

Влияние клопидогрела на эффективность тромболитической терапии и клиническое течение инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST (30-дневное наблюдение)

С.В. Шалаев, А.Х. Серещева, Л.А. Остроумова, Е.С. Петрик

Тюменская государственная медицинская академия. г. Тюмень, Россия

Clopidogrel effects on thrombolysis effectiveness and clinical course of ST elevation myocardial infarction (30-day follow-up)

S.V. Shalaev, A.Kh. Sereshcheva, L.A. Ostroumova, E.S. Petrik

Tumen State Medical Academy. Tumen, Russia

Цель. Изучить влияние клопидогрела на эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) и последующий 30-дневный прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST).

Материал и методы. Наблюдались 111 больных ИМ $\uparrow$ ST. Всем больным на догоспитальном этапе назначали нагрузочную дозу аспирина (250 мг/сут.); 60 больных одновременно с аспирином получили нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг/сут.): в 25 случаях на догоспитальном этапе и в 35 — при госпитализации до начала ТЛТ. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали комбинированную антиромбоцитарную терапию (АТТ) (клопидогрел 75 мг/сут., аспирин 100 мг/сут.). Вторую группу (n=51) составили больные, лечившиеся на протяжении всего периода наблюдения только аспирином (нагрузочная доза + в дальнейшем 100 мг/сут.). Эффективность лечения в течение 30-дневного наблюдения оценивали по кумулятивной частоте случаев сердечно-сосудистых событий (ССС). О безопасности лечения судили по частоте кровотечений.

Результаты. Оценка степени «разрешения» ST через 60, 90 и 180 минут от начала ТЛТ не выявила существенных различий между двумя группами больных. Более детальный анализ показал тенденцию к достижению лучших показателей «разрешения» ST в случаях догоспитального назначения клопидогрела. Частота кровотечений была одинаковой в обеих группах. За время наблюдения умерли 8 (7,2%) больных; все летальные исходы зарегистрированы в госпитальном периоде. Кумулятивная частота СССР была достоверно меньшей в группе комбинированной АТТ — 6,7% vs 23,5% (p=0,01) и 21,7% vs 41,2% (p=0,02) соответственно. Снижение риска СССР в пользу комбинированной АТТ отмечено уже в первые дни наблюдения.

Заключение. Добавление клопидогрела к «стандартному лечению» больных ИМ $\uparrow$ ST, получающих АТТ, соотносится с существенным улучшением исходов болезни в течение последующих 30 дней.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, клопидогрел, тромболитическая терапия.

Aim. To study clopidogrel effects on thrombolysis (TL) effectiveness and 30-day prognosis in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 111 patients with ECG-verified STEMI. Before hospital admission, all participants received loading aspirin dose (250 mg/d); 60 patients additionally received loading clopidogrel dose (300 mg/d): before admission (n=25) or at hospital, before TL (n=35). For the next 30 days, these patients received combined antiplatelet therapy (APLT): clopidogrel (75 mg/d) and aspirin (100 mg/d). Group 2 (n=51) included MI patients receiving aspirin only (loading dose followed by 100 mg/d dose). During 30-day follow-up, therapy effectiveness was assessed by cumulative incidence of cardiovascular events (CVE). Therapy safety was assessed by hemorrhage rates in two groups.

Results. ST normalization rates at 60, 90, and 180 minutes post-TL were similar in two groups. Further analysis demonstrated a tendency for better ST normalization in pre-hospital clopidogrel administration. Hemorrhage rates were similar in two groups. During the follow-up, 8 patients died (7,2%). All fatal cases were registered dur-

ing hospitalization. Cumulative CVE incidence was significantly lower in combined APLT group: 6,7% vs 23,5% ($p=0,01$) and 21,7% vs 41,2% ($p=0,02$), respectively. This beneficial effect of combined APLT was registered as early as the first days of the follow-up.

Conclusion. Adding clopidogrel to standard treatment of STEMI patients who underwent TL is associated with significant improvement in 30-day clinical outcomes.

Key words: Acute coronary syndrome, myocardial infarction, clopidogrel.

Общеизвестны жизнесохраняющие позиции антитромбоцитарных препаратов (АТП), прежде всего аспирина, в лечении больных инфарктом миокарда (ИМ). Применение аспирина, независимо от других вмешательств, снижает 35-дневный риск смерти больных острым ИМ на 23% [1]. В то же время очевидно, что аспирин, блокируя лишь один из множественных путей активации тромбоцитов, не исключает возможности тромбообразования за счет альтернативных механизмов, что позволяет относить его к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам» [2]. Не менее важным обстоятельством является резистентность, по крайней мере, части больных ишемической болезнью сердца (ИБС) к аспирину.

