МЕСТО КЛОПИДОГРЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST К 2013 ГОДУ

Аверков О. В.

В аналитической статье представлено современное состояние двойной антитромбоцитарной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Обсуждается возможность замены одного из элементов этой терапии – клопидогрела – на новые и более мощные антиагреганты – тикагрелор и празугрел. Представлена доказательная база каждого из препаратов. Анализу подвергнуты результаты исследований, посвященных сравнению клопидогрела с тикагрелором и празугрелем. Подчеркивается, что всерьез на место клопидогрела может претендовать только тикагрелор и только в рамках стратегии, основанной на первичном чрескожном коронарном вмешательстве. В рамках остальных стратегий, включающих тромболитическую терапию, фармакоинвазивный подход и вынужденное воздержание от реперфузии, клопидогрел остается безальтернативным элементом двойной антитромбоцитарной терапии больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 104-112

Ключевые слова: инфаркт миокарда, двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, тикагерлор, празугрел.

Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова и РУДН, Москва, Россия.

Аверков О. В. – доцент, заведующий кардиологическим отделением больницы № 15 имени О. М. Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное внутрикоронарное вмешательство, CLARITY – Clpidogrel as Adjunctive Reperfuslon TherapY – Клопидогрел как дополнение к реперфузионной терапии, COMMIT CCS2 ClOpidogrel&Metoprolol in Myocardial Infarction Trial – Клопидогрел и метопролол при ИМ, CURRENT-OASIS 7 Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS – Использование оптимальной нагрузочной дозы клопидогрела для уменьшения повторных событий/Оптимальная антитромбоцитарная стратегия для вмешательств, PLATO – PLATelet inhibition and patient Outcomes – Подавление тромбоцитов и исходы у больных, TRITON-TIMI 38 TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibitioN with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction – Исследование по оценке улучшения исходов лечения путем оптимизации подавления тромбоцитов с помощью празугрела – тромболизис при инфаркте миокарда.

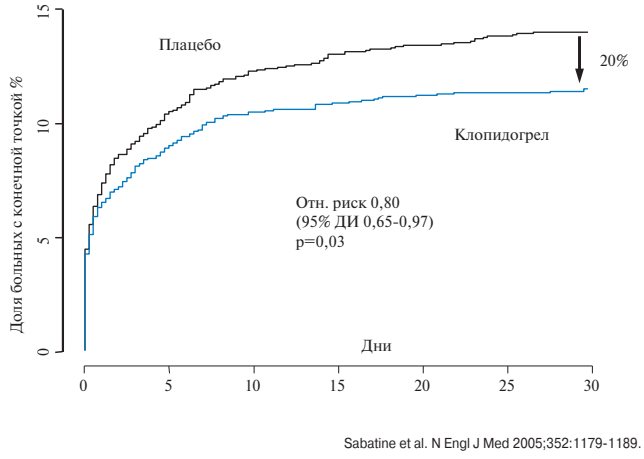
Рукопись получена 09.01.2013
Принята к публикации 24.01.2013

Инфаркт миокарда (ИМ), потенциально смертельное осложнение коронарного атеросклероза, в абсолютном большинстве случаев обусловлено тромбозом крупной ветви коронарной артерии. Механическое или фармакологическое разрушение тромба и предотвращение прогрессирования тромбоза лежат в основе лечения ИМ. Обязательным элементом мер, направленных на предотвращение прогрессирования тромбоза, является так называемая двойная антиромбоцитарная терапия (ДАТ), включавшая, до недавнего времени, сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.

Появившиеся в последние годы, данные о преимуществах (над клопидогрелом) новых блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, тикагрелора и празугрела, создали впечатление, что для последнего не осталось места в ДАТ у больных с острыми коронарными синдромами. Возможен ли полный отказ от использования клопидогрела в составе ДАТ (с заменой его на тикагрелор или празугрел) при лечении больных с ИМ? Ответ на это вопрос в нижеизложенных фактах.

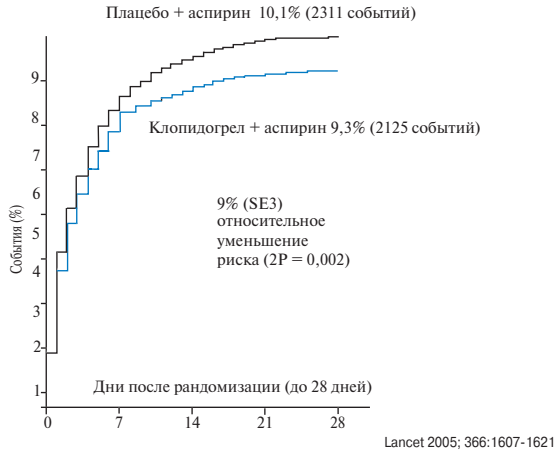
Возможные варианты реперфузионной терапии у больных ИМ

