

Е.В. Вышлов, Т.Н. Сергиенко, В.А. Марков

КЛОПИДОГРЕЛЬ КАК АЛЬТЕРНАТИВА АСПИРИНУ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ГУ НИИ кардиологии СО ТНЦ СО РАМН, Томск

Цель исследования: сравнить влияние аспирина и клопидогреля на агрегацию тромбоцитов у больных острым инфарктом миокарда. 46 больных были рандомизированы на 2 группы: 24 получали аспирин: 250 мг при поступлении, затем 125 мг в день, 22 получали клопидогрель по 75 мг в день. Агрегацию тромбоцитов исследовали в первый день заболевания (в среднем через 15 часов от поступления), на 2-е, 10-е и 20-е сутки заболевания. Обнаружено, что прием клопидогреля приводит к более быстрому снижению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, и это различие проявляется уже на 2-е сутки заболевания. Частота резистентности к аспирину составила 25%, к клопидогрелю — 9%. Различий в клиническом течении острого инфаркта миокарда при терапии аспирином и клопидогрелем не обнаружено.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аспирин, клопидогрель.

Основным антиагрегантом для терапии ИБС, в том числе и острого инфаркта миокарда (ИМ), был и остается аспирин. Другим наиболее реальным и доступным препаратом из этой группы препаратов на сегодняшний день является клопидогрель (Плавикс). В 2005 году завершились 2 международных исследования по применению клопидогреля при остром инфаркте миокарда: COMMIT и CLARITY-TIMI-28 [1]. В обоих этих трайлах было показано, что комбинированная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелем уменьшает частоту неблагоприятных исходов заболевания по сравнению с монотерапией аспирином. В международном исследовании CAPRIE [2] было показано, что применение клопидогреля у больных с хроническими проявлениями атеросклероза более эффективно, чем терапия аспирином в плане предупреждения острых сосудистых катастроф; при этом было отмечено снижение частоты развития побочных эффектов. В частности, на фоне приема клопидогреля достоверно меньше было язв желудка и желудочно-кишечных кровотечений. Одной из подгрупп лечения были больные после ИМ. Сравнения клопидогреля с аспирином без их комбинации при остром инфаркте миокарда не проводилось, хотя известно, что у ряда больных аспирин противопоказан из-за заболеваний же-

лудка, и в этом случае клопидогрель может быть препаратом выбора, т.к. он в меньшей степени повреждает слизистую желудка. Поэтому логичной представляется задача провести апробацию клопидогреля у больных острым ИМ в сравнении с традиционным лечением аспирином.

Цель исследования: сравнить влияние аспирина и клопидогреля на АДФ-, адреналин-индуцированную и спонтанную агрегацию тромбоцитов (Тц), коагулограмму у больных острым крупноочаговым ИМ и оценить клиническое течение заболевания на фоне терапии этими антиагрегантами.

Материал и методы

Обследовано 46 больных ИМ, поступивших в первые 12 часов от начала заболевания. Больные были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (n = 24) получала аспирин (250 мг при поступлении, затем 125 мг в день), 2-я группа (n = 22) получала клопидогрель 75 мг в день до 20-х суток заболевания, затем больные переводились на традиционный прием аспирина по 125 мг в сутки. По всем основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы (Табл. 1). Все больные получали гепарин: первые 2-е суток в виде в/в инфузий под контролем АЧТВ, затем п/к инъекции с постепенным уменьшением дозы и его пол-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп

Показатель	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 22)
Возраст	63,5±3,4	60,5±2,8
Мужчины	12 (50%)	16 (72%)
Передний ИМ	11 (46%)	12 (55%)
ИМ в анамнезе	4 (17%)	3 (14%)
ГБ	18 (75%)	13 (59%)
Сах. диабет	7 (29%)	4 (18%)
Курение	14 (58%)	16 (73%)
Ожирение	8 (33%)	8 (36%)
Время поступления от начала ИМ (час)	3,6±0,7	4,1±0,9
Тромболизис	16 (67%)	15 (68%)

ной отменой на 7-10 сутки заболевания. 10 (71,4%) и 9 (64,2%) больных 1-й и 2-й группы соответственно при поступлении получили тромболитическую терапию стрептокиназой.