Подход к антитромбоцитарной терапии (АТТ), предусматривающий применение одновременно двух АТП (аспирина, клопидогрела) с различными механизмами подавления функции тромбоцитов, показал существенно большую эффективность по отношению к использованию одного аспирина у больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: интракоронарные вмешательства у больных ИБС, острый коронарный синдром (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST (ОКС БП ST) на электрокардиограмме (ЭКГ), ОКС с подъемами ST (ОКС $\uparrow$ ST) — исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), PCI-CURE

(Percutaneous Coronary Intervention — CURE), CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Ttombolysis in Miocardial Infarction 28), COMMIT/CCS-2 (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study) [3-7].

До публикации результатов CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2 в 2004г авторами были представлены предварительные данные по применению клопидогрела у больных ИМ с подъемами ST [8]. В настоящей работе обобщен собственный опыт применения комбинированной АТТ в лечении больных ИМ ОКС $\uparrow$ ST без противопоказаний к тромболитической терапии (ТЛТ).

Материал и методы

Исследование было открытым, сравнительным, проспективным наблюдением больных ИМ. Критериями включения служили: ангинозный синдром продолжительностью ≥ 20 мин; давность развития симптомов предполагаемого ИМ < 6 часов; наличие подъема сегмента ST ≥ 1 мм в ≥ 2 последовательных отведениях ЭКГ; возраст ≥ 18 лет; информированное согласие пациента. В исследование не включали больных с противопоказаниями к ТЛТ; случаи с остро возникшей (предположительно остро возникшей) блокадой левой ножки пучка Гиса, в подобных случаях проводилась ТЛТ, но в настоящем исследовании такие больные не участвовали; известная непереносимость использовавшихся АТП — аспирина, клопидогрела. Набор больных в настоящее исследование проводи-

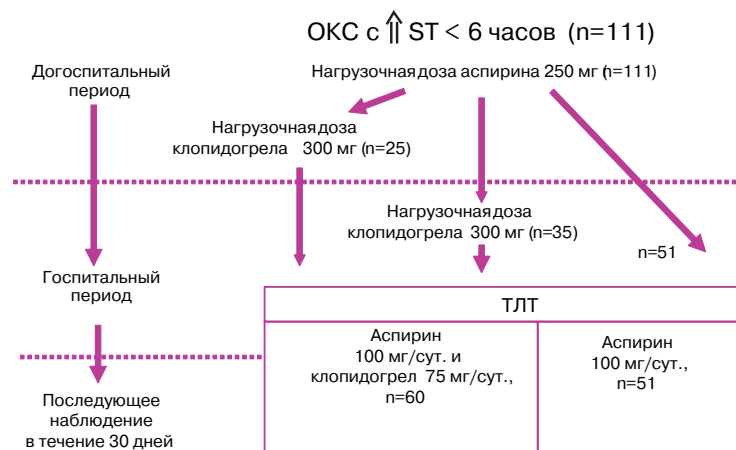


Рис. 1 Протокол исследования.

Таблица 1

Характеристика больных ИМ при включении в исследование (n=111)

Показатель	Частота
Средний возраст, лет	58±11,7 (18-85)
Мужчин	83 (74,8 %)
Артериальная гипертензия	90 (81,1 %)
Сахарный диабет	15 (13,5 %)
Повторный ИМ	22 (19,8 %)
ИМ < 2 часов	50 (45,1 %)
ИМ 2-4 часа	39 (35,1 %)
ИМ 4-6 часов	22 (19,8 %)
Передняя локализация ИМ	56 (50,5 %)
«Новый» зубец Q на ЭКГ при поступлении	63 (56,8 %)
30-дневный риск смерти по шкале TIMI, баллы	3±1,9 (0-9)
Нагрузочная доза аспирина на догоспитальном этапе	111 (100 %)
Нагрузочная доза клопидогрела на догоспитальном этапе	25 (22,5 %)
Нагрузочная доза клопидогрела при госпитализации	35 (31,5 %)
Стрептокиназа	61 (54,9 %)
Альтеплаза	50 (45,1 %)
В/в β-блокаторы	64 (57,7 %)
В/в нитроглицерин	101 (91 %)
НФГ	26 (23,4 %)
Эноксапарин	28 (25,2 %)

ли в отделении неотложной кардиологии (руководитель – проф. С.В. Шалаев) филиала НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Тюмень) в период 2002–2005 гг.

