТ-АДФ по сравнению с исходными значениями практически не изменился, а показатель пациентов с высокой ОРТ-К был меньше, чем у больных, у которых замены статинов не было. Показатели уровня ХС ЛПНП в группах с переключением статинов и без не отличались.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Anfossi G., Russo I., Trovati M. et al. Reduced platelet response to aspirin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus // *Thromb Res.* – 2010 Oct. – V. 126, № 4. – P. 318-322.
2. Angiolillo D., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment // *Diabetes.* – 2005 Aug. – V. 54, № 8. – P. 2430 -2435.
3. Angiolillo D., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives // *J Am Coll Cardiol.* – 2007 Apr 10. – V. 49, № 14. – P. 1505-1516.
4. Angiolillo D., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006 Aug. – V. 26, № 8 – P. 1895-1900.
5. Brophy J., Babapulle M., Costa V. et al. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention // *Am Heart J.* – 2006 Aug. – V. 152, № 2. – P. 263-269.
6. Capranzano P., Capodanno D. Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus: special considerations // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – Mar 2013. – V. 11, № 3. – P. 307 - 317.

7. Clarke T., Waskell L. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. // *Drug Metab Dispos.* – 2003 Jan. – V. 31, № 1. – P. 53-59.
8. Cziraky M., Reddy V., Luthra R. et al. D. Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006-2011 // *J Manag Care Spec Pharm.* – Jun 2015. – V. 21, № 6. – P. 470 - 477.
9. Geisler T., Zürn C., Paterok M. et al. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy // *Eur Heart J.* – 2008 Jul. – V. 29, № 13. – P. 1635-1643.
10. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // *Drug Metab Dispos.* – 2010 Jan. – V. 38, № 1 – P. 92-99.
11. Lau W., Gurbel P., Watkins P. et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance // *Circulation.* – 2004 Jan 20. – V. 109, № 2. – P. 166-171.
12. Lau W., Waskell L., Watkins P. et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction // *Circulation.* – 2003 Jan 7. – V. 107, № 1. – P. 32-37.
13. Neubauer H., Günesdogan B., Hanefeld C. et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function – a flow cytometry study // *Eur Heart J.* – 2003 Oct. – V. 24, № 19. – P. 1744-1749.
14. Park Y., Jeong Y., Tantry U. et al. Accelerated platelet inhibition by switching from atorvastatin to a non-CYP3A4-metabolized statin in patients with high platelet reactivity (ACCEL-STATIN) study // *Eur Heart J.* – 2012 Sep. – V. 33, № 17. – P. 2151-2162.
15. Pelliccia F., Rosano G., Marazzi G. et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy: The PORTO trial // *Circ J.* – 2014. – V. 78, № 3. – P. 679-684.
16. Pelliccia F., Rosano G., Marazzi G. et al. Pharmacodynamic effects of atorvastatin versus rosuvastatin in coronary artery disease patients with normal platelet reactivity while on dual antiplatelet therapy the PEARL randomized cross-over study // *Eur J Pharmacol.* – 2014 Feb 15. – V. 725. – P. 18-22.
17. Pereillo J., Maftouh M., Andrieu A. et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel // *Drug Metab Dispos.* – 2002 Nov. – V. 30, № 11. – P. 1288-1295.
18. Saw J., Steinhubl S., Berger P. et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial // *Circulation.* – 2003 Aug 26. – V. 108, № 8. – P. 921-924.
19. Sibbing D., Byrne R.A., Bernlochner I., Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome - fact and fiction // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 106, № 2. – P. 191-202.
20. Suh J., Cha M., Lee S. et al. Relationship between statin type and responsiveness to clopidogrel in patients treated with percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the CILON-T trial // *J Atheroscler Thromb.* – 2014. – V. 21, № 2. – P. 140-150.
21. Tantry U., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding // *J Am Coll Cardiol.* – 2013 Dec 17. – V. 62, № 24. – P. 2261-2273.
22. Tillin T., Hughes A., Mayet J. et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) — a prospective population-based study // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2013. – V. 61, № 17. – P. 1777 – 86.10.1016/j.jacc.2012.12.046 [PubMed: 23500273].
23. Trenk D., Hochholzer W., Frundi D. et al. Impact of cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600-mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement // *Thromb Haemost.* – 2008 Jan. – V. 99, № 1. – P. 174-181.
24. Verdoia M., Nardin M., Sartori C. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of atorvastatin or rosuvastatin co-administration on platelet reactivity in patients treated with dual antiplatelet therapy // *Atherosclerosis.* – 2015 Dec. – V. 243, № 2. – P. 389-394.
25. Wenaweser P., Eshtehardi P., Abrecht L. et al. A randomised determination of the Effect of Fluvastatin and Atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents. The EFA-Trial // *Thromb Haemost.* – 2010 Sep. – V. 104, № 3. – P. 554-562.
26. White C. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin // *J Clin Pharmacol.* – 2002 Sep. – V. 42, № 9. – P. 963-970.
27. Wienbergen H., Gitt A., Schiele R. et al. MITRA PLUS Study Group. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies // *Am J Cardiol.* – 2003 Aug 1. – V. 92, № 3. – P. 285-288.
28. Williams D., Feely J. Pharmacokinetic – pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors // *Clin Pharmacokinet.* – 2002. – V. 41, № 5. – P. 343-370.