Современные рекомендации по реперфузионной терапии при ИМ с подъемом сегмента ST отдают предпочтение так называемым первичным чрескожным внутрикоронарным вмешательствам (ЧКВ), но при условии соблюдения целого ряда временных и организационных требований, обеспечивающих преимущество этих вмешательств перед медикаментозной реперфузией (в виде тромболитической терапии). В некоторых странах с хорошо отлаженной помощью больным ИМ и с возможностями для соблюдения этих требований у большинства больных, частота применения первичных ЧКВ в последние годы приблизилась к 100% (у больных, своевременно обратившихся за помощью). Тем не менее, отчетливо осознавая невозможность поголовного применения первичных ЧКВ при ИМ, эксперты, создававшие самые свежие европейский и американский рекомендательные документы [1, 2], допускают, что в значительной части случаев ИМ с подъемом сегмента ST, начальной реперфузионной стратегией в ближайшие годы будет оставаться тромболитическая терапия. Основным «нововведением» в рекомендательных документах последнихлетявляетсятакназываемый«фармакоинвазивный» подход, т. е. обязательность выполнения ЧКВ после тромболитической терапии: максимально быстро при ее неэффективности и в пределах 24 часов после успешной тромболитической реперфузии. При идеальном сценарии ведения больных ИМ с подъемом сегмента ST большая часть из них должна быть подвергнута первичным ЧКВ, а остальные – лечению с использованием фармакоинвазивного подхода. В реальной клинической практике, особенно в России, существенная доля больных получает только тромболитическую терапию (без последующих ЧКВ), а некоторые больные остаются без любого реперфузионного вмешательства.



Sabatine et al. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.

Рис. 1. Сердечная смерть, рецидив инфаркта миокарда, рефрактерная ишемия, повлекшая неотложную реваскуляризацию, к 30 дню наблюдения в исследовании CLARITY. ДИ – доверительный интервал.



Lancet 2005; 366:1607-1621.

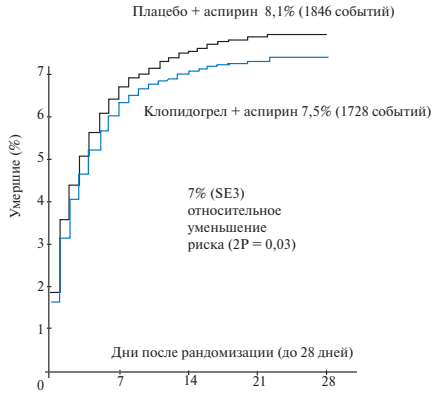
Рис. 2. Кривые накопления неблагоприятных событий (смерть, рецидив инфаркта или инсульт) в группах клопидогрела и плацебо в исследовании COMMIT-CCS2.

Таким образом, на практике возможны несколько стратегий начального лечения ИМ с подъемом сегмента ST: первичное ЧКВ, тромболитическая терапия, сочетающий их фармакоинвазивный подход с начальным лечением в виде тромболитической терапии и, наконец, вынужденный отказ от любой реперфузионной терапии. Каковы варианты ДАТ в каждой из представленных выше стратегий? Анализ замысла и результатов последних исследований, посвященных сравнению клопидогрела с новыми блокаторами $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме, позволяет всерьез обсуждать замену клопидогрела на тикагрелор лишь в рамках стратегии, предусматривающей первичные ЧКВ. А место празугрела в современном лечении острых коронарных синдромов, из-за своеобразия дизайна исследования TRITON–TIMI 38, представляется неопределенным, несмотря на приоритетное положение этого блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов в некоторых новых рекомендательных документах [1].

Правила медицины, основанной на доказанном, требуют, что бы полученные в крупных клинических исследованиях данные применялись к больным, соответствующим критериям включения и исключения этих исследований. Как прицельная оценка замысла и результатов недавних крупных клинических исследований с блокаторами $P2Y_{12}$ при остром коронарном синдроме может повлиять на использование клопидогрела, тикагрелора и празугрела у больных с инфарктом миокарда, нуждающихся в экстренной реперфузионной терапии?

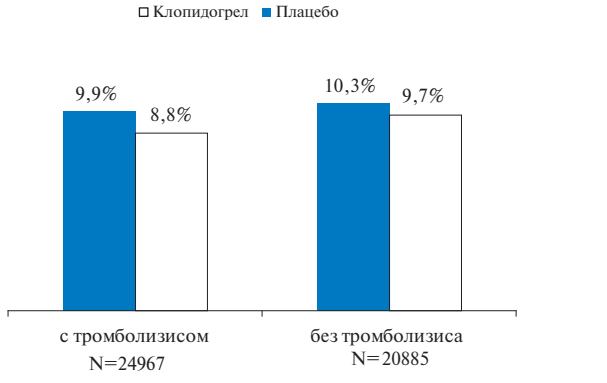
Основания для применения клопидогрела у больных ИМ, получающих тромболитическую терапию