Исследование агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре «Биола-230LA» в 1-е сутки заболевания (в среднем через 15 часов после поступления), на 2-е, 10-е и 20-е сутки. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 2,5 мкг/мл и адреналин в конечной концентрации 5 мкг/мл. При индуцированной агрегации оценивали максимальные значения светопропускания плазмы по Born (%). Степень дезагрегации тромбоцитов оценивали при индукции агрегации АДФ как процент снижения светопропускания плазмы в конце 6-й минуты перемешивания к максимуму светопропускания (%). В качестве интегрального показателя функциональной активности тромбоцитов использовали их спонтанную агрегацию, которую определяли как размер образующихся агрегатов на 6-й минуте перемешивания без добавления индукторов (у. е.). Статистическую обработку данных проводили

с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы, в первые сутки заболевания различий в агрегации Тц не обнаружено. Т.е. за 15 часов различие в антиагрегационном действии аспирина и клопидогреля проявиться не успевает. На 2-е сутки заболевания АДФ-индуцированная агрегация Тц в группе с клопидогрелем стала статистически значимо ниже, чем в группе аспирина. На 10 сутки это различие теряет достоверность и вновь приобретает его на 20-е сутки заболевания. Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов между группами достоверно не различалась.

Степень дезагрегации тромбоцитов была выше в группе клопидогреля на протяжении всего периода наблюдения, а на 2-е и 20-е сутки это различие достигало статистической значимости. Спонтанная агрегация тромбоцитов между группами не различалась.

Таким образом, у больных ИМ преимущество клопидогреля в блокаде АДФ-рецепторов Тц проявляется уже на 2-е сутки, т.е. не менее быстро, чем преимущество аспирина в блокаде циклооксигеназы. Динамика дезагрегации тромбоцитов также подтверждает более высокую активность клопидогреля в блокаде АДФ-рецепторов тромбоцитов. Учитывая, что адреналин-индуцированная агрегация в меньшей степени зависит от АДФ-рецепторов тромбоцитов, можно было ожидать, что в группе аспирина эта агрегация будет ниже, чем в группе плавикса, но ни по одному показателю преимущества аспирина не обнаружено.

Известно, что часть пациентов «аспиринорезистентны», то есть антиагрегантный эффект аспирина у них или снижен или отсутствует. Распространенность резистентности к аспирину в значительной степени зависит от используемых методик и изучаемой популяции, и состав-

Таблица 2

Динамика показателей агрегации тромбоцитов

	1-е сутки	2-е сутки	10-е сутки	20-е сутки
АДФ 1 гр.	28,8±5,3	47,0±7,4	28,1±3,0	29,1±7,7
2 гр.	24,4±5,9	16,7±4,1*	25,9±9,7	6,8±2,8*
Адреналин 1 гр.	22,4±3,9	44,4±10,1	26,9±3,0	17,4±2,5
2 гр.	26,8±6,1	42,4±11,4	25,9±9,7	36,3±12,7
Дезагрегация 1 гр.	23,9±7,8	1,9±1,9	26,1±6,5	23,0±9,5
2 гр.	34,5±7,5	33,0±13,1*	45,9±11,7	78,3±13,9*
Спонтанная 1 гр.	1,2±0,1	1,3±0,1	1,5±0,2	1,2±0,1
2 гр.	1,5±0,2	1,5±0,2	1,2±0,2	1,2±0,1

Примечание: * — $p < 0,05$.

ляет от 5 до 40% [3, 4, 5]. В нашем исследовании таких пациентов в группе аспирина было 6 человек, что составляет 25%. По поводу резистентности к клопидогрелю данные литературы немногочисленны и противоречивы: некоторые авторы обнаруживают такой феномен в 11-25% случаев [6, 7, 8], другие — нет [4]. В нашей группе клопидогреля было 2 пациента, у которых антиагрегационная эффективность клопидогреля была недостаточна, т.е. по этому наблюдению резистентность к клопидогрелю составляет 9%.

Статистически значимого различия в показателях коагулограммы между группами не обнаружено. Известно, что к концу первой недели ИМ развивается так называемый «пик гиперкоагуляции», который обусловлен развитием воспалительных изменений в области некроза миокарда. Соответствующая динамика показателей коагуляционного гемостаза обнаружена и у обследованных больных (Табл. 3). На 10-е сутки заболевания концентрация общего фибриногена превысила максимальную границу нормы. Уровень ортофенатролинового теста на 10-е сутки также свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции. Возможно, что именно эта преходящая гиперкоагуляция является причиной временного выравнивая эффективности аспирина и клопидогреля.

