



М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

КАРДИОЛОГИЯ



8 [123]
2006

**МЕСТО ПЛАВИКСА
В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ
ЛЕЧЕНИИ ИНФАРКТА
МИОКАРДА**

С О В Р Е М Е Н Н А Я Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я Д Л Я В Р А Ч Е Й

МЕСТО ПЛАВИКСА В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

И.С. Явелов
ГКБ № 29, Москва

Рассматриваются результаты крупных клинических исследований, позволяющих оценить место клопидогреля (Плавикса) в фармако-терапии больных инфарктом миокарда (ИМ). Крупных клинических испытаний клопидогреля как единственного антиагреганта, применяемого в остром периоде ИМ, проведено не было. Тем не менее, если при обострениях коронарной болезни сердца по тем или иным причинам нельзя использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК), в существующих рекомендациях предусматривается возможность назначения клопидогреля в качестве монотерапии. При начале лечения в более поздние сроки ИМ было показано, что клопидогрель не уступает АСК во вторичной профилактике серьезных осложнений атеросклероза. Целесообразность сочетанного применения клопидогреля и АСК при обострениях коронарной болезни сердца доказана в ряде исследований. Так, при остром коронарном синдроме (включая ИМ) без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ использование этой комбинации на протяжении 9–12 месяцев, начиная с ранних сроков заболевания, признано вполне оправданным. По данным исследования CURE, ее широкое применение позволяет в течение указанного времени предотвращать 23 серьезных сердечно-сосудистых осложнения на каждую 1000 леченых больных. При медикаментозном лечении больных в ранние сроки ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ результаты исследований CLARITY-TIMI 28 и COMMIT/CCS-2 свидетельствуют в пользу применения комбинации клопидогреля и АСК, что способствует снижению общей смертности и риска рецидива ИМ в ближайший месяц.

Клопидогрель — антиагрегант, эффективность которого продемонстрирована при обострениях коронарной болезни сердца (КБС), стентировании коронарных артерий и профилактике неблагоприятных исходов у больных с проявлениями атеросклероза различной локализации [1–6]. В данном обзоре рассматриваются результаты крупных клинических исследований, определивших сложившиеся представления о месте этого лекарственного средства в медикаментозном (преимущественно неинвазивном) лечении больных инфарктом миокарда (ИМ).

Клопидогрель без применения других антиагрегантов при инфаркте миокарда

Крупных клинических исследований клопидогреля как единственного антиагреганта, применяемого в остром периоде ИМ, проведено не было. Тем не менее, если в ранние сроки обострения КБС нельзя использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК) из-за аллергии или непереносимости, в существующих рекомендациях предусматривается возможность назначения клопидогреля в качестве монотерапии [7–11]. При этом для более быстрого достижения эффекта разумно использовать нагрузочную дозу препарата (первоначально 300 мг, далее

75 мг/сут). Однако в основе таких воззрений лежат преимущественно представления о патофизиологии ИМ, целесообразности достаточно быстрого подавления агрегации тромбоцитов и особенностях биологического действия клопидогреля.

В отличие от ранних сроков ИМ, есть доказательства пользы применения клопидогреля в длительной вторичной профилактике заболевания. Они были получены 10 лет назад в крупном исследовании CAPRIE [1].

В это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное клиническое испытание были включены 19 185 больных старше 21 года без высокого риска кровотечений, перенесших ИМ в ближайшие 35 суток, ишемический инсульт давностью ≥ 1 недели и ≤ 6 месяцев или имеющих симптомы периферического атеросклероза. Среднее время до включения в исследование после перенесенного ИМ составляло 17,6 суток, после ишемического инсульта — 53 суток. На протяжении 1–3 лет одни больные получали АСК в дозе 325 мг 1 раз в сутки, другие — клопидогрель в дозе 75 мг 1 раз в сутки.

Результаты исследования CAPRIE представлены в *табл. 1*. Риск серьезных осложнений атеросклероза (сумма случаев сосудистой смерти, нового

ИМ или ишемического инсульта) у получавших клопидогрель оказался достоверно ниже на 8,7%. При этом в целом за год удалось дополнительно предотвратить пять неблагоприятных исходов на каждую 1000 больных, леченных этим препаратом. В группе клопидогреля достоверно реже отмечались диспепсия, желудочно-кишечные кровотечения и нарушения функции печени, чаще — сыпь и диарея. По частоте выявления серьезных тромбоцитопений и нейтропений группы практически не различались.