В исследовании CLARITY (CLpidogrelasAdjunctive ReperfusIonTherapY – Клопидогрел как дополнение к реперфузионной терапии) у больных острым ИМ была продемонстрирована эффективность добавления клопидогрела к фибринолитической терапии и ацетилсалициловой кислоте. В это исследование включались больные от 18 до 75 лет в пределах 12 часов от появления симптомов острого коронарного синдрома с подъемами сегмента ST на ЭКГ (≥0,1 мВ в 2-х сопряженных стандартных или усиленных отведениях и/или ≥0,2 мВ в 2-х грудных отведениях) или новой полной блокадой левой ножки пучка Гиса. Всем больным была назначена ацетилсалициловая кислота, планировалось применение тромболитика и при наличии показаний – антикоагулянта. Не включались больные, получавшие перед включением в исследование клопидогрел или блокаторы гликопротеиновыхIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, с противопоказаниями к тромболитику, ацетилсалициловой кислоте или антикоагулянту. 3491 больных были случайным образом разделены на две группы: 1752 к лечению клопидогрелом (первый прием 300 мг, далее 75 мг 1 раз в день), а 1739 к приему плацебо по той же схеме. Все больные получали тромболитические средства (конкретный препарат назначался на усмотрение лечащего врача), и ацетилсалициловую кислоту (первая доза 150–325 мг, далее 75–162 мг в день). В случае применения фибринспецифичного тромболитика требовалось применение нефракционированного гепарина. Низкомолекулярный гепарин вместо нефракционированного, как и любой антитромбин в сочетании со стрептокиназой, использовались по усмотрению лечащего врача. Ключевым и обязательным элементом исследования была коронароангиография, которая выполнялась не ранее 48 часов и не позднее 192-го часа от начала исследуемого лечения. Ангиографическое исследование ранее 48 часов допускалось, но только по клиническим показаниям. В случае выполнения коронарного стентирования по итогам коронарографии было рекомендовано продолжить открытый прием клопидогрела. Наблюдение продолжалось 30 суток с момента рандо-



Lancet 2005; 366:1607-1621.

Рис. 3. Кривые накопления смертельных исходов в группах клопидогрела и плацебо в исследовании COMMIT-CCS2.



Lancet 2005; 366:1607-1621.

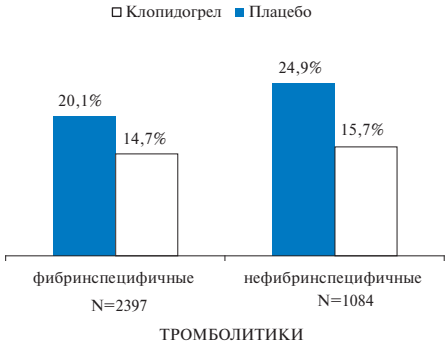
Рис. 4. Влияние клопидогрела на частоту неблагоприятных исходов (смерть, рецидив инфаркта и инсульт) у больных, получавших и не получавших тромболитик, в исследовании COMMIT CCS2.

мизации. Больные, которым по какой-либо причине ангиография не выполнялась, принимали исследуемый препарат 8 дней или до выписки из стационара, если она происходила раньше (т.е. менее 8 суток). Первичная конечная точка включала случаи окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (кровоток по шкале TIMI равный 0 или 1), смерти от всех причин или рецидивы ИМ до выполнения запланированной коронарографии. У больных, не подвергнутых коронарографии, конечной точкой наблюдения считали случаи смерти или рецидива ИМ до 8-го дня или выписки из стационара, если последняя происходила раньше. Для оценки безопасности учитывали случаи крупных кровотечений. Отдельно анализировали частоту внутричерепных кровоизлияний и мелких кровотечений.

Медиана времени от появления симптомов до тромболизиса в исследовании CLARITY составила 2,7 часа. Тромболитик введен 99,7% больных (в 68,8% – фибринспецифичный, почти у половины – тенектеплаза, стрептокиназу получили более 30% больных). Коронароангиография выполнена у 94% больных. Первичная конечная точка исследования (отсутствие кровотока по артерии кровоснабжающей зону ИМ по данным коронарографии, рецидив ИМ или смерть) зарегистрирована в 21,7% случаев в группе плацебо и в 15% случаев в группе клопидогрела. Абсолютное снижение риска составило 6,7%, относительное – (36%, $p<0,001$). Из отдельных компонентов первичной конечной точки наибольшая разница зарегистрирована для частоты случаев окклюзий артерии (18,4% – в группе плацебо, 11,7% – в группе клопидогрела, $p<0,001$). Кроме этого, в группе клопидогрела достоверно чаще встречался полноценный кровоток по артерии кровоснабжающей зону инфаркта (III степень по шкале TIMI, $p<0,001$) и реже – ангиографические признаки коронарного тромбоза. Получавшие клопидогрел значительно реже подвергались экстренной коронарографии в первые 2-е суток (15,4% против 18,6%, $p=0,01$) и неотложной реваскуляризации в период первичной госпитализации (19,5% против 23,3%, $p=0,005$). К 30-му дню наблюдения у больных, рандомизированных к приему клопидогрела, суммарная частота таких неблагоприятных событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, рецидив ИМ или повторные эпизоды ишемии, требовавшие неотложной реваскуляризации, составила 11,6%. Она была ниже, чем в группе плацебо (14,1%, $p=0,03$). Обсуждая безопасность клопидогрела в составе ДАТ в дополнение к тромболитической терапии, следует подчеркнуть, что в группах сравнения исследования CLARITY не отмечено достоверных различий в частоте крупных и мелких кровотечений, внутричерепных кровоизлияний.

Таким образом, краткосрочное использование клопидогрела у больных с ИМ, получивших тромболитическую терапию, оказалось способным улучшить проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ через 48–192 часа от начала лечения. Подобный эффект достигался без увеличения риска кровотечений. Уже в первые 48 часов плацебо-контролируемого исследования больные, получавшие клопидогрел, значительно реже подвергались неотложным инвазивным процедурам. К 30-му дню наблюдения суммарная частота клинических неблагоприятных событий (смерть, рецидив ИМ или рефрактерная ишемия, повлекшая неотложную реваскуляризацию) при присоединении клопидогрела оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо (рис. 1).