Постинфарктная стенокардия наблюдалась у 11-и больных 1-й группы (46%) и у 8-и — 2-й группы (36%). Развитие рецидивов ИМ в течение госпитального периода произошло у 3-х пациентов 1-й группы (12,5%) и у 1-й больной 2-й группы (4,5%), причем у этой больной рецидив ИМ развился на 26-е сутки заболевания, через 6 дней после отмены клопидогреля и назначения аспирина. Т.е. на фоне приема клопидогреля рецидивов инфаркта миокарда не развивалось. Серьезных геморрагических осложнений не было. Отмечались только единич-

ные эритроциты в моче: 7 (50%) и 4 (28,6%) случаев и подкожные гематомы в местах инъекций гепарина: 8 (57,1%) и 6 (42,9%) в 1-й и 2-й группах соответственно. Летальных исходов не было. Ни по одному из выше перечисленных показателей клинического течения заболевания различия между группами не достигли статистической значимости.

Выводы

1. На фоне приема клопидогреля 75 мг в сутки происходит более быстрое снижение АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов по сравнению с приемом аспирина и это различие проявляется уже на 2-е сутки заболевания.

2. Преимущества аспирина в снижении агрегационной способности тромбоцитов ни по одному показателю не обнаружено.

3. Частота резистентности к аспирину составила 25%, к клопидогрелю — 9%.

4. Статистически значимых различий в клиническом течении острого инфаркта миокарда при терапии аспирином и клопидогрелем не обнаружено.

5. Терапия клопидогрелем может быть альтернативой аспирину у больных острым инфарктом миокарда с противопоказаниями к назначению аспирина.

CLOPIDOGREL VERSUS ASPIRIN IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

E.V. Vyshlov, T.N. Sergienko, V.A. Markov

The aim of this study was comparison of antiplatelets activity acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel in patients with acute myocardial infarction (AMI). From 46 patients 24 patients received ASA (250 mg loading dose at admission followed with 125 mg daily) (1-st group), others 22 patients received clopidogrel 75 mg daily (2-nd group). Platelets aggregation was studied in the 1-st day (mean 15 hours after admission), on the 2-nd, 10-th and 20-th day. We found that administration of clopidogrel led to more rapid inhibition of platelet function than administration of ASA. The patients of 2-nd group had statistically lower ADP-induced aggregation on day 2 and 20. The frequency of aspirin resistance was 25%; the frequency of clopidogrel resistance was 9%.

Литература

1. Sabatine M. For the CLARITY-TIMI-28 Investigators / M. Sabatine // NEJM. — 2005. — 352. — P.1179-1189.

Таблица 3

Динамика показателей коагулограммы

Показатель	1-е сутки	10-е сутки	20-е сутки
МНО 1 гр.	1,3±0,1	1,2±0,1	1,4±0,1
2 гр.	1,3±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1
Фибриноген 1 гр.	2,9±0,5	4,0±0,2	3,9±0,4
2 гр.	1,8±0,3	4,5±0,3	3,7±0,3
ОФТ 1 гр.	5,8±1,9	9,5±0,9	5,3±1,7
2 гр.	6,7±2,4	10,0±1,4	7,9±1,2

Примечания: МНО — международное нормализованное отношение; ОФТ — орто-фенатролиновый тест.

2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic event (CAPRIE) // *Lancet*. – 1996. – 348. – P. 1329-1339.
3. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств / З.С. Баркаган, А.П. Момот, Е.Ф. Котовщикова, А.Н. Шилова // Сборник тезисов докладов “Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, профилактики, диагностики, классификации, терапии”. Томск, 2001. – С. 192-4.
4. О новых подходах к мониторингу антитромботических средств / А.П. Момот, З.С. Баркаган, Е.Ф. Котовщикова, А.Н. Шилова // Омский научный вестник. Омск, 2005. – С.51-53.
5. Gum P.A. Profile prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease / P.A. Gum // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 230-235.
6. Clopidogrel Resistance Is Associated With Increased Risk of Recurrent Atherothrombotic Events in Patients With Acute Myocardial Infarction / S. Matetzky, B. Shenkman, V. Guetta, et al. // *Circulation*. – 2004. – 109. – P.3171-3175.
7. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity / P.A. Gurbel, K.P. Bliden, B.L. Hiatt, et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2908-2913.
8. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement / I. Muller, F. Besta, C. Schulz, et al. // *Thromb Haemost.* – 2003. – Vol. 89. – P. 783-787.