

Применение КЛОПИДОГРЕЛА на догоспитальном этапе лечения острого коронарного синдрома с подъемами сегмента ST

Л. А. Остроумова, А. Х. Серещева, И. В. Ярков, С. В. Шалаев
Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

Резюме

Наблюдалось 111 больных инфарктом миокарда (ИМ) с подъемами сегмента ST на ЭКГ. Все больные на догоспитальном этапе получили нагрузочную дозу аспирина (250 мг). 60 больных одновременно с аспирином получили нагрузочную дозу КЛОПИДОГРЕЛА (300 мг): в 25-и случаях на догоспитальном этапе, в 35 — при госпитализации до начала фибринолитической терапии. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали получать комбинированную антитромбоцитарную терапию (КЛОПИДОГРЕЛ 75 мг/день, аспирин 100 мг/день). Вторую группу ($n = 51$) составили больные ИМ, получавшие на протяжении всего периода наблюдения только аспирин (нагрузочная доза, в дальнейшем 100 мг/день). В качестве фибринолитических средств использовали стрептокиназу или альтеплазу. Эффективность лечения в течение 30-дневного наблюдения оценивали по кумулятивной частоте случаев сердечной смерти и нефатальных рецидивов ИМ, а также сердечной смерти либо нефатальных рецидивов ИМ, либо возвратной стенокардии. Безопасность лечения оценивали по частоте кровотечений в двух группах больных.

Оценка степени «разрешения» ST через 60, 90 и 180 минут от начала ТЛТ не выявила существенных различий между двумя группами больных — получивших только аспирин и получивших одновременно два антитромбоцитарных средства. Более детальный анализ показал тенденцию к достижению лучших показателей «разрешения» ST в случаях догоспитального назначения КЛОПИДОГРЕЛА при сравнении с больными, получившими КЛОПИДОГРЕЛ при госпитализации и только аспирина.

Частота кровотечений была одинаковой в обеих группах. За время наблюдения умерли 8 (7,2%) больных. Причинами смерти являлись разрыв миокарда (6 случаев), кардиогенный шок (2 случая). Все летальные исходы зарегистрированы в период госпитализации. Кумулятивная частота сердечных смертей или нефатальных рецидивов ИМ, а также сердечных смертей либо нефатальных рецидивов ИМ, либо возвратной стенокардии была достоверно меньшей в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии (соответственно 6,7% против 23,5%, $p = 0,01$ и 21,7% против 41,2%, $p = 0,02$). Снижение риска коронарных событий в пользу комбинированной антитромбоцитарной терапии отмечено уже в первые дни наблюдения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), клопидогрел.

Подход к антитромбоцитарной терапии, предусматривающий применение одновременно двух антитромбоцитарных средств с различными механизмами подавления тромбоцитов (аспирин в комбинации с КЛОПИДОГРЕ-

ЛОМ), показал преимущества по отношению к использованию одного аспирина среди больных ИБС с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: интракоронарные вмешательства при ИБС, острый коронарный синдром (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, ОКС с подъемами сегмента ST (исследования CURE, PCI-CURE, CREDO, CLARITY-TIMI 28, COMMIT — 1–5). В настоящей работе представлен собственный опыт применения комбинированной антитромбоцитарной терапии в ле-

Л. А. Остроумова, И. В. Ярков — Станция скорой медицинской помощи,

Сергей Васильевич Шалаев — профессор, руководитель Кардиологического центра (г. Тюмень), главный кардиолог Тюменской области

Таблица 1. Характеристика больных инфарктом миокарда при включении в исследование (n = 111)

Показатель	Частота
Средний возраст, лет	58±11,7 (18–85)
Мужчин	83 (74,8%)
Артериальная гипертония	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%)
Внутривенные бета-блокаторы	64 (57,7%)
Внутривенный НТГ	101 (91%)
Ингибиторы тромбина	54 (48,7%)

чении больных ОКС с подъемами сегмента ST, не имевших противопоказаний к тромболитической терапии (ТЛТ).

Материалы и методы исследования

Исследование было открытым сравнительным проспективным наблюдением больных инфарктом миокарда (ИМ). Критериями включения были ангинозный синдром продолжительностью ≥ 20 минут, давность развития симптомов предполагаемого ИМ менее 6-и часов, наличие подъема сегмента ST ≥ 1 мм в 2-х и более последовательных отведениях ЭКГ, возраст ≥ 18 лет, информированное согласие пациента. В исследование не включали больных с противопоказаниями к тромболитической терапии (ТЛТ), случаи с остро возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса, известной непереносимости аспирина и клопидогрела.

Всем больным на догоспитальном этапе назначали нагрузочную дозу аспирина (250 мг, «ацетилсалициловая кислота», Тюменский химфармзавод). Часть больных ИМ (n = 60) одновременно с аспирином получили нагрузочную дозу КЛОПИДОГРЕЛА (300 мг, «пла-

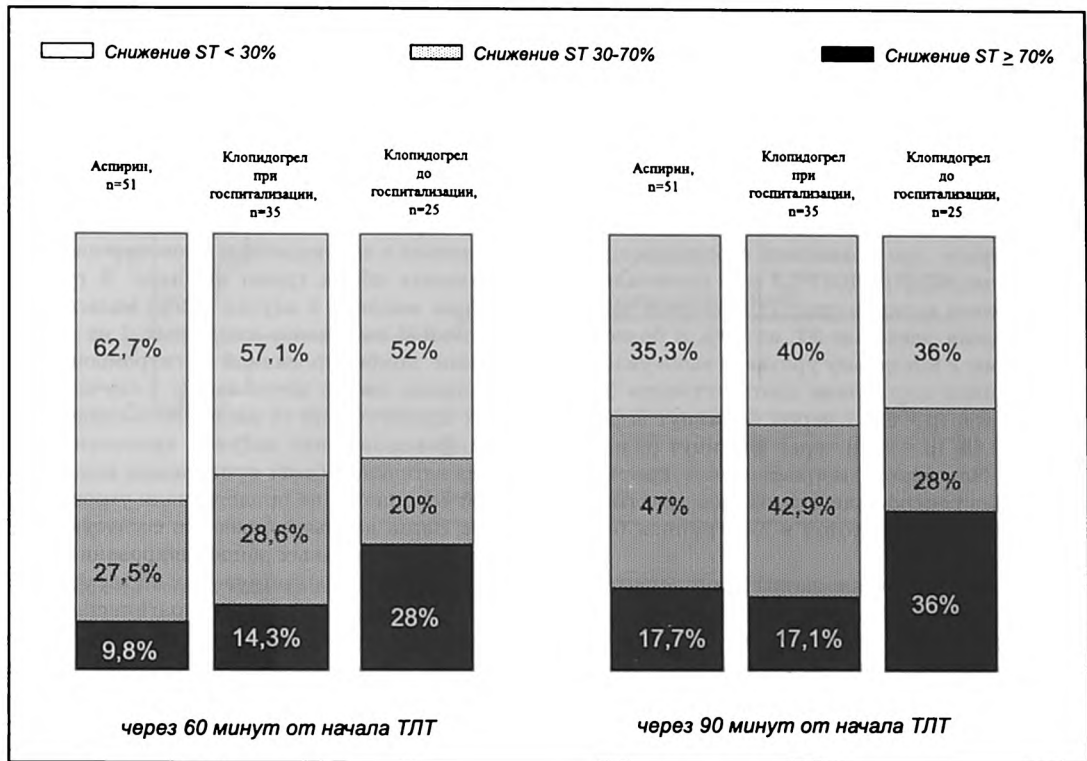
викс», Sanofi–Aventis), в том числе: в 25-и случаях на догоспитальном этапе лечения, в 35-и — при госпитализации. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали получать комбинированную антитромбоцитарную терапию (КЛОПИДОГРЕЛ 75 мг/день, аспирин 100 мг/день). Вторую группу (n = 51) составили больные ИМ, получавшие в течение всего периода наблюдения один аспирин — начиная нагрузочной дозы, затем 100 мг/день. ТЛТ проводили в стационаре при госпитализации больных. В качестве тромболитических средств использовали стрептокиназу («Стрептаза», ОАО «Белмедпрепараты», Беларусь) 1,5 млн Ед внутривенно в течение 30–60 минут или альтеплазу («Актилизе», Boehringer Ingelheim) 100 мг внутривенно. Ингибиторы тромбина (гепарин, эноксапарин) в качестве «стандартного лечения» применяли только в случаях введения альтеплазы.

Повторные записи ЭКГ 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 менее 30% в сравнении с исходным уровнем — отсутствие эффекта ТЛТ.

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

Рецидивом ИМ в первые 18 часов наблюдения считали развитие повторного болевого приступа, продолжавшегося не менее 20 минут и сопровождавшегося увеличением подъемов сегмента ST на 1 мм и более в двух и более последовательных отведениях ЭКГ в сравнении с предшествующей записью. Реинфаркты 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. Уровень 30-дневного риска смерти больных ИМ оценивали в баллах в соответ-

Рисунок 1. Динамика сегмента ST через 60 и 90 минут от начала ТЛТ в зависимости от проводимых антитромбоцитарных вмешательств



ствии с известной шкалой TIMI. Безопасность лечения оценивали по частоте кровотечений в двух группах больных.

Всего в исследование было включено 111 пациентов, госпитализированных в связи с развитием острого коронарного синдрома, сопровождавшегося подъемами сегмента ST на ЭКГ. Характеристика больных при госпитализации отражена в табл. 1. Преобладающей была группа больных в возрасте от 50 до 69 лет (57,7%). Большинство составляли мужчины (74,8%). 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 больным. 54 больных получали ингибиторы тромбина. Внутривенное введение бета-блокаторов осуществлялось у 64 (57,7%) пациентов. Большинству больных проводили внутривенную инфузию нитроглицерина. Сравнение 2-х групп больных ИМ (получавших только аспирин, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию) показало достоверно большую частоту курения (66,7% против 43,1%, $p = 0,011$) и случаев переднего ИМ (61,7% против 41,2%, $p = 0,025$) в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии.

Других различий по представленным в таблице показателям между группами не было.

Анализ данных проводился 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 применялся тест Вилькоксона. Данные и результаты при расчете по вышеуказанным непараметрическим тестам представлены как Me (25%–75%). При сравнении дискретных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Для оценки изменения дискретных переменных в динамике применялся критерий χ^2 МакНемара. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

ТЛТ проводилась в среднем через 2 часа 54 минуты от развития ИМ. Назначение нагрузочной дозы КЛОПИДОГРЕЛА на догоспитальном этапе происходило в среднем на 54 мину-

ты раньше по отношению к госпитальному началу лечения.

Оценка степени «разрешения» ST через 60, 90 и 180 минут от начала ТЛТ не выявила существенных различий между двумя группами больных — получивших только аспирин и получивших одновременно два антитромбоцитарных средства. Более детальный анализ показал тенденцию к достижению лучших показателей «разрешения» ST (смещение $\geq 70\%$) в случаях догоспитального назначения клопидогрела при сравнении с больными, получившими КЛОПИДОГРЕЛ при госпитализации и только аспирина (рис. 1). При этом частота снижения элевации ST на 70% и более по отношению к исходному уровню в вышеуказанных группах составляла соответственно 28%, 14,3%, 9,8% ($p = 0,11$) через 60 минут и 36%, 17,1%, 17,7% ($p = 0,14$) через 90 минут от начала ТЛТ. Электрокардиографические критерии отсутствия реперфузии отмечались практически с одинаковой частотой в 3-х группах больных ИМ.

Полученные нами данные согласуются с результатами 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 (4). Тем не менее, данные небольшого субанализа больных ИМ в рамках этого исследования (6), равно как и наши результаты, свидетельствуют о тенденции к повышению эффективности ТЛТ при условии более раннего (догоспитального) назначения нагрузочной дозы КЛОПИДОГРЕЛА.

Во всех 111 случаях госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, сопровождавшегося подъемами ST, был диагностирован ИМ; в 95 случаях (85,6%) — 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-м — в группе комбинированной

терапии прием антитромбоцитарных средств был временно прекращен в связи с возникавшими подозрениями на расслаивающую аневризму аорты (у 1 больного) и внутреннее кровотечение (у 3 больных). Во всех случаях эти подозрения не были подтверждены, в дальнейшем больным был возобновлен прием одного аспирина.

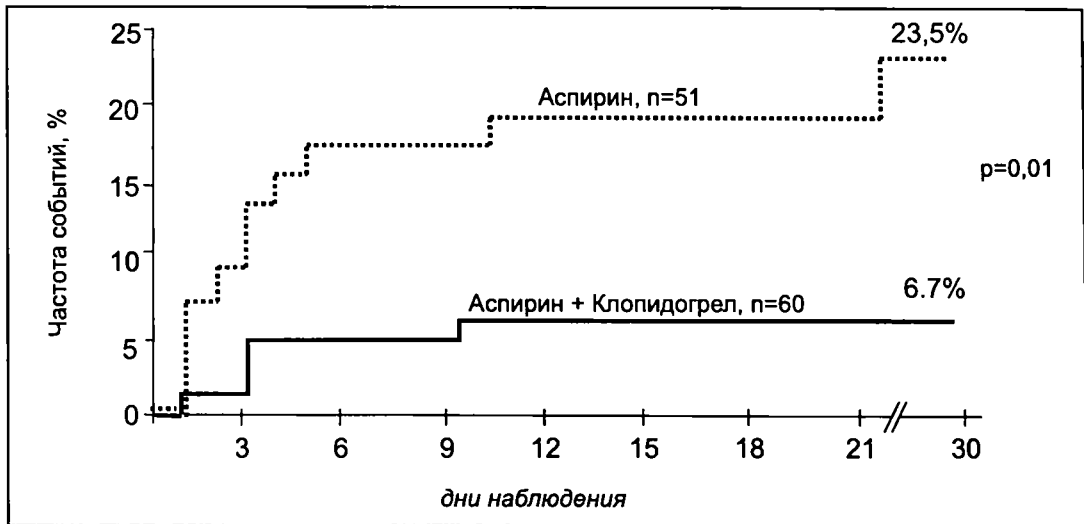
Случаев значительных кровотечений со снижением уровня гемоглобина на 5 г/л и более, с потребностью в гемотрансфузиях, внутричерепных и забрюшинных кровотечений среди больных обеих групп не было. В группе аспирина имелись 3 случая (5,9%) малых кровотечений (2 желудочно-кишечных, 1 из десен). В группе комбинированной антитромбоцитарной терапии имели место также 3 случая (5%) малых кровотечений (2 желудочно-кишечных, 1 рецидивировавшее носовое кровотечение). Все кровотечения были купированы консервативной терапией и не представляли угрозы для жизни. Наши данные полностью согласуются с результатами крупных рандомизированных исследований, свидетельствующих об отсутствии дополнительного риска геморрагических осложнений при применении комбинации двух антитромбоцитарных средств в госпитальную фазу лечения ИМ (4, 5).

Анализ исходов ИМ проводили по истечению 30-ти дней наблюдения «по намерению лечить». За время наблюдения умерли 8 (7,2%) больных. Причинами смерти являлись разрыв миокарда (6 случаев), кардиогенный шок (2 случая). Все летальные исходы зарегистрированы в период госпитализации. Среди больных ИМ, получавших комбинированную терапию, имелась тенденция к снижению риска сердечной смерти, развития нефатального рецидива ИМ (табл. 2). Кумулятивная частота сердечных смертей или нефатальных рецидивов ИМ, а также сердечных смертей либо нефатальных рецидивов ИМ, либо возвратной стенокардии и была достоверно меньшей в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии. Обращало внимание, что снижение риска коронарных событий в пользу комбини-

Таблица 2. Исходы ИМ с подъемами сегмента ST к 30-му 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
Сердечная смерть	6 (11,8%)	2 (3,3%)	0,09
Нефатальный рецидив ИМ	5 (9,8%)	2 (3,3)	0,16
Возвратная стенокардия	11 (21,6%)	11 (18,3%)	0,42
Сердечная смерть или нефатальный рецидив ИМ	12 (23,5%)	4 (6,7%)	0,01
Сердечная смерть или нефатальный рецидив ИМ, или возвратная стенокардия	21 (41,2%)	13 (21,7%)	0,02

Рисунок 2. Случаи сердечной смерти или нефатальных рецидивов ИМ в течение 30 дней в зависимости от проводимых антитромбоцитарных вмешательств



рованной антитромбоцитарной терапии отмечено уже в первые дни наблюдения (рис. 2).

В исследованиях CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2 применение КЛОПИДОГРЕЛА «поверх» аспирина было ограничено госпитальной фазой лечения больных ИМ. При этом было продемонстрировано снижение риска смерти от всех причин либо нефатальных рецидивов ИМ, либо мозговых инсультов на 9% ($p = 0,002$, COMMIT/CCS-2), кумулятивной частоты смертей от всех причин либо нефатальных рецидивов ИМ, либо сохраняющейся окклюзии инфаркт-связанных коронарных артерий при коронарной ангиографии на 36% ($p < 0,001$,

CLARITY-TIMI 28). Важно отметить, что оба независимых исследования показали отсутствие дополнительного риска геморрагических осложнений при применении КЛОПИДОГРЕЛА в комплексной терапии больных ИМ с подъемами ST.

Собственный опыт, подтверждая существенное снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений и безопасность, показывает возможность догоспитального начала и пролонгированного (в течение месяца) применения комбинации КЛОПИДОГРЕЛА и аспирина в лечении ОКС (ИМ) с подъемами сегмента ST на ЭКГ.

Литература

1. 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.
2. 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;358:527-533.
3. Steinhubl S.R., Berger P.B., Tift Mann III J. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
4. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Eng. J. Med.* 2005;352:1179-1189.
5. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
6. Montalescot et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation myocardial infarction. The Prehospital CLARITY-TIMI 28 substudy. *AHA* 2005. Presentation 2691.