Вполне очевидно, что ангиографический эффект клопидогрела, отмеченный у больных с острым инфарктом миокарда в исследовании CLARITY, нуждался в более убедительных доказательствах клинической эффективности препарата. Эти доказательства были получены в проводимом одновременно



Sabatine et al. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.

Рис. 5. Влияние клопидогрела на частоту неблагоприятных исходов (кровоток 0–1 по TIMI или смерть или рецидив инфаркта) у больных, получавших фибринспецифичные (в основном тенектеплаза) и нефибринспецифичные (стрептокиназа) тромболитики в исследовании CLARITY.

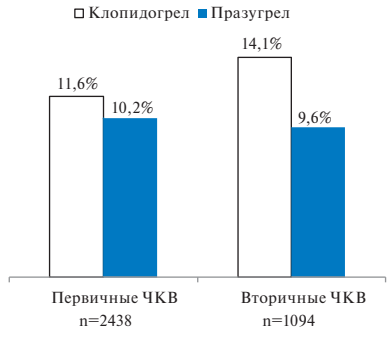


Рис. 6. Частота главной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) при первичных и «вторичных» ЧКВ у больных с подъемом сегмента ST в исследовании TRITON-TIMI38, посвященном сравнению клопидогрела и празугрела у больных с острым коронарным синдромом.

с исследованием CLARITY, крупномасштабном испытании клопидогрела COMMIT CCS2 (ClOpidogrel&Metoprolol in Myocardial Infarction Trial – Клопидогрел и метопролол при ИМ), выполненном в Китае по протоколу, разработанному известной Оксфордской группой по клиническим испытаниям. В COMMIT-CCS-2 включено 45852 больных. Отсутствие верхнего возрастного предела при включении больных привело к тому, что более четверти пациентов (26%) были старше 70 лет. Критерии для включения в исследование были предельно широкими: поводом для рандомизации было подозрение на острый ИМ (изменения сегмента ST или предположительно новая блокада БЛНПГ) в пределах 24 часов от начала симптомов. Не включались больные с планируемым экстренным внутрикоронарным вмешательством (т.е. с первичным ЧКВ) и с высоким риском кровотечений. Больные случайным образом делились на две группы: получавших клопидогрел 75 мг в день (без нагрузочной дозы) и получавших плацебо. Планировалось непродолжительное применение препарата (до 4 недель или до выписки, если она наступала ранее 4 недель), которое в медиане составило 15 дней (у выживших). Учитывали смертельные исходы, рецидивы ИМ, инсульты и геморрагические осложнения. Более половины больных из включенных в COMMIT CCS2 больных (54,5%) получили тромболитик (в основном урокиназу). В исследовании в целом было отмечено достоверное снижение частоты суммы событий составивших главную конечную точку (смерть, рецидив ИМ и инсульт) – рисунок 2. В группе получавших клопидогрел за период наблюдения до 28 дней такие события зарегистрированы у 2121 больного, в группе получавших плацебо у 2310 больных (снижение относительного риска на 9%). Кроме того, было отмечено достоверное снижение смертности (на 7%) – рисунок 3. Таким образом, клопидогрел, назначенный 1000 больных с подозрением на инфаркт миокарда в дополнение к аспирину предотвращал 3 рецидива инфаркта (p=0,01), 1 инсульт (p=0,3) и 5 смертельных исходов (p=0,03).

При анализе подгрупп действие клопидогрела на первичную (объединенную) конечную точку оказалось статистически значимым у больных, получивших тромболитик, и сходным по направлению, но уже недостоверным у больных без тромболитического лечения (рис. 4). Положительное статистически значимое влияние клопидогрела на смертность и комбинированную первичную конечную точку в исследовании COMMIT CCS2 (рис. 2 и 3) не сопровождалось существенным увеличением риска крупных кровотечений или геморрагического инсульта.

Примечательно, что у больных ИМ, получавших популярную до недавнего времени в России стрептокиназу, в исследовании CLARITY получены наиболее впечатляющие результаты оценки эффективности клопидогрела. В специальном субисследовании программы CLARITY сравнивалась проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ, у больных, получавших клопидогрел в дополнение к стрептокиназе и к фибринспецифичным тромболитикам (альтеплазе, ретеплазе, а в основном – тенектеплазе). 66% больных (2397 из 3481) в исследовании CLARITY получили фибринспецифичные тромболитики и их использование сопровождалось более высокой частотой исчезновения подъемов сегмента ST на ранних ЭКГ (независимо от использования клопидогрела). Комбинация клопидогрела со стрептокиназой продемонстрировала лучшую проходимость артерии, кровоснабжающей зону ИМ, чем этот показатель при использовании фибринспецифичных тромболитиков в сочетании с плацебо клопидогрела (рис. 5).

Таким образом, в двух независимых друг от друга исследованиях, включавших почти 50000 тысяч больных ИМ, было показана способность клопидогрела снижать риск осложнений ИМ, включая риск смерти. Дополнительные расчеты позволили впервые оце-

нить эффект ДАТ у больных ИМ. На каждую 1000 больных ДАТ, включающая клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту, при сравнении с использованием только ацетилсалициловой кислоты, позволяет предотвратить 5 смертельных исходов. При кратковременном применении клопидогрела (около 2-х недель) эти эффекты достигаются без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений.