## SUMMARY

### IMPACT OF ATORVASTATIN AND ROSUVASTATIN ON RESIDUAL ON-CLOPIDOGREL TREATMENT PLATELET REACTIVITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

<sup>1</sup>Ovrakh T., <sup>1</sup>Serik S., <sup>2</sup>Kochubiei O.

<sup>1</sup>GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Department of atherosclerosis and ischemic heart disease, Kharkiv; <sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Department of Fundamentals of Internal Medicine №1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Ukraine

In patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus in 4-6 weeks after acute coronary syndrome (ACS) on stable dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and clopidogrel co-administrated with rosuvastatin residual platelet reactivity on adenosine diphosphate was higher than in patients receiving atorvastatin. However, the rate of high residual on-clopidogrel treatment platelet reactivity (RCPR) in rosuvastatin-treated patients exceeded the rate of high RCPR in atorvastatin-treated patients insignificantly. In 6 months after ACS residual platelet reactivity did not differ between the groups. After 12 months of DAPT platelet reactivity increased as compared to baseline values both in patients receiving rosuvastatin and in patients receiving atorvastatin without switching.

In patients, randomly switching from one statin type to another at 6 month of treatment, platelet reactivity did not change significantly in comparison to baseline and the prevalence of high RCPR was lower than in patients receiving statins without switching. Thus, in patients with diabetes with ACS on DAPT with acetylsalicylic acid and clopidogrel statin treatment should be started with atorvastatin and in 6 months after ACS atorvastatin should be switched to rosuvastatin. This approach will provide lower RCPR within at least first 4-6 weeks after ACS and prevent RCPR increase during 12 months of DAPT use in this patients group.

**Keywords:** acute coronary syndrome, type 2 diabetes mellitus, clopidogrel, statin, residual platelet reactivity.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА НА ОСТАТОЧНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИЕМЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup>Оврах Т.Г., <sup>1</sup>Серик С.А., <sup>2</sup>Кочубей О.А.

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца; <sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренней медицины №1 и основ биоэтики и биобезопасности, Украина

Наблюдались 59 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД) спустя 4-6 недель после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Больные находились на двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем; при приеме розувастатина остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) в ответ на аденозиндифосфат была выше, чем при приеме аторвастантина. Увеличение встречаемости высокой ОРТ в ответ на клопидогрель (ОРТ-К) в группе розувастатина по сравнению с группой аторвастантина было незначимым. К 6 месяцу после ОКС разницы в ОРТ между группами не выявлено. Спустя 12 месяцев ДАТТ у больных, которые весь период наблюдения принимали один тип ста-

тинов, ОРТ по сравнению с исходными значениями повысилась при приеме как розувастатина, так и аторвастантина. У больных, которым спустя 6 месяцев терапии рандомизированно произведена замена одного статина на другой, ОРТ по сравнению с исходными значениями практически не изменилась, а встречаемость высокой ОРТ-К была меньше, чем среди больных без переключения статинов. Таким образом, больным СД с ОКС, находящимся на ДАТТ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем, лечение статинами целесообразно начинать с аторвастантина, а спустя 6 месяцев после ОКС заменить розувастатином, что обеспечит более низкую ОРТ-К в течение, как минимум, первых 4-6 недель после ОКС и предотвратит ее повышение в течение 12 месяцев ДАТТ.

## რეზიუმე

ატორვასტატინის და როზუვასტატინის გავლენა თრომბოციტების ნარჩენ რეაქტიულობაზე კლოპიდოგრელის მიღების დროს ავადმყოფებში გულის იშემიური დაავადებით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, გადატანილი მძიმე კორონარული სინდრომის შემდეგ

<sup>1</sup>ტ. ოვრახი, <sup>1</sup>ს. სერიკი, <sup>2</sup>ო. კონუბი

<sup>1</sup>სახელმწიფო დაწესებულება “ურაინის მედიცინის მეცნიერებათა სამეცნიერო აკადემიის ლ. მალაის სახ. ეროვნული სამედიცინო ინსტიტუტი”, ათეროსკლეროზისა და გულის იშემიური დაავადების განყოფილება; <sup>2</sup>ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის პროპედევტიკის №1 და ბიოეთიკის საფუძვლების და ბიოუსაფრთხოების კათედრა, უკრაინა

დაკვირვება მიმდინარეობდა 59 ავადმყოფზე გულის იშემიური დაავადებით (ვიდ) და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით მწვავე კორონარული სინდრომის (მკს) 4-6 კვირის შემდეგ. ავადმყოფებს უტარდებოდა ორმაგი ანტითრომბოციტური თერაპია (ოატ) აციტილსალიცილის მუავით და კლოპიდოგრელით. როზუვასტატინის მიღების დროს ნარჩენი თრომბოციტების რეაქტიულობა (ნორ) პასუხად აღენოდიზინფოსფატზე უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ატორვასტატინის მოხმარებისას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ნარჩენი თრომბოციტების

რეაქტიულობა კლოპიდოგრელზე როზუვასტატინის ჯგუფში უმნიშვნელო იყო შედარებით ატორვასტატინის ჯგუფთან. მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ სხვაობა ნორ-ში ამ ორ ჯგუფს შორის არ გამოვლინდა. ოატ-ით მკურნალობის 12 თვის შემდეგ ავადმყოფებში, რომლებიც დაკვირვების მთელ პერიოდში ღებულობდნენ სტატინების ერთ ტიპს, ნორ გაიზარდა, როგორც როზუვასტატინის, ისე ატორვასტატინის მიღების დროს შედარებით საწყის მნიშვნელობასთან. ავადმყოფებს, რომელთაც მკურნალობის 6 თვის შემდეგ რანდომიზირებულად შეუცვალეს ერთი სტატინი მეორეთი, ნორ, შედარებით საწყის მნიშვნელობასთან, პრაქტიკულად, არ შეცვლილა, ხოლო ნორ-ს მაღალი მაჩვენებელი კლოპიდოგრელის შემთხვევაში უფრო დაბალი იყო, ვიდრე ავადმყოფებში, რომელთა მკურნალობაში სტატინის შეცვლა არ მომხდარა.

გამომდინარე ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და მწვავე კორონარული სინდრომით ავადმყოფების, რომლებიც იმყოფებიან ორმაგ ანტითრომბოციტულ მკურნალობაზე აციტილსალიცილის მუავით და კლოპიდოგრელით, სტატინებით მკურნალობა მიზანშეწონილია დაიწყოს ატორვასტატინით, ხოლო მწვავე კორონარული სინდრომიდან 6 თვის შემდეგ მოხდეს მისი შეცვლა როზუვასტატინით, რაც უზრუნველყოფს მწვავე კორონარული სინდრომის შემდგომ, სულ ცოტა, 4-6 კვირის განმავლობაში უფრო დაბალი ნორ-ს კლოპიდოგრელზე და შეაფერხებს მის მომატებას 12 თვის მანძილზე.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦИТОФЛАВИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

<sup>1</sup>Скрипко В.Д., <sup>2</sup>Коваленко А.Л., <sup>3</sup>Заплутанов В.А., <sup>4</sup>Харитонов Т.В., <sup>1</sup>Михайлоко И.Я.

<sup>1</sup>Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина; <sup>2</sup>Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup>Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Частым осложнением сахарного диабета (СД) является синдром диабетической стопы (СДС). Согласно современным данным распространенность СДС составляет 3-10%. Приблизительно четверть из всех больных диабетом во всем мире в какой-то момент своей жизни страдают от язвенно некротических изменений стоп [1,12]. Одним из ведущих факторов в формировании гангренозно-ишемической и смешанной форм СДС является диабетическая макроангиопатия нижних конечностей [1,3,10].

Согласно современным научным данным в формировании диабетической макроангиопатии участвуют

два патогенетических механизма:

- 1) атеросклероз крупных сосудов, который проявляется формированием атеросклеротических бляшек с сужением просвета сосудов;
- 2) кальцифицирующий склероз Менкеберга (СМ), или медиакальциноз (МК) артерий [1,13].

Особенности атеросклероза при СД на сегодняшний день изучены достаточно тщательно. Что касается МК - о нем в литературе встречаются лишь единичные данные [15]. Кальциноз стенок артерий нижних конечностей может обнаруживаться у лиц с нормальным углеводным обменом, причем с возрастом его частота