



М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ / КАРДИОЛОГИЯ



3 [138]
2007

**КЛОПИДОГРЕЛЬ
(ПЛАВИКС) В ЛЕЧЕНИИ
ИНФАРКТА МИОКАРДА
С ПОДЪЕМАМИ
СЕКМЕНТА ST: ВЛИЯНИЕ
НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ
И ИСХОДЫ**

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

КЛОПИДОГРЕЛЬ (ПЛАВИКС) В ЛЕЧЕНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМАМИ СЕГМЕНТА ST: ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ИСХОДЫ

С.В. Шалаев, Л.А. Остроумова

Кардиологический диспансер Тюменской областной клинической больницы, Тюмень
Тюменская медицинская академия, Тюмень

Рассматриваются результаты применения клопидогреля в составе комбинированной антитромбоцитарной терапии (в сочетании с аспирином) у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ в исследованиях COMMIT/CCS-2, CLARITY-TIMI 28 (в т. ч. PCI-CLARITY Study). Показано, что назначение клопидогреля в обычном режиме или с нагрузочной дозой приводило к дополнительному (по отношению к "обычному лечению") снижению смертности больных. Также установлено, что раннее назначение клопидогреля больным ИМ с подъемами ST существенно снижало риск сердечно-сосудистых осложнений как до проведения интракоронарного вмешательства, так и в течение последующих 30 дней. Подчеркивается, что комбинированная антитромбоцитарная терапия, включающая клопидогрель, снижает вероятность реокклюзии в инфарктсвязанной коронарной артерии, улучшая ее проходимость.

После завершения исследования ISIS-2 в 1988 г. аспирин занимает важнейшие позиции в лечении больных инфарктом миокарда (ИМ). В этом исследовании впервые доказана независимая от других вмешательств способность аспирина уменьшать смертность при остром ИМ: снижение риска смерти вследствие сердечно-сосудистых причин составило 23 % в течение первого месяца наблюдения [1]. В соответствии с результатами исследований ISIS-2 и APRICOT [1, 2] применение аспирина ассоциируется с 46 %-ным снижением риска рецидивов ИМ и 22 %-ным снижением вероятности развития реокклюзии в инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА).

В лечении обострений ИБС аспирин по-прежнему является "фундаментом" любых антитромботических вмешательств. Предпринимавшиеся ранее попытки улучшения исходов консервативной терапии ИМ путем добавления к "обычному лечению", т. е. фибринолитикам, аспирину, гепарину, блокаторов рецепторов Hb/IIIa тромбоцитов не привели к ожидаемым результатам [3, 4]. В то же время у больных ИБС с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений применение одновременно двух антитромбоцитарных средств — аспирина в сочетании с клопидогреем, оказалось более эффективным по отношению к использованию одного аспирина. В течение нескольких лет, прошедших со времени завершения исследований CURE (2001),

PCI-CURE (2001), CREDO (2002), комбинированная антитромбоцитарная терапия стала "стандартом" лечения при интракоронарных вмешательствах у больных ИБС, острым коронарным синдроме (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ [5–7].

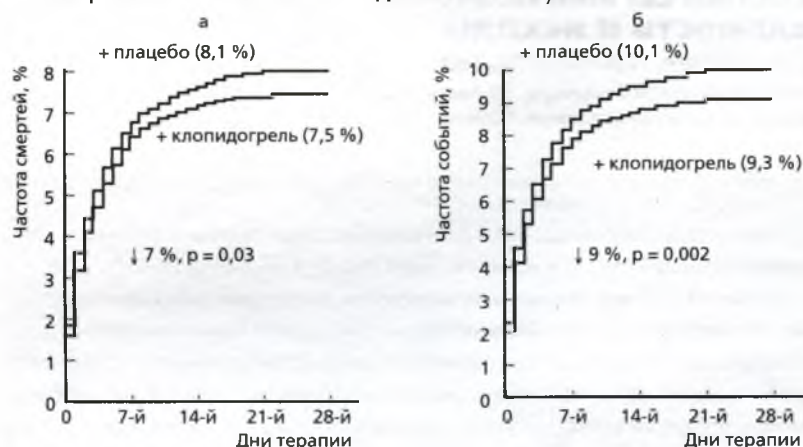
В последние годы завершены и опубликованы результаты сразу двух крупных исследований, проясняющих возможности комбинированной антитромбоцитарной терапии в лечении ИМ с подъемами сегмента ST, — COMMIT/CCS-2 и CLARITY-TIMI 28 [8, 9]. Масштабность, разнообразие больных и используемых стратегий лечения — все эти обстоятельства позволяют сегодня получать достаточно полные представления о позициях комбинированной антитромбоцитарной терапии в лечении ИМ (ОКС) со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Исследование COMMIT/CCS-2 (часто его называют "китайским", поскольку набор больных проводили в 1250 медицинских центрах Китая) безусловно следует отнести к крупнейшим за последние годы работам в области фармакотерапии ИМ [8]. Его участниками стали 45 852 больных с болевым приступом (в течение 24 часов, предшествовавших госпитализации), подозрительным в отношении ИМ. Практически 1/3 из них были в возрасте 70 лет и старше; 50 % больных получили тромболитические средства, главным образом урокиназу. Из числа включенных в исследование 22 891 пациент был рандомизирован в группу

больных, получавших только аспирин, 22 961 — аспирин и клопидогрель одновременно. Нагрузочную дозу клопидогреля не использовали, его назначали в обычной дозе — 75 мг. Клопидогрель применялся до дня выписки больных, но не более 4 недель (в среднем 16 дней). Инвазивная активность была низкой, лишь у 3 % больных выполнялись чрескожные коронарные вмешательства. Для сравнения двух стратегий антитромбоцитарной терапии использовали две первичные "конечные точки". Первая (комбинированная) включала наступление смерти вследствие любых причин, развитие нефатального рецидива ИМ или инсульта в период активного лечения, вторая — наступление смерти вследствие любых причин.

Важнейшим результатом COMMIT/CCS-2 является демонстрация преимуществ комбинированной антитромбоцитарной терапии в сравнении с использованием одного аспирина по влиянию на выживаемость больных ИМ. Как следует из данных, представленных на рис. 1, смертность в группе аспирина (+ плацебо на данном и последующих рисунках) составила 8,1 %, в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии (+ клопидогрель на данном и последующих рисунках) — 7,5 % ($p = 0,03$). При этом абсолютное снижение риска составило 0,6 %, относительное — 7 %. Совокупный риск сердечно-сосудистых событий (смертей, нефатальных рецидивов ИМ или инсультов) был также меньшим (на 9 %) в группе комбинирован-

Рис. 1. Первичные "конечные точки". Данные COMMIT/CCS-2



а) частота смертей от всех причин, б) кумулятивная частота смертей от всех причин либо нефатальных рецидивов ИМ, либо инсультов.

Рис. 2. Относительный риск первичной комбинированной "конечной точки" в течение наблюдения. Данные COMMIT/CCS-2

Дни наблюдения	+ клопидогрель	+ плацебо
0	463 (2,0 %)	523 (2,3 %)
1-й	486 (2,1 %)	527 (2,3 %)
2-3-й	449 (2,0 %)	451 (2,0 %)
4-7-й	432 (1,9 %)	463 (2,0 %)
8-28-й	295 (1,3 %)	347 (1,5 %)
Всего:	2125 (9,3 %)	2311 (10,1 %)

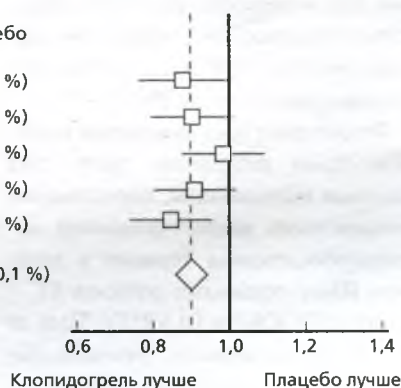
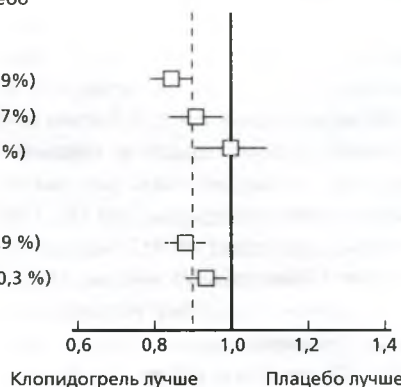


Рис. 3. Относительный риск первичной комбинированной "конечной точки" в зависимости от времени госпитализации и тромболитической терапии. Данные COMMIT/CCS-2

	+ клопидогрель	+ плацебо
Время госпитализации:		
0-6 часов	776 (9,3%)	904 (10,9%)
7-12 часов	672 (9,7%)	735 (10,7%)
13-24 часов	666 (8,8%)	666 (8,7%)
Тромболитическая терапия:		
Да	1005 (8,8 %)	1123 (9,9 %)
Нет	1120 (9,7 %)	1188 (10,3 %)



ной терапии, преимущественно за счет снижения частоты смертей и нефатальных рецидивов ИМ.

На рис. 2 и 3 показан относительный риск развития комбинированной "конечной точки" в подгруппах общей по-

пуляции больных, включенных в исследование. Снижение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений в пользу комбинированной анти-тромбоцитарной терапии происходило уже в первые сутки лечения (рис. 2). При этом польза от назначения одновременно двух антитромбоцитарных средств отмечалась среди больных ИМ, как получавших тромболитическую терапию, так и не получавших ее. В наибольшей степени протективное действие комбинированной терапии проявлялось среди больных, госпитализированных в первые 12 часов развития ИМ (рис. 3). Частота всех случаев кровотечений была невысокой среди больных обеих групп и составила 0,58 и 0,54 % в группах комбинированной терапии и одного аспирина соответственно.

Таким образом, добавление клопидогреля к "обычной терапии" в период госпитального лечения больных ИМ при отсутствии дополнительного риска геморрагических осложнений сопровождалось достоверным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений, повышением выживаемости пациентов.

Масштабы исследования COMMIT/CCS-2 позволили получить ответ на главный вопрос: имеются ли преимущества у комбинированной анти-тромбоцитарной терапии перед применением одного аспирина в отношении влияния на выживаемость больных ИМ? В то же время оно не ставило задачи "расшифровать механизмы", обеспечивавшие дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. С этих позиций крайне интересны результаты другого крупного исследования, CLARITY-TIMI 28, в котором изначально предполагалось, что у больных ИМ с подъемами сегмента ST комбинация двух анти-тромбоцитарных средств будет иметь преимущества с точки зрения достижения лучшего уровня коронарного кровотока после применения тромболитических средств и снижения риска развития реокклюзий ИСКА [9].

Всего в исследование включен 3 491 больной в возрасте до 75 лет с признаками острого ИМ в первые 12 часов заболевания. В отличие от COMMIT/

CCS-2 в CLARITY-TIMI 28 лечение клопидогрелем начинали с нагрузочной дозы (300 мг). Практически всем больным (в 99,7 % случаев) проводилась тромболитическая терапия (тектелплаза, ретеплаза, альтеплаза, стрептокиназа). В 80 % случаев больные получали ингибиторы тромбина (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин). Клопидогрель применяли до дня проведения коронарной ангиографии либо завершения госпитального периода лечения (но не более 8 дней). При необходимости выполнения стентирования коронарных артерий клопидогрель назначался открыто, первоначально 300 мг, затем 75 мг ежедневно. Первичным критерием оценки сравниваемых стратегий антитромбоцитарной терапии был комбинированный показатель, включавший сохранение окклюзии ИСКА (уровень кровотока TIMI 0-1), наступление смерти от любых причин или развитие нефатальных рецидивов ИМ до проведения коронарной ангиографии.

На рис. 4 представлена частота развития первичной “конечной точки”, а также отдельных ее составляющих в двух группах больных ИМ. Риск развития первичной “конечной точки” оказался на 36 % меньшим среди больных, получавших комбинацию двух антитромбоцитарных средств: абсолютный риск – 15 против 21,7 % ($p < 0,001$). Существенных различий в частоте смерти от всех причин не было. Риск нефатальных рецидивов ИМ был на 30 % меньшим при отсутствии статистически значимых различий между группами. Среди больных, получавших комбинацию аспирина и клопидогреля, частота сохраняющей окклюзии ИСКА оказалась на 41 % меньше по отношению к больным, получавшим только аспирин. Различие было высокодостоверным.

Преимущества комбинированной антитромбоцитарной терапии проявлялись среди лиц как старше, так и моложе 65 лет, мужского и женского пола, как при передней, так и иной локализации ИМ (рис. 5). Они не зависели от специфичности использовавшегося тромболитика и применения ингибиторов тромбина. Интересно отме-

Рис. 4. Частота оценивавшихся коронарных событий в двух группах больных ИМ. Данные CLARITY-TIMI 28

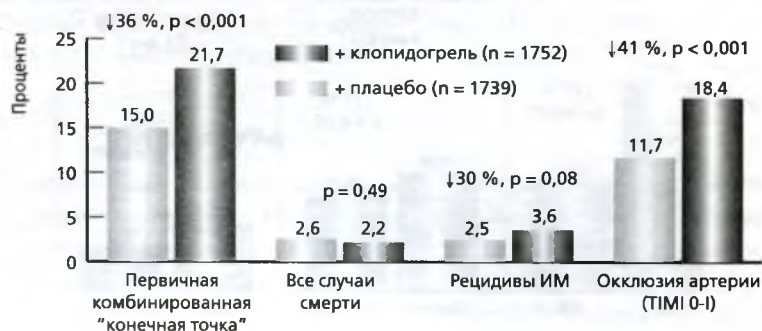


Рис. 5. CLARITY-TIMI 28: анализ подгрупп

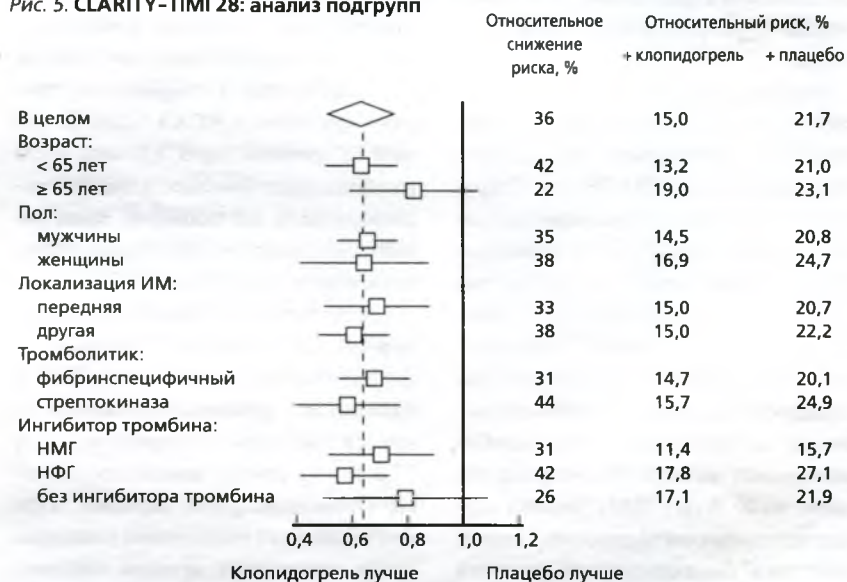
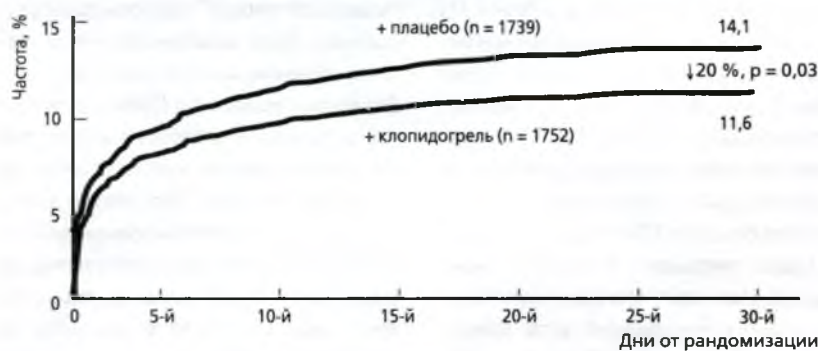


Рис. 6. Случаи сердечно-сосудистой смерти, нефатальных рецидивов ИМ или возвратной ишемии с потребностью в реваскуляризации в зависимости от антитромбоцитарных вмешательств. Данные CLARITY-TIMI 28



тить, что назначение клопидогреля больным ИМ, получавшим стрептокиназу, ассоциировалось с более выраженным снижением риска развития “конечной точки” по отношению к

случаям, когда использовались фибринспецифичные тромболитики. Складывалось впечатление, что применение клопидогреля способствовало устранению известных различий в эф-

Рис. 7. Частота окклюзированного состояния ИСКА при различных вмешательствах. Данные исследований TIMI 1, APRICOT, CLARITY-TIMI 28



фективности стрептокиназы по отношению к фибринспецифичным средствам.

Комбинация двух антитромбоцитарных средств ассоциировалась с существенным улучшением 30-дневного прогноза больных ИМ. На рис. 6 отражена частота случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатальных рецидивов ИМ, развития ишемии с потребностью в экстренной реваскуляризации (вторичная “конечная точка” исследования) на протяжении 30-дневного наблюдения. При этом отмечено снижение риска ее развития в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии на 20 % ($p = 0,03$). Частота случаев отдельных составляющих “конечной точки” была следующей: различий в уровне сердечно-сосудистой смертности не отмечалось, частота случаев нефатальных рецидивов ИМ была на 31 % ($p = 0,02$), а возвратной ишемии с потребностью в экстренной реваскуляризации на 24 % меньшей ($p = 0,11$) среди больных, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию. Важно подчеркнуть, что, как и в исследовании COMMIT/CCS-2, частота кровотечений (геморрагического инсульта, любых кровотечений) в двух группах больных ИМ не различалась.

Анализ динамики сегмента ST, проводившийся через 90 и 180 минут после назначения нагрузочной дозы клопидогреля, не выявил каких-либо различий в степени “разрешения” ST между двумя группами [9, 10], что косвенно свидетельствовало об отсутствии влияния нагрузочной дозы клопидогреля на непосредственную эффективность тромболитических вмешательств. Дан-

ные CLARITY-TIMI 28 показали, что протективные эффекты комбинированной антитромбоцитарной терапии ассоциировались с сохранением лучшего кровотока в ИСКА через 48–192 часа (в среднем через 3,5 дня) после рандомизации больных в данное исследование и, по-видимому, были обусловлены более эффективным предупреждением ретромбозов ИСКА.

Среди больных с проведенной коронарной ангиографией чрескожные вмешательства выполнялись у 56,6 % пациентов, рандомизированных в группу лечения аспирином, и у 57,2 % – в группу комбинированной антитромбоцитарной терапии. При необходимости выполнения стентирования коронарных артерий клопидогрель назначался открыто. Анализу исходно запланированной подгруппы больных, подвергнутых стентированию, посвящено подисследование PCI-CLARITY Study [11]. Первичной “конечной точкой” данного подисследования была комбинированная частота сердечно-сосудистой смерти, нефатальных рецидивов ИМ или инсультов в период с момента выполнения интракоронарного вмешательства до истечения 30 дней. При этом относительный риск развития указанных событий среди больных, получавших до проведения стентирования клопидогрель, оказался на 46 % меньшим по отношению к больным, получавшим один аспирин (относительный риск – 0,54; $p = 0,008$). В течение всего периода наблюдения (т. е. со дня рандомизации больных) абсолютная частота указанной “конечной точки” в группе комбинированной терапии составила

7,5 против 12 % в группе аспирина (относительный риск – 0,59; $p = 0,001$). Таким образом, раннее назначение клопидогреля больным ИМ с подъемами ST существенно снижало риск сердечно-сосудистых осложнений как до проведения интракоронарного вмешательства, так и в течение последующих 30 дней.

CLARITY-TIMI 28 и COMMIT/CCS-2 имели существенное различие в тактике начальной терапии клопидогрелем: применение нагрузочной дозы (300 мг) в первом случае и обычная доза (75 мг) во втором. В этой связи следует обратить внимание на в определенной степени “формальный” подход к применению клопидогреля при изначально консервативном лечении ИМ (ОКС) с подъемами ST: применение нагрузочной дозы у лиц моложе 75 лет (как в CLARITY-TIMI 28), начало лечения с обычной дозы 75 мг в более старших возрастных группах (как в COMMIT/CCS-2, не имевшем ограничений по возрасту).

В обоих исследованиях доза аспирина, назначавшегося одновременно с клопидогрелем 75 мг/день, не превышала 162 мг/день (75–162 мг/день).

Важным аспектом проблемы является возникающая у ряда больных ИМ необходимость проведения коронарного шунтирования. Известно, что хирургическое вмешательство при этом сопряжено с возрастанием риска кровотечений. В то же время, по-видимому, следует согласиться с мнением экспертов, полагающих, что при обострениях ИБС “в целом польза назначения клопидогреля при госпитализации превышает риски даже в случаях предстоящего в период госпитализации коронарного шунтирования” [12]. В ситуациях, когда становится очевидной необходимость хирургического вмешательства, следует отменить клопидогрель как можно раньше, минимум за 5 дней до предстоящего коронарного шунтирования.

Многие из предпринимавшихся за последние годы попыток улучшения исходов ИМ не оправдали изначально радужных надежд. С этой точки зрения результаты исследований с применением клопидогреля безусловно следует отнести к наиболее значительным до-

стижениям последних 10 лет в лечении ИМ. Две основные позиции определяют справедливость данного положения. Во-первых, применение комбинации двух антитромбоцитарных

средств ассоциировалось с дополнительным (по отношению к “обычному лечению”) снижением смертности больных ИМ. Во-вторых, со времен APRICOT (рис. 7), завершено в

1993 г., не достигалось столь существенного прогрессирования в улучшении проходимости ИСКА у больных ИМ, получающих тромболитическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349–60.
2. Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, et al. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study: results of the APRICOT study. *Circulation* 1993;87:1524–30.
3. Topol EJ, GUSTO-V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905–14.
4. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparine, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605–13.
5. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494–502.
6. Mehta S, Yusuf S, Peters R, 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.
7. Steinhubl SR, Berger PB, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–20.
8. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2005;352:1179–89.
10. Scirica BM, Sabatine MS, Morrow DA, et al. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. The ECG CLARITY-TIMI 28 Study. *JACC* 2006;48:37–42.
11. 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. *JAMA* 2005;294:1224–32.
12. 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.

Помогает защитить от угрозы повторных атеротромботических событий*

Большее

Защиты

Сегодня

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

Представительство фирмы "Санофи СА (Санофи АГ)" (Швейцария).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735
Факс: (495) 721-1411.

RU.CLO.07.04.02


Санофи
sanofi aventis
L'avenir - здоровье


Плавикс[®]

Клопидогрел 75 мг

Защити себя уже сегодня