Есть ли основания для использования новых блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов у больных ИМ, получающих тромболитическую терапию?

Приоритетное положение реперфузии миокарда с помощью первичных ЧКВ привело к тому, что замыслом исследования PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), сравнивавшем тикагрелор и клопидогрел у больных с острым коронарным синдромо, предусматривалось включение больных ИМ с подъемом сегмента ST, подвергаемых реперфузии исключительно с помощью первичного ЧКВ. Более того, одним из критериев исключения PLATO было использование тромболитической терапии в ближайшие к рандомизации 24 часа. Это значит, что никаких данных, описывающих эффективность и безопасность тикагрелора у больных ИМ, получивших реперфузию в виде тромболизиса нет, и что не менее важно, и не ожидается в обозримом будущем. Это не помешало в рамках начальных маркетинговых мероприятий позиционировать тикагрелор как более эффективную замену клопидогрела в рамках любой (инвазивной или консервативной) стратегии ведения больных с острым коронарным синдромом. На деле к 2013 году нет никаких оснований для использования тикагрелора у больных ИМ с подъемом ST в рамках фармакологической реперфузии, фармакоинвазивного подхода и у не получающих реперфузионной терапии.

С положением празугрела в соотношении с фармакологической реперфузией и при фармакоинвазивном подходе при ИМ, ясности еще меньше. Результаты сравнения празугрела и клопидогрела у больных ИМ с подъемом сегмента ST в рамках исследования TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibitioN with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction – Исследование по оценке улучшения исходов лечения лечения через оптимизацию подавления тромбоцитов празугрелом – тромболизис при инфаркте миокарда) чаще всего преподносятся как убедительная победа празугрела с явным преимуществом. На деле подгруппа из 3534 больных с ИМ с подъемом ST в этом исследовании слишком мала и достаточно разнородна (по стратегиям) для того, чтобы анализировать преимущество одного препарата перед другим на уровне клинических событий. Следует напомнить, что в обсужденном выше исследовании CLARITY, включавшем 3481 больного, в качестве основного элемента главной конечной точки рассматривались результаты ангиографии, а не клинические события [3].

В исследовании TRITON-TIMI 38, посвященном сравнению празугрела и клопидогрела при остром коронарном синдроме [5], только 2438 из 3534 больных ИМ с подъемом STбыли подвергнуты первичным ЧКВ. У 1094 больных ЧКВ было «вторичным». Главным разделителем для «первичности» и «вторичности» ЧКВ была временная граница в 12 часов: ЧКВ, выполненное в пределах этого времени (от начала симптомов), считалась первичным, а ЧКВ, осуществленное в пределах 12 часов – 14 дней (от начала симптомов) – вторичным. Примечательно, что львиная доля «преимущества» празугрела в подгруппе больных с ИМ с подъемом сегмента ST в этом исследовании была получена при «вторичных» ЧКВ. Частота главной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) в этой группе больных составила 9,6% у получавших празугрел и 14,1% у получавших клопидогрел (снижение риска в абсолютных цифрах на 4,5%, p=0,0154). «Преимущество» празугрела перед клопидогрелом в группе больных с первичными ЧКВ было менее убедительным: частота той же конечной точки за период исследования составила 10,2% в группе празугрела и 11,6% в группе клопидогрела (снижение риска в абсолютных цифрах на 1,4% статистически незначимо, p=0,266) – рисунок 6. Понятие «вторичное» ЧКВ применительно к больным с ИМ используется нечасто и не имеет общепризнанного определения. Понять, какими больными была представлена подгруппа больных с «вторичными» ЧКВ в исследовании TRITON-TIMI 38, зная критерии отбора в исследование, крайне трудно. Около трети из 1094 больных (375–34%) составили больные, получившие тромболитик. При этом критериями исключения из исследования были применение фибринспецифичного тромболитика в пределах 24 часов до рандомизации и нефибринспецифичного тромболитика в пределах 48 часов до рандомизации. Это значит, что оценки празугрела в рамках рекомендуемого фармакоинвазивного подхода не было. Вообще «вторичные» ЧКВ, как таковые, не имеют никакого отношения к репрефузионной терапии при ИМ: современные рекомендации фактически запрещают внутрисосудистые манипуляции на окклюзированной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, после 24 часов от начала симптомов у больных с неосложненным течением ИМ. Если ЧКВ выполняются у больных с сохраняющимися симптомами ишемии, то в случае с отсроченными («вторичными») вмешательствами, речь идет уже не о лечении ИМ, а о лечении постинфарктной стенокардии. Еще один критерий исключения TRITON-TIMI 38 – использование тиенопридинов

(читай – клопидогрела) в пределах 5 суток до рандомизации. Он делает трудновообразимым образ больного с ИМ, подходящего для «вторичного» ЧКВ, исходя из критериев и результатов TRITON-TIMI 38. Больной, не подвергнутый первичному ЧКВ и тромболитической терапии в острый период болезни, умудрившийся не получать клопидогрел вопреки действующим рекомендациям, подвергается отсроченной ангиографии, из результатов которой следует необходимость в ЧКВ и фактически на ангиографическом столе «нагруженный» блокатором $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, не укладывается ни в одну из современных стратегий ведения больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Но именно у таких больных празугрел имел убедительное преимущество перед клопидогрелом, почему то позволившее экспертам по обе стороны от Атлантического океана [1, 2], рассматривать его в качестве предпочтительного (по отношению к клопидогрелу) блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов при первичных ЧКВ у больных ИМ с подъемом ST.