Всем больным на догоспитальном этапе назначали нагрузочную дозу 250 мг аспирина (ацетилсалициловая кислота – АСК). Часть больных ИМ (n=60) одновременно с аспирином получили нагрузочную дозу 300 мг клопидогрела (Плавикс®, Санофи-Авентис, Франция): 25 больных на догоспитальном этапе, 35 – при госпитализации до начала ТЛТ. В зависимости от проводимых антитромбоцитарных вмешательств все больные были разделены на 2 группы (рисунок 1). I группу составили больные ИМ (n=60), получившие перед началом ТЛТ нагрузочные дозы аспирина и клопидогрела. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали получать комбинированную АТТ – клопидогрел 75 мг/сут. + аспирин 100

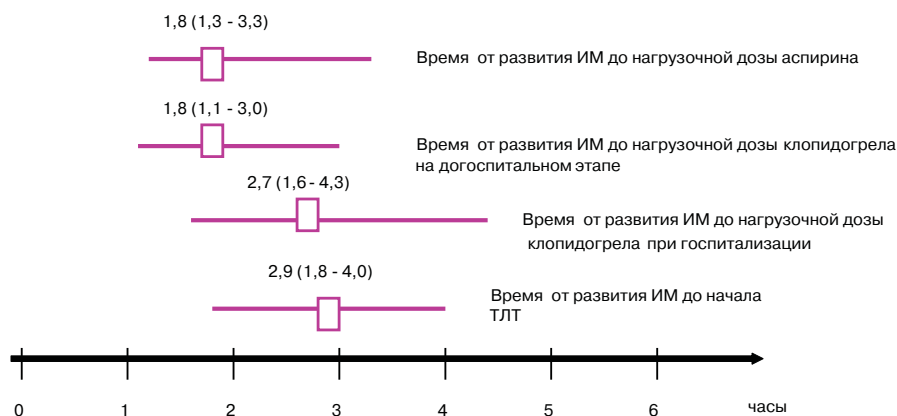
мг/сут. II группу (n=51) составили больные ИМ, получившие нагрузочную дозу только аспирина. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали принимать аспирин в дозе 100 мг/сут.

При госпитализации всем пациентам выполняли ЭКГ в 12 отведениях, количественное определение тропонина Т (ТнТ), МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК). Повторные записи ЭКГ, определение ТнТ, МВ-КК проводили через 60, 90, 180 минут от начала ТЛТ. Динамику сегмента ST оценивали по степени его суммарного смещения («разрешения»). При этом суммарное снижение ST ≥ 70% расценивали как признак наибольшей вероятности полного восстановления коронарного кровотока, снижение ST в пределах 30–70% как признак частичного восстановления кровотока; увеличение подъема ST, либо снижение его < 30% по сравнению с исходным уровнем – отсутствие эффекта ТЛТ.

В качестве тромболитических средств использовали стрептокиназу 1,5 млн. ЕД внутривенно (в/в) в течение 30–60 минут или альтеплазу 100 мг в/в. Нефракционированный гепарин (НФГ) либо низкомолекулярный гепарин – НМГ в качестве «стандартного лечения» применяли только в случаях введения альтеплазы. Инфузия НФГ в/в осуществлялась в течение 48 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. НМГ вводили подкожно через 12 часов из расчета 1 мг/кг в течение последующих, как минимум, 2 дней.

Проспективное наблюдение пациентов вели в течение 30 дней. При этом учитывали случаи смерти от любых причин, сердечных причин (СС), развитие нефатальных повторных ИМ (реИМ), случаи возвратной стенокардии. Эффективность лечения в течение 30-дневного наблюдения оценивали по кумулятивной частоте случаев СС и нефатальных реИМ, а также СС либо нефатальных реИМ, либо возвратной стенокардии.

РеИМ в первые 18 часов наблюдения считали развитие повторного болевого приступа, продолжавшегося не менее 20 минут и сопровождавшегося увеличением подъема сегмента ST на ≥ 1 мм в двух и более последовательных отведениях ЭКГ в сравнении с предшествующей записью. РеИМ в более поздние сроки диагностировали с учетом рецидивов болевых приступов, повторного повышения МВ-КК, появления новых (расширения существовавших) зубцов Q по ЭКГ. Возвратную стенокардию определяли как возобновление приступов стенокардии в покое либо при незначительных физических нагрузках. Уро-



Примечание: данные представлены как Ме с указанием 25 и 75 перцентилей.