В настоящее время применение клопидогреля для длительной вторичной профилактики осложнений атеросклероза после обострений КБС рекомендуется при невозможности использовать АСК из-за противопоказаний или непереносимости [7–12].

Сочетание клопидогреля с АСК

Поскольку клопидогрель и АСК угнетают разные пути активации тромбоцитов, для увеличения выраженности антиагрегантного действия было бы логично попытаться использовать их одновременно. Продуктивность такого подхода продемонстрирована в случаях, когда имеется острое повреждение стенки сосуда, приводящее к активации тромбоцитов (спонтанное при обострении КБС или вызванное раздуванием баллона в просвете коро-

Таблица 1. Результаты исследования CAPRIE

Исход	Группа клопидогреля (n = 17 636)	Группа АСК (n = 17 519)	Изменение относительно- го риска, 95 % ДИ	p
Первичная конечная точка				
Сумма случаев сосудистой смерти, нового ИМ или ишемического инсульта, % в год	5,32	5,83	-8,7 % (0,3–16,5)	0,043
Побочные явления, %				
Кровотечения	9,27	9,28	-	Нд
в т. ч.:				
- внутричерепные	0,35	0,49	-	Нд
- желудочно-кишечные	1,99	2,66	-	< 0,05
- тяжелые желудочно-кишечные	0,49	0,71	-	< 0,05
Сыпь	6,02	4,61	-	< 0,05
в т. ч.:				
тяжелая	0,26	0,10	-	< 0,05
Диарея	4,46	3,36	-	< 0,05
Диспепсия	15,01	17,59	-	< 0,05
Нарушение функции печени	2,97	3,15	-	< 0,05

Примечание. ДИ – доверительный интервал, Нд – здесь и далее не достоверно.

Таблица 2. Результаты исследования CURE

Исход	Группа клопидогреля (n = 6259)	Группа плацебо (n = 6303)	Относительный риск, 95 % ДИ	p
Первичная конечная точка *				
Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, нового ИМ или инсульта, %	9,3	11,4	0,80 (0,72–0,90)	< 0,001
Частота кровотечений *, %				
Крупные кровотечения	3,7	2,7	1,38 (1,13–1,67)	0,001
в т. ч.:				
- требующие переливания ≥ 2 единиц крови	2,8	2,2	1,30 (1,04–1,62)	0,02
- угрожающие жизни	2,2	1,8	-	Нд
- не угрожающие жизни	1,5	0,9	1,70 (1,22–2,35)	0,002
Незначительные кровотечения	5,1	2,4	2,12 (1,75–2,56)	< 0,001

* События оценивались за 3–12 (в среднем 9) месяцев.

нарной артерии во время чрескожных коронарных вмешательств – ЧКВ).

Инфаркт миокарда без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ИМБПСТ)

Современные представления о целесообразности добавления клопидогреля к АСК при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ основываются на результатах крупного исследования CURE [2].

В это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 12 562 больных, госпитализированных в пределах 24 часов после болевого приступа. Обязательным условием было отсутствие подъемов сегмента ST на ЭКГ и высокого риска кровотечений. Большинство пациентов имели ишемические изменения на ЭКГ и/или

повышенные уровни маркеров некроза миокарда в крови. Средний возраст больных составил 64 года, медиана времени от начала боли до рандомизации – 14 часов, у 26 % пациентов был диагностирован ИМБПСТ. Тактика ведения больных не предполагала обязательного проведения коронарной ангиографии; за время госпитализации по решению лечащего врача реваскуляризация миокарда была выполнена примерно у 20 % больных, за весь период исследования – у 36 %.

В дополнение к стандартному использованию АСК в дозе 75–325 мг/сут одна часть больных получала клопидогрель (нагрузочная доза – 300 мг, затем – 75 мг 1 раз в сутки), другая – плацебо. Исследование продолжалось 3–12 (в среднем 9) месяцев. Его результаты представлены в *табл. 2*.