Каковы позиции клопидогрела, тикагрелора и празугрела в рамках фармакоинвазивного подхода к ведению больных ИМ с подъемом сегмент ST?

Следует признать, что исследований, специально спланированных для оценки клинической эффективности и безопасности ДАТ с использованием различных блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых тромболизису и последующему ЧКВ в рекомендуемые сроки (24 часа от начала симптомов), не было и не будет. Это положение касается прямого сравнения обсуждаемых препаратов и их сравнения с плацебо.

Вполне очевидно, что оставить таких больных без блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов практически невозможно: они должны начать получать ДАТ до или вовремя тромболитической терапии. Ясно, что из имеющейся к настоящему времени доказательной базы, вытекает необходимость использования при фармакоинвазивном подходе только клопидогрела. Результаты его сравнения с плацебо у больных ИМ, получивших тромболитик и слегка отсроченные ЧКВ в исследовании CLARITY, достаточно наглядны [9]. Как сказано выше, больные, получившие ацетилсалициловую кислоту были рандомизированы к приему клопидогрела (300 мг нагрузочная доза, далее 75 мг в день) и к плацебо, прием которых начинался вместе с тромболитической терапией и продолжался до ангиографии, которая, согласно протоколу исследования, была обязательным элементом обследования больных и выполнялась через 2–8 дней после тромболизиса. Значительная часть больных (n=1863) по результатам этой ангиографии была подвергнута коронарному стентированию, из-за которого больным обеих групп рекомендовался открытый прием клопидогрела (сразу после диагностической ангиографии, включая нагрузочную дозу – фактически повторную – для тех, кто уже получил ее в рамках исследования). В группе больных ИМ, подвергнутых тромболизису в острый период и подготовленных к стентированию несколькими днями приема клопидогрела частота неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) после ЧКВ к 30 дню после рандомизации была ниже, чем у тех, кто после тромболизиса до ангиографии клопидогрела не получал: 34 события в группе клопидогрела (3,6%) и 58 событий в группе плацебо (6,2%); относительный риск составил 0,54 (95% доверительный интервал: 0,35–0,85; p=0,008). Частота крупных и мелких кровотечений (по критериям TIMI) в сравниваемых группах была практически идентичной 18 (2,0%) в группе клопидогрела и 17 (1,9%) в группе плацебо (p>0,99).

Ясно, что представленные данные исследования CLARITY-PCI не имеют прямого отношения к фармакоинвазивному подходу (ЧКВ выполнялись несколько позже, чем того требуют действующие рекомендации), но и в таком виде они могут быть хоть каким-то основанием для использования клопидогрела при фармакоинвазивном варианте лечения ИМ. Следует напомнить, что данных о возможности использования тикагрелора у больных, получивших тромболитик, нет, а значит, нет информации об эффективности и безопасности тикагрелора при фармакоинвазивном подходе и при отсроченных ЧКВ у больных ИМ с подъемом ST.

Данные для применения празугрела при фармакоинвазивном подходе или при отсроченных ЧКВ после тромболитической терапии крайне скудны: в рамках исследования TRITON-TIMI 38 речь идет о 184 больных, получивших после тромболизиса клопидогрел и о 187 больных, получивших празугрел. Сроки выполнения ЧКВ, как и частота событий в этих двух небольших группах не опубликованы. Все это говорит о том, что к настоящему времени оснований для использования празугрела в рамках фармакоинвазивного подхода у больных ИМ нет.

Каковы позиции клопидогрела, тикагрелора и празугрела при первичных ЧКВ?

Следует признать, что у клопидогрела никогда не было серьезных оснований для использования при первичных ЧКВ у больных с ИМ: исследований, специально посвященных оценке его эффективности и безопасности на уровне клинических событий у этой категории не проводилось. Данные, полученные в достаточно многочисленной подгруппе больных ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичным ЧКВ в рамках исследования CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions – Использование оптимальной нагрузочной дозы клопидогрела для уменьшения повторных событий/Оптимальная антитромбоцитар-

ная стратегия для вмешательств), не могут служить основанием для подобного использования, т. к. исследование было проведено не с целью выяснения эффективности препарата, а для сравнения двух режимов использования клопидогрела при остром коронарном синдроме [10].

Несмотря на отсутствие доказательной базы, клопидогрел достаточно долго входил в состав ДАТ у больных ИМ, подвергаемых первичным ЧКВ. Более того, в недавних рекомендательных документах по ведению таких больных [11, 12] использование препарата при первичных ЧКВ имело наивысший, первый, класс рекомендаций, но уровень доказательств был наихудшим из допустимых – С. Подобное положение определялось тем, что при первичных ЧКВ, как правило, использовались коронарные стенты. Результаты ранее выполненных исследований с клопидогрелом у других категорий больных ИБС, подвергаемых коронарному стентированию, указывали на способность клопидогрела, используемого в составе ДАТ, снижать риск тромбоза стента и ишемических событий. Эти косвенные, по отношению к первичным ЧКВ, доказательства, наряду с длительным отсутствием альтернативы клопидогрелу и крайне высоким риском тромбоза стента именно при первичных ЧКВ, определяли обязательность использования препарата у больных с ИМ и реперфузией в виде первичного ЧКВ.