Рис. 2 Время от развития ИМ до АТТ и ТЛТ.

Таблица 2

Исходы ИМ ↑ ST к 30 дню «по намерению лечить» (n=111)

События	Группа аспирина, n=51	Группа клопидогрела, n=60	p
ИМ с зубцом Q	44 (86,3%)	51 (85%)	0,53
СС	6 (11,8%)	2 (3,3%)	0,09
Нефатальный реИМ	5 (9,8%)	2 (3,3%)	0,16
Возвратная стенокардия	11 (21,6%)	11 (18,3%)	0,42
СС или нефатальный реИМ	12 (23,5%)	4 (6,7%)	0,01
СС или нефатальный реИМ, или возвратная стенокардия	21 (41,2%)	13 (21,7%)	0,02

вень 30-дневного риска смерти больных ИМ определяли в баллах в соответствии с известной шкалой TIMI [9]. Безопасность лечения оценивали по частоте кровотечений в двух группах больных.

Всего в исследовании участвовали 111 пациентов, госпитализированных в связи с развитием ОКС ↑ ST. Характеристика больных при госпитализации отражена в таблице 1. Преобладали больные в возрасте 50-69 лет (57,7%). Большинство (74,8%) составляли мужчины. 45,1% больных были госпитализированы в первые 2 часа от развития симптомов ИМ. В 22 случаях ИМ был повторным. ТЛТ стрептокиназой была проведена 61 больному, альтеплазой — 50. 54 больных получали ингибиторы тромбина: НФГ, НМГ. Введение в/в β-адреноблокаторов осуществлялось у 64 (57,7%) пациентов. Большинству больных в/в вводили нитроглицерин. Сравнение 2 групп больных ИМ показало достоверно большую частоту курения — 66,7% vs 43,1% (p=0,011) и случаев переднего ИМ — 61,7% vs 41,2% (p=0,025) в группе комбинированной АТТ. Другие различия по представленным в таблице показателям между группами отсутствовали.

Анализ полученных результатов проведен с использованием статистических пакетов SPSS for Windows (версия 11.5) и STATISTICA 6.0. Данные описательной статистики протяженных переменных представлены как $M \pm SD$. При сравнении двух независимых групп протяженных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни; для оценки динамических изменений внутри групп применяли тест Вилкоксона. Данные при расчете по вышеуказанным непараметрическим тестам представлены как Ме (25%-75%). При сравнении дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для оценки изменения дискретных переменных в динамике применяли критерий χ^2 Мак Немара. Для всех проведенных

анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние клопидогрела на степень «разрешения» сегмента ST при ТЛТ. На рисунке 2 указано время (ч) от развития клиники ИМ до назначения нагрузочных доз аспирина, клопидогрела, начала ТЛТ. Назначение нагрузочной дозы клопидогрела на догоспитальном этапе происходило в среднем на 54 мин раньше по отношению к госпитальному началу лечения. ТЛТ проводилась в среднем через 2 ч 54 мин от развития ИМ.

Оценка степени «разрешения» ST через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ не выявила существенных различий между двумя группами больных. Более детальный анализ обнаружил тенденцию к достижению лучших показателей «разрешения» ST (смещение $\geq 70\%$) в случаях догоспитального назначения клопидогрела при сравнении с больными, лечившимися клопидогрелом при госпитализации и только аспирином (рисунок 3). Частота снижения подъема ST на $\geq 70\%$ по отношению к исходному уровню в вышеуказанных группах составляла 28%, 14,3%, 9,8% соответственно, (p=0,11) через 60 мин и 36%, 17,1%, 17,7% соответственно,

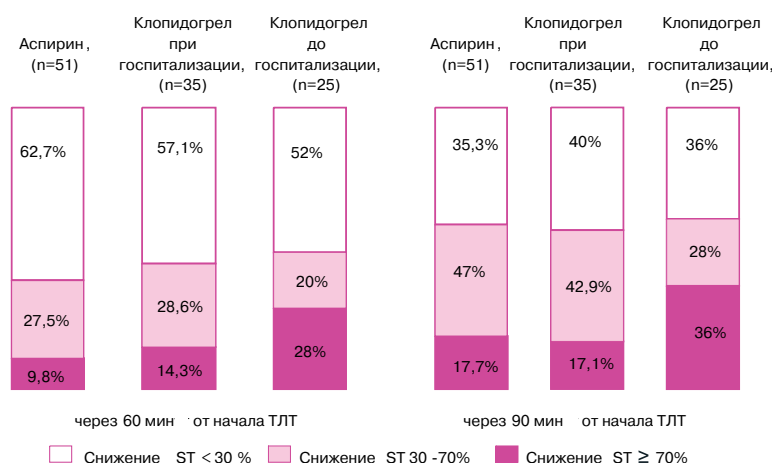


Рис. 3 Динамика сегмента ST через 60 и 90 мин от начала ТЛТ в зависимости от проводимой АТТ.

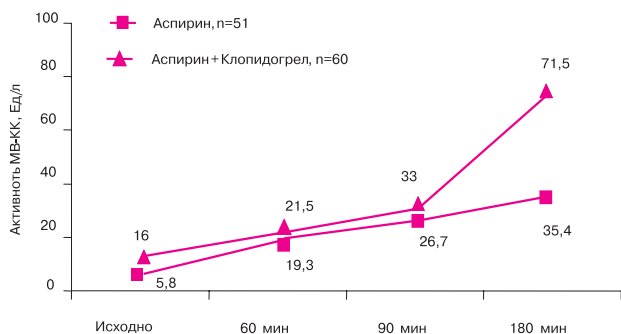


Рис. 4 Ме активности МВ-КК через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ в зависимости от проводимой АТТ.

($p=0,14$) через 90 мин от начала ТЛТ. ЭКГ критерии отсутствия реперфузии отмечались практически с одинаковой частотой в 3 группах больных ИМ. Эффективность ТЛТ по данным оценки ЭКГ среди больных, получавших стрептокиназу и аalteплазу, также не различалась.

Полученные данные согласуются с результатами исследования CLARITY-TIMI 28, показавшего, что протективное действие клопидогрела у больных ИМ в большей степени реализуется за счет предупреждения реокклюзий в инфаркт-связанных коронарных артериях, нежели обусловлено непосредственным влиянием на результаты ТЛТ [6]. Тем не менее, данные небольшого субанализа больных ИМ в рамках этого исследования [10], равно как и данные настоящего исследования, свидетельствуют о тенденции к повышению эффективности ТЛТ при условии более раннего (догоспитального) назначения нагрузочной дозы клопидогрела.

Динамика МВ-КК и ТнТ при ТЛТ в зависимости от проводимой АТТ. При госпитализации увеличение МВ-КК выше верхней границы

нормы > 25 Ед/л отмечено у 22% больных, повышение ТнТ $> 0,05$ нг/мл было зарегистрировано в 20% случаев. Концентрации МВ-КК и ТнТ в плазме крови закономерно нарастали с течением времени. На рисунке 4 представлены медианы (Ме) активности МВ-КК через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ в зависимости от вида АТТ. Наиболее значимыми различия в концентрации МВ-КК между двумя группами больных ИМ были через 180 мин от начала ТЛТ. При этом Ме активности МВ-КК в группе комбинированной АТТ практически в 2 раза превышала показатель больных из II группы. Практически идентичной была динамика ТнТ в двух группах больных ИМ. Эти данные могли быть связаны как с различиями в уровне восстановления коронарного кровотока, так и существенно большей частотой передних (более обширных) ИМ в I группе.

Результаты наблюдения больных ИМ с подъемом сегмента ST в течение последующих 30 дней. Во всех 111 случаях госпитализации по поводу ОКС $\uparrow$ ST был диагностирован ИМ; в 95 (85,6%) случаях — с формированием патологических зубцов Q на ЭКГ. 30-дневное наблюдение закончили 110 из 111 включенных в исследование больных, 1 пациент отказался от стационарного лечения. 1 больному в группе аспирина и 3 — в группе комбинированной терапии прием АТП был временно прекращен в связи с возникшими подозрениями на расслаивающую аневризму аорты ($n=1$) и внутреннее кровотечение ($n=3$). Во всех случаях эти подозрения не были подтверждены, в дальнейшем больные возобновили прием одного аспирина.