Добавление клопидогреля к АСК позволило достоверно уменьшить

риск серьезных сосудистых осложнений (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, нового ИМ или инсульта) на 20 % и предотвратить 21 такое событие на каждую 1000 леченых больных. Преимущество было достигнуто в основном за счет уменьшения частоты возникновения нового ИМ с зубцами Q на ЭКГ и рефрактерной ишемии во время первоначальной госпитализации (15 и 6 случаев на 1000 леченых соответственно). Ценой повышения эффективности лечения стало увеличение частоты крупных кровотечений на 1 % (преимущественно желудочно-кишечных и в местах пункции артерий). Количество случаев тромбоцитопении и нейтропении в группах клопидогреля и плацебо оказалось практически одинаковым.

Выраженность влияния клопидогреля на сумму случаев сердечно-сосудистой смерти, нового ИМ или ин-

Таблица 3. Соотношение эффективности и безопасности длительного использования сочетания АСК и клопидогреля в исследовании CURE

Достоверное изменение	Событий на каждую 1000 леченых при добавлении клопидогреля за 3–12 (в среднем 9) месяцев
Эффективность	
Рефрактерная ишемия миокарда в стационаре	-6
Новый ИМ (в основном с зубцом Q на ЭКГ)	-15
Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, нового ИМ или инсульта	-21
Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, нового ИМ, инсульта или рефрактерной ишемии миокарда в стационаре	-23
Безопасность	
Крупные кровотечения *	+10
Незначительные кровотечения	+27

* Из них шесть – требовавших переливания как минимум двух единиц крови; частота кровотечений, угрожающих жизни, внутричерепных или требующих операции не увеличилась.

сульта не зависела от подхода к лечению (только медикаментозное или выполнение реваскуляризации миокарда), а также наличия или отсутствия повышенного уровня маркеров некроза миокарда при госпитализации. Иначе говоря, положительное воздействие вмешательства распространялось на больных ИМБПСТ.

Достоверное преимущество добавления клопидогреля к АСК проявилось уже в первые 24 часа после начала лечения (кривые накопления неблагоприятных исходов начали расходиться в первые 2 часа после приема нагрузочной дозы), продолжало нарастать на протяжении ближайшей недели, а также с 8-х по 30-е сутки лечения и с 30-х суток до окончания исследования [13]. Все это свидетельствует в пользу раннего начала использования и достаточно длительного применения клопидогреля при остром коронарном синдроме (включая ИМ) без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ.

Данные о соотношении пользы и риска при длительном использовании сочетания клопидогреля и АСК приведены в табл. 3. Очевидно, что количество предотвращенных серьезных осложнений атеросклероза как минимум в 2 раза превосходит частоту крупных кровотечений. Кроме того, при последующем анализе было отмечено, что, с одной стороны, ожидаемая эффективность вмешательства в абсолютном выражении заметно больше у больных высокого риска (при наличии 5–7 факторов по критериям TIMI удавалось предотвратить до 48 неблагоприятных исходов на 1000 леченых)

[14], а с другой – частоту крупных кровотечений можно уменьшить, если использовать минимальные эффективные дозы АСК (75–100 мг/сут) [15].

Таким образом, очевидно, что подход, предусматривающий добавление клопидогреля к АСК на достаточно длительное время при остром коронарном синдроме (включая ИМ) без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ у больных без высокого риска кровотечений, характеризуется приемлемым соотношением эффективности/безопасность. В настоящее время использование сочетания указанных препаратов, начиная с ранних сроков заболевания, рекомендовано всеми авторитетными руководствами по лечению этой формы обострения КБС [9–12, 16]. При этом результаты исследования CURE свидетельствуют о целесообразности такого лечения на протяжении 3–12 месяцев (учитывая среднюю продолжительность этого клинического испытания, обычно указывают срок 9–12 месяцев).

Инфаркт миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ (ИМПСТ)

Данные о пользе добавления клопидогреля к АСК при ИМПСТ появились в 2005 г. после окончания исследования CLARITY-TIMI 28 и COMMIT/CCS-2 [3, 4].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CLARITY-TIMI 28 был включен 3491 больной в возрасте 18–75 лет. Всех пациентов госпитализировали в пределах 12 часов после возникновения ИМПСТ, и им назначалась тром-

болитическая терапия [3]. Средний возраст больных составил 57 лет, медиана времени от появления симптомов до начала тромболитической терапии – 2,7 часа.

Выбор фибринолитического средства осуществлялся лечащим врачом. В результате тенектеплаза применялась у 47 % больных, ретеплаза – у 12, алтеплаза – у 9, стрептокиназа – у 31 %. Практически все получали АСК (первая доза – 150–325 мг, затем – 75–162 мг/сут). Внутривенная инфузия гепарина была обязательной, если использовался фибринспецифичный тромболитик, и оставлялась на усмотрение врача в случае введения стрептокиназы. Частота применения других лекарственных средств, рекомендованных при ИМ, была достаточно высокой: во время госпитализации β-адреноблокаторы получали 89 % больных, статины – 80, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина – 72. Вскоре после начала введения фибринолитика (медиана времени – 10 минут) одним больным назначался клопидогрель (нагрузочная доза – 300 мг, затем 75 мг – 1 раз в сутки), другим – плацебо.

Прием клопидогреля или плацебо осуществлялся до выполнения коронарной ангиографии на 2–8-е (медиана – 3,5) сутки после рандомизации, во время которой оценивалась проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ. У 6 % больных коронарная ангиография не проводилась; они получали клопидогрель или плацебо до 8-х суток или выписки, если она насту-

Таблица 4. Результаты исследования CLARITY-TIMI 28

Исход	Группа клопидогреля (n = 1752)	Группа плацебо (n = 1739)	Отношение шансов, 95 % ДИ	P
Первичная конечная точка (события до коронарной ангиографии) *, %				
Полная или почти полная окклюзия инфарктсвязанной коронарной артерии (0–1 степени по критериям TIMI), смерть или рецидив ИМ	15,0	21,7	0,64 (0,53–0,76)	< 0,001
Конечные точки за 30 суток, %				
Сердечно-сосудистая смертность, рецидив ИМ или ишемия миокарда, приведшая к неотложной реваскуляризации	11,7	18,4	0,80 (0,76–0,88)	0,03
Сердечно-сосудистая смерть	4,4	4,5	–	Нд
Рецидив ИМ	4,1	5,9	0,69	0,02
Ишемия миокарда, приведшая к неотложной реваскуляризации	3,5	4,5	–	Нд
Инсульт	0,9	1,7	0,54	0,052
Частота кровотечений за 30 суток, %				
Любые	3,4	2,7	–	Нд
в т. ч.:				
- крупные	1,9	1,7	–	Нд
- незначительные	1,6	0,9	–	Нд

* Медиана времени после рандомизации до коронарной ангиографии – 3,5 суток; если коронарная ангиография не выполнялась до 8-х суток или выписки, если она наступала ранее.

Таблица 5. Результаты исследования COMMIT/CCS-2

Исход	Группа клопидогреля (n = 22 961)	Группа плацебо (n = 22 891)	Отношение шансов, 95 % ДИ	P
Первичные конечные точки, %				
Сумма случаев смерти, рецидива ИМ или инсульта	9,2	10,1	0,91 (0,86–0,97)	0,002
Общая смертность	7,5	8,1	0,93 (0,87–0,99)	0,03
Частота кровотечений, %				
Любые	0,58	0,55	–	Нд
в т. ч.:				
- смертельные	0,32	0,32	–	Нд
- несмертельные	0,27	0,22	–	Нд

пала ранее. Если после коронарной ангиографии по решению врача выполнялось стентирование коронарной артерии, рекомендовалось использовать клопидогрель независимо от лечения, проводимого до этого (нагрузочная доза – 300 мг, затем – 75 мг 1 раз в сутки), что было сделано в 55 % случаев.

Результаты исследования CLARITY-TIMI 28 представлены в табл. 4. Добавление клопидогреля уменьшало риск выявления полной или почти полной окклюзии коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, смерти или рецидива ИМ до коронарной ангиографии на 36 %. На выраженность эффекта не влияли ни пол, ни локализация ИМ, ни тип фибринолитического агента, ни факт назначения гепарина. При этом помимо существенно меньшего числа больных с

полной или почти полной окклюзией артерии, кровоснабжающей зону ИМ, в группе клопидогреля достоверно чаще оказывались нормальными кровоток по инфарктсвязанной артерии и перфузия миокарда, реже выявлялся внутрикоронарный тромб, были меньше средняя степень стенозирования сосуда и больше средний минимальный диаметр его просвета. Кроме того, у получавших клопидогрель больных частота неотложной коронарной ангиографии в первые 2 суток заболевания была достоверно ниже, а потребность в неотложной реваскуляризации миокарда во время госпитализации достоверно меньше. Наконец у больных достаточно высокого риска, которым после коронарной ангиографии выполнили ЧКВ, при использовании клопидогреля частота рецидивов ИМ

до инвазивной процедуры оказалась достоверно ниже [17]. Таким образом, было доказано, что добавление клопидогреля к фибринолитике и АСК обеспечивает лучшую проходимость инфарктсвязанной коронарной артерии, уменьшает частоту внутрикоронарного тромбоза, выявляемого при ангиографии, и способствует снижению частоты ишемических осложнений в первые несколько суток ИМПСТ. Это положительное влияние может быть следствием более полноценной реперфузии, а также уменьшения риска реокклюзии сосуда. Вместе с тем предложенный подход, по-видимому, не ускоряет реперфузии миокарда, поскольку средняя степень уменьшения подъемов сегмента ST на ЭКГ через 180 минут после начала тромболитической терапии в группах клопидогреля и плацебо

заметно не различалась.

При оценке отдаленного влияния краткосрочного применения клопидогреля следует учитывать, что после обязательной коронарной ангиографии ЧКВ (в 95 % случаев – стентирование) было выполнено у 57 % больных, коронарному шунтированию подверглись 6 %. В итоге, у пациентов, получавших клопидогрель, через месяц на 20 % уменьшился риск сердечно-сосудистой смерти, рецидива ИМ или ишемии миокарда, приведшей к неотложной реваскуляризации. Это преимущество было достигнуто в основном за счет достоверного уменьшения частоты рецидивов ИМ. По частоте кровотечений (включая внутричерепные) группы существенно не различались.

Вместе с тем очевидно, что полученный результат касается рано поступивших больных ИМПСТ, когда имеется возможность в ближайшие дни выполнить коронарную ангиографию и, если необходимо, стентирование коронарных артерий. При этом отмечено, что, как и при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, использование сочетания клопидогреля с АСК за несколько суток до ЧКВ может способствовать уменьшению не только частоты ИМ до процедуры, но и суммы случаев сердечно-сосудистой смерти и ИМ в ближайший месяц после нее [17, 18].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование COMMIT/CCS-2 было выполнено в Китае [4]. В нем участвовали 45 852 больных без ограничения возраста с подъемами или депрессиями сегмента ST на ЭКГ или блокадой левой ножки пучка Гиса, которые были госпитализированы в связи с симптомами, подозрительными в отношении ИМ, появившимися в предшествующие 24 часа. Если планировалось инвазивное восстановление просвета коронарной артерии (прямая ангиопластика), отмечались стойкая брадикардия, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, продолжающееся кровотечение или нарушения свертывания крови в анамнезе, то пациенты в исследование не включались. Средний возраст больных составил 61 год (28 % ≥ 70 лет), среднее время от начала симптомов до

рандомизации – 10 часов (в первые 6 часов были включены 34 % больных, в первые 12 часов – 67 %). Подъемы сегмента ST на ЭКГ при госпитализации отмечались в 87 % случаев, блокада левой ножки пучка Гиса – в 6, депрессии сегмента ST на ЭКГ – в 7. В последующем наличие ИМ было подтверждено у 96 % больных. Тромболитическая терапия была проведена в 54 % случаев, при этом в основном использовалась урокиназа. Коронарная ангиография за время госпитализации была выполнена менее чем у 5 % больных, ЧКВ – только в 3 % случаев. Таким образом, очевидно, что, хотя это исследование охватило достаточно широкий круг лиц с различными вариантами ИМ, его результаты относятся в основном к больным ИМПСТ, которые, как правило, лечились медикаментозно. При этом реперфузионное лечение в тех случаях, когда оно было показано, осуществлялось с использованием нефибринспецифичного тромболитика. Похожая ситуация характерна и для России.

Все больные получали АСК в дозе 162 мг 1 раз в сутки. В дополнение одним пациентам назначался клопидогрель в дозе 75 мг 1 раз в сутки, другим – плацебо. Клопидогрель или плацебо использовались на протяжении 4 недель или до выписки, если она наступала ранее. Длительность госпитализации (и использования клопидогреля) у выживших больных составила в среднем 14,9 суток, в 75 % случаев она доходила до 21 суток. Точных данных о соотношении времени приема первой дозы клопидогреля и начала тромболитической терапии в публикации результатов исследования не содержится. Однако отмечено, что у большинства больных (50 из 54 %) введение фибринолитика было начато непосредственно перед рандомизацией (т. е. первая доза клопидогреля, скорее всего, была принята во время тромболитической терапии или в ближайшее время после ее окончания). Наблюдение осуществлялось до выписки или до 28 суток, если больной до этого времени еще находился в стационаре.

Результаты исследования COMMIT/CCS-2 представлены в *табл. 5*. Сумма серьезных неблагоприятных исходов (смерть, рецидив ИМ, инсульт) была

достоверно ниже у получавших клопидогрель; риск их возникновения уменьшился на 9 %, и за короткое время удалось предотвратить девять событий на каждую 1000 леченых больных. Эффекта достигли за счет достоверного уменьшения общей смертности (пять на каждую 1000 леченых) и рецидивов ИМ (три на каждую 1000 леченых). Заметных различий по частоте инсультов (как ишемических, так и геморрагических), а также других серьезных осложнений (кардиогенный шок, сердечная недостаточность, возможный разрыв миокарда, фибрилляция желудочков, легочные эмболии) между группами не было.

Несмотря на отказ от использования нагрузочной дозы клопидогреля, преимущество его добавления к АСК по влиянию на сумму неблагоприятных исходов стало заметным уже примерно через 12 часов. При этом достоверное положительное воздействие на общую смертность отмечено уже через 1,5 суток. Такая находка неожиданна, поскольку известно, что без использования нагрузочных доз степень выраженности антиагрегантного действия клопидогреля нарастает достаточно медленно – на протяжении нескольких суток. В связи с этим не исключено, что даже слабовыраженное дополнительное угнетение агрегации тромбоцитов в ранние сроки ИМ у получающих АСК способно положительно воздействовать на частоту неблагоприятных исходов.

Выраженность положительного влияния вмешательства на сумму случаев смерти, рецидива ИМ и инсульта заметно не различалась у пациентов разных возрастных групп при проведении тромболитической терапии и ее отсутствии, применении метопролола и отказе от использования β-адреноблокаторов (во второй части исследования у тех же больных оценивалась целесообразность их применения с первых суток заболевания). Единственным фактором, связанным с эффективностью лечения, оказалось время после начала ИМ: достоверное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе клопидогреля отмечалось только при рандомизации в первые 6 часов от появления симптомов. Однако после учета других

особенностей данной подгруппы больных эта связь исчезла. Число пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса и депрессиями сегмента ST на ЭКГ оказалось слишком мало, чтобы с достаточной надежностью судить об эффективности вмешательства.

По частоте серьезных кровотечений (включая внутричерепные и смертельные) группы существенно не различались. Аналогичным оказался результат у больных, подвергнутых тромболитической терапии, а также у пожилых (≥ 70 лет). При краткосрочном применении клопидогреля только немного повысилась частота незначительных кровотечений (включая кровоточивость десен и синяки на коже): на каждую 1000 леченых их возникало на 4,7 больше.

Таким образом, хотя положительное влияние добавления клопидогреля к стандартному лечению ИМПСТ в крупном исследовании COMMIT/CCS-2 оказалось не столь выраженным, как в CLARITY-TIMI 28, данные о клинической эффективности такого подхода были распространены на более широкий контингент больных острым ИМ, леченных медикаментозно. Кроме того, впервые было получено доказательство положительного воздействия вмешательства на смертность.

Результаты исследований CLARITY-TIMI 28 и COMMIT/CCS-2 имеют практическое значение. Они свидетельствуют, что краткосрочное использование клопидогреля в добавление к АСК с ранних сроков ИМПСТ сравнительно безопасно, способно обеспечивать лучшую проходимость коронарной артерии после тромболитической терапии и достаточно быстро оказывать положительное влияние на клинически важные неблагоприятные исходы заболевания.

Эффект добавления клопидогреля к АСК в начале лечения ИМ в абсолютном выражении может показаться небольшим. Однако многие рассматривают это вмешательство как первое крупное достижение в медикаментозном лечении острой тромботической ок-

клюзии коронарной артерии после 1993 г., когда были опубликованы результаты крупнейшего исследования GUSTO-1, включившего 41 021 больного [19]. В то время было показано, что ускоренное введение алтеплазы в сочетании с внутривенной инфузией нефракционированного гепарина в первые 6 часов ИМПСТ в сравнении с использованием стрептокиназы позволяет предотвратить 10 смертельных исходов на каждую 1000 леченых больных ценой возникновения примерно двух геморрагических инсультов. Этим данным оказалось достаточно, чтобы алтеплаза и ее производные в развитых странах практически вытеснили стрептокиназу, несмотря на их более высокую стоимость. При добавлении клопидогреля к стандартному медикаментозному лечению ИМ имеется возможность за короткий срок дополнительно избежать 5 смертей и 3 рецидивов ИМ на каждую 1000 леченых больных. С учетом распространенности ИМПСТ ожидается, что широкое использование клопидогреля поможет ежегодно предотвращать эти неблагоприятные события у многих тысяч больных [4].

Не менее важно, что положительного эффекта можно добиться без увеличения частоты серьезных кровотечений. Не исключено, что подобный результат во многом связан с краткосрочностью применения препарата: так, в исследовании CURE заметного увеличения частоты крупных кровотечений в первую неделю лечения также не отмечено [13]. Однако, в отличие от острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST на ЭКГ при ИМПСТ, безопасность добавления клопидогреля к АСК продемонстрирована в условиях более "агрессивного" антитромботического лечения (тромболитическая терапия, во многих случаях сочетающаяся с применением гепарина). Вместе с тем необходимо помнить, что речь идет о больных без исходно повышенного риска геморрагических осложнений.

Вопрос о целесообразности использования нагрузочной дозы препарата

дискутируется. С одной стороны, не исключено, что это может способствовать повышению эффективности лечения, с другой — сохраняются опасения в отношении увеличения риска геморрагических осложнений, прежде всего у пожилых. При этом в настоящее время нет данных о безопасности начала лечения с нагрузочной дозы у больных старше 75 лет.

Данные отдаленного наблюдения за больными в исследованиях CLARITY-TIMI 28 и COMMIT/CCS-2 пока отсутствуют. Соответственно, чтобы выяснить, сохранится ли достигнутый успех на протяжении достаточно длительного времени, необходимо дальнейшее изучение. Предстоит также выяснить, надо ли продлять использование клопидогреля у больных ИМПСТ так, как это делается при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Кроме того, результаты исследований CLARITY-TIMI 28 и COMMIT/CCS-2 касаются только консервативного (медикаментозного) подхода к лечению ИМПСТ в начале заболевания.

Заключение

При обострениях КБС клопидогрель рассматривают как альтернативу АСК в случаях, когда ее применение невозможно из-за противопоказаний или непереносимости.

Кроме того, доказано, что раннее добавление клопидогреля к АСК повышает эффективность лечения подобных больных. Накопленные факты свидетельствуют в пользу применения клопидогреля при ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ при консервативном ведении больных в начале заболевания, а также долгосрочного (на 9–12 месяцев) назначения препарата при остром коронарном синдроме (включая ИМ) без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. При этом у больных без высокого риска кровотечений положительное воздействие вмешательства превосходит опасность геморрагических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients

at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.

2. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidog-

- grel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
 4. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
 5. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804–47.
 6. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *JACC* 2004;44:671–719. Полный текст доступен на http://www.acc.org/clinical/guidelines/percutaneous/update/index_rev.pdf.
 7. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2003;24:28–66.
 8. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). www.acc.org.
 9. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809–840.
 10. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: 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). 2002; www.acc.org.
 11. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, 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;106:1893–900.
 12. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:513S–548S.
 13. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003;107:966–72.
 14. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Benefit of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation in Various Risk Groups. *Circulation* 2002;106:1622–26.
 15. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Observations From the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. *Circulation* 2003;108:1682–87.
 16. Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // Кардиология. 2004. № 4. Прил. 1–2.
 17. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of Clopidogrel Pretreatment Before Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolytics The PCI-CLARITY Study. *JAMA* 2005;294:1224–32.
 18. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
 19. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–82.

Помогает защитить от угрозы повторных атеротромботических событий*

Большее

Защиты

Сегодня



* Инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел. (495) 721-14-00. Факс (495) 721-14-11.

RU.CLO.06.09.01

Группа
sanofi aventis
Создание — для жизни



Плавикс[®]

Клопидогрел 75 мг

Защити себя уже сегодня