Широкое применение клопидогрела при первичных ЧКВ в реальной практике и его высокое положение в недавних рекомендациях по ведению больных ИМ, предопределили его место в качестве препарата сравнения в клинических исследованиях, посвященных оценке новых блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов: тикагрелора и празугрела.

Вполне ожидаемо, что эти новые, более мощные средства, оказались, в некоторых аспектах, лучше клопидогрела, в том числе и при первичных ЧКВ.

Наиболее убедительными представляются преимущества тикагрелора над клопидогрелом у больных, подвергнутых первичным ЧКВ в рамках исследования PLATO [6]. Из 18624 включенных в основное исследование PLATO больных с острым коронарным синдромом 7544 (40,5%) имели ИМ с подъемом сегмента ST и планировались к лечению с помощью первичных ЧКВ. 44% больных до рандомизации успели получить клопидогрел в рамках обычного лечения. Главная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, рецидив ИМ, инсульт) зарегистрированы у 9,4% больных из группы тикагрелора и у 10,8% больных из группы клопидогрела (относительный риск 0,87; 95%-й доверительный интервал от 0,75 до 1,01; p=0,07 – т. е. с точки зрения доказательной медицины преимущество недостоверно). При применении тикагрелора была меньшей частота тромбоза стентов и ИМ. Своеобразной «ложкой дегтя» для тикагрелора следует признать достоверно большую частоту инсультов при его использовании у этой категории больных (1,7% против 1% в группе клопидогрела; относительный риск 1,63; 95%-й доверительный интервал от 1,07 до 2,48; p=0.02). Но в целом, в случае первичных ЧКВ, тикагрелор, на основании результатов прямого сравнения, представляется предпочтительным клопидогрелу. В связи с этим крайне важно, что при использовании тикагрелора отмечена достаточно убедительная тенденция к снижению общей смертности (5,0% в группе тикагрелора и 6,1% в группе клопидогрела, относительный риск 0,82; 95%-й доверительный интервал от 0,67 до 1,00; p=0.05).

Что касается празугрела, то его возможности в рамках стратегии с использовании первичного ЧКВ, не столь убедительны и уже обсуждались выше (рис. 6). Достоверно больший возраст больных ИМ с подъемом сегмента ST, рандомизированных в группу клопидогрела, менее 2,5 тысяч больных, участвовавших в сравнении, не очень убедительное преимущество празугрела перед клопидогрелом именно в подгруппе первичных ЧКВ, позволяют скептически смотреть на появление празугрела в новых рекомендательных документах по ведению больных ИМ с подъемом сегмента ST. Несмотря на неоднозначность результатов сопоставления клопидогрела с новыми блокаторами $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов в подгруппах больных ИМ с подъемом сегмента ST в исследованиях TRITON-TIMI 38 и PLATO, рекомендации европейского кардиологического общества 2012 года указывают на предпочтительность тикагрелора и празугрела [1]. Традиционно более взвешенный американский документ, датируемый 2013 годом, не выделяет новые антиагреганты и допускает использование любого из трех обсуждаемых препаратов при первичных ЧКВ фактически на равных [2].

Почему от клопидогрела нельзя отказаться даже в инвазивном учреждении, способном выполнять первичные ЧКВ, абсолютному большинству больных ИМ с подъемом ST?

Приоритетное положение новых блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов при первичных ЧКВ в новых рекомендательных документах позволяет задуматься о возможности полного отказа от использования клопидогрела (прежде всего при первичных ЧКВ), особенно в учреждениях, способных реализовать поголовное применение первичных ЧКВ в режиме 24 часа в сутки 7 дней в неделю.

Внимательный анализ замысла сравнительных исследований блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме, результатов этих исследований (не только в отношении эффективности, но и в отношении безопасности и переносимости), позволяет утверждать, что у ощутимой

доли больных ИМ с подъемом сегмента ST, реперфузируемых с помощью первичных ЧКВ, должен использоваться клопидогрел, а не его конкуренты.

Применительно к празугрелю следует вспомнить, что одновременно с демонстрацией его преимуществ перед клопидогрелом в исследовании TRITON-TIMI 38, выяснилось, что у некоторых больных его геморрагическая безопасность, в сравнении с клопидогрелом, оказывается неприемлемой. Это особенно актуально для больных старше 75 лет, перенесших в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку и больных с низкой массой тела. Во всех этих случаях использование празугрела фактически противопоказано.