Случаи значительных кровотечений со

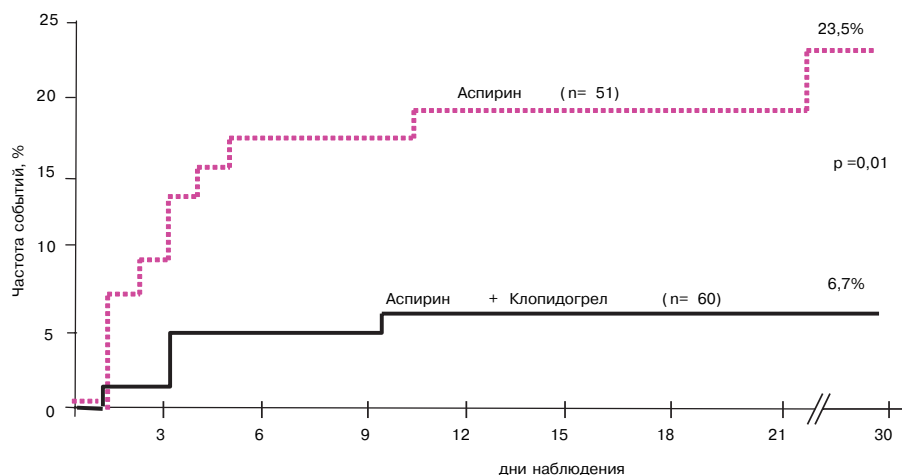


Рис. 5 Случаи СС или нефатальных реИМ в течение 30 дней в зависимости от проводимой АТТ.

снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/л, потребностью в гемотранфузиях, внутричерепных и забрюшинных геморагиях среди больных обеих групп отсутствовали. Во II группе имели место 3 (5,9%) случая малых кровотечений: 2 желудочно-кишечных, 1 из десен. В I группе также наблюдали 3 (5%) случая малых кровотечений: 2 желудочно-кишечных и 1 рецидивировавшее носовое кровотечение. Все кровотечения были купированы с помощью консервативной терапии и не представляли угрозы для жизни. Полученные данные полностью согласуются с результатами крупных, рандомизированных исследований, свидетельствующих об отсутствии дополнительного риска геморрагических осложнений при назначении комбинации двух АТП в госпитальную фазу лечения ИМ [6,7].

При анализе исходов ИМ по истечении 30 дней наблюдения использовали принцип «по намерению лечить». За время наблюдения умерли 8 (7,2%) больных. Причинами смерти являлись разрыв миокарда ($n=6$), кардиогенный шок ($n=2$). Все летальные исходы зарегистрированы в период госпитализации. Среди больных ИМ, получавших комбинированную терапию, отмечены тенденции к снижению риска СС, развития нефатального реИМ (таблица 2). Кумулятивная частота СС или нефатальных реИМ, а также СС либо нефатальных реИМ, либо возвратной стенокардии была достоверно меньшей в группе комбинированной АТТ. Обращает внимание, что снижение риска коронарных событий в пользу комбинированной АТТ отмечено уже в первые дни наблюдения (рисунок 5).

В исследованиях CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2 применение клопидогрела «поверх» аспирина ограничивалось госпитальной фазой лечения больных ИМ. При этом было продемонстрировано снижение риска смерти от всех причин либо нефатальных реИМ, либо мозговых инсультов на 9% ($p=0,002$) [7], кумулятивной частоты смертей от всех причин либо нефатальных реИМ, либо сохраняющейся окклюзии инфаркт-связанных коронарных артерий при коронарной ангиографии на 36% ($p<0,001$) [6]. Важно отметить, что оба независимых исследования показали отсутствие дополнительного риска геморрагических осложнений при назначении клопидогрела в комплексной терапии больных ИМ $\uparrow$ ST.

Собственный опыт, подтверждая существенное снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений и безопасность, показывает возможность догоспитального начала и пролонгации комбинированной АТТ в лечении больных ИМ $\uparrow$ ST.

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. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Reviews 2003; 2: 15-28.
3. 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.
4. 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.
5. Steinhubl SR, Berger PB, Tift Mann III J, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411-20.
6. 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.
7. 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.
8. Шалаев С.В., Воробьева Н.М., Серешева А.Х. и др. Первый опыт применения клопидогрела при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Тер архив 2004; 6: 58-62.
9. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. Circulation 2000; 102: 2031-7.
10. Montalescot G. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation myocardial infarction. The Prehospital CLARITY-TIMI 28 substudy. AHA 2005. Presentation 2691.

Поступила 11/07-2006

Принята к печати 28/08-2006