У тикагрелора, с точки зрения безопасности, подобных ограничений нет, но в ходе наблюдения за больными получающими его в рамках исследования PLATO, выяснилось, что у части больных развивается затруднение дыхания, иногда требующее отмены тикагрелора и возвращения приема или назначение клопидогрела. Согласно результатам исследования, подобная замена может потребоваться у 9 больных из каждой тысячи получающих тикагрелор. Еще одно побочное действие тикагрелора, способность вызывать непродолжительные и бессимптомные эпизоды асистолии желудочков сердца, обнаруженная на ранних этапах изучения препарата, привело к тому, что среди критериев исключения исследования PLATO оказался повышенный риск событий обусловленных брадикардией. Это значит, что к еще одной, сравнительно небольшой группе больных, результаты PLATO, касающиеся преимуществ тикагрелора, не могут быть применены: тикагрелор нельзя использовать у больных с синдромом слабости синусового узла и АВ-блокадой 2–3 степени, а также у больных с анамнестическими указаниями на синкопальные состояния, вызванные брадикардией, не имеющих искусственного водителя ритма сердца.

Еще одна категория больных ИМ с подъемом сегмента ST, у которых недопустимо применение ДАТ с использованием тикагрелора или празугрела, больные, нуждающиеся в длительной постоянной антикоагулянтной терапии, например в связи с фибрилляцией/трепетанием предсердий, наличием искусственных клапанов сердца, рецидивирующих венозных тромбозов и эмболий. Необходимость длительной антикоагулянтной терапии была критерием исключения в исследованиях по сравнению тикагрелора и празугрела с клопидогрелом у больных с острым коронарным синдромом. Справедливости ради следует признать, что и у клопидогрела для использования его у подобных больных, оснований немного. Известно, что одновременное применение ДАТ, включающей клопидогрел, и антикоагулянта для приема внутрь, сопряжено с серьезным увеличением риска крупных кровотечений. Тем не менее, некоторые согласительные документы допускают использование подобной «тройной» антитромботической терапии у больных, подвергнутых коронарному стентированию. В этом случае в качестве компонентов ДАТ рассматриваются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, а не тикагрелор и празугрел.

У больных с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты, единственной альтернативой ей считается тот же клопидогрел. Оснований для использования в этом случае монотерапии тикагрелором и празугрелем пока нет.

Из представленных выше фактов, становится очевидным, что полностью отказаться от применения клопидогрела, перейдя на тикагрелор или празугрел, у больных ИМ с подъемом ST, подвергаемых первичным ЧКВ, не представляется возможным.

Применение какого из трех блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора или празугрела) уместно у больных ИМ с подъемом сегмента ST, не получивших реперфузионной терапии?

Вполне очевидно, что наличие таких больных, отражает, прежде всего, несовершенство системы по оказанию помощи больным ИМ. Тем не менее, подобные больные в небольшой доле, представлены в популяции больных ИМ в любой стране. В России, в силу полной несостоятельности системы по оказанию помощи больным с ИМ, эта доля особенно велика. Из трех обсуждаемых антиагрегантов только клопидогрел имеет хоть какие-то аргументы для применения его у больных ИМ с подъемом сегмента ST, не получивших реперфузионного вмешательства. Формальным основанием для этого является сравнение клопидогрела с плацебо у 20885 больных, участвовавших в обсуждаемом выше исследовании COMMIT-CCS2 (рис. 4) [4]. Поводов для использования у этой категории больных тикагрелора и празугрела нет и не будет.

Заключение

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту и один из блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, является обязательной при лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Выбор антиагреганта, используемого в дополнение к ацетилсалициловой кислоте, во многом определяется избранной стратегией реперфузии. При проведении тромболитической терапии, при фармакоинвазивном подходе и вынужденном воздержании от реперфузионной терапии безальтернативным средством является клопидогрел. В случае первичного ЧКВ, выбранного в качестве способа реперфузии, предпочтительным считается тикагрелор, а альтернативой ему, в части случаев, обусловленных противопоказаниями или побочными действиями тикагрелора, а также особыми клиническими ситуациями, остается клопидогрел.

Литература

1. Steg G., James D.K., Atar D. et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) European Heart Journal (2012) 33, 2569–619.
2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013: published online before print December 17, 2012, 10.1161/CIR.0b013e3182742c84.
3. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson 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 collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–21.
5. James S., Akerblom A., Cannon C.P., et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y (12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Am Heart J 2009; 157:599–605.
6. James S., Akerblom A., Cannon C.P., et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y (12) receptor antagonist, withclopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Am Heart J 2009; 157:599–605.
7. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009; 373:723–31.
8. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med.2007; 357:2001–15.
9. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI–CLARITY study. J Am Med Assoc (2005) 294:1224–32.
10. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010; 376:1233–43.
11. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am CollCardiol. 2009; 54:2205–41.
12. Van De Werf F., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C. et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29:2909–45.

Clopidogrel in the treatment of patients with ST-elevation acute myocardial infarction: state-of-art in 2013

Averkov O.V.

This analytical paper presents the modern evidence on the dual antiplatelet therapy in ST-elevation myocardial infarction. A possible replacement of one dual therapy components – clopidogrel – with newer, more effective agents, such as ticagrelor and prasugrel, is discussed. For each of the latter medications, the existing evidence base is presented, together with the results of the studies comparing clopidogrel to ticagrelor and prasugrel. It is emphasized that only ticagrelor could potentially replace clopidogrel, and only as a part of the strategy based on primary percutaneous coronary intervention. For other strategies, such as thrombolytic therapy, pharmacoinvasive approach, and impossibility of reperfusion, clopidogrel remains a non-replaceable element of the dual antiplatelet treatment in patients with ST-elevation myocardial infarction.

Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 104-112

Key words: myocardial infarction, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia.