

УДК 616.132.2-008.64-08:615.224

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В.А. Снежицкий

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В статье приводятся данные крупных рандомизированных клинических испытаний клопидогреля для лечения больных с острым коронарным синдромом. В большинстве исследований показан положительный клинический эффект.*

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия, клопидогрель, аспирин.

*In the article the results of big clinical trials on clopidogrel for treatment of the patients with an acute coronary syndrome are discussed. In the majority of researches the positive clinical effect has been shown.*

**Key words:** an acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, clopidogrel, aspirin.

Результаты анализа крупнейших исследований клопидогреля в лечении больных с атеротромботическими событиями или с угрозой их развития имеют для практического врача огромное значение.

Недавно опубликованные результаты двух анализов данных исследований CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [7] и CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) [2], проведенных методом стратификации риска, продемонстрировали постоянное преимущество применения антагониста АДФ рецепторов клопидогреля у больных со всеми категориями риска, участвовавших в данных исследованиях.

Первое исследование, проведенное методом стратификации показателей риска тромбоза при инфаркте миокарда (ТМІ), выявило, что применение клопидогреля (по сравнению с плацебо) в сочетании со стандартной терапией, которая включала аспирин, давало лучшие результаты у больных острым коронарным синдромом (ОКС) без повышения сегмента ST в группах низкого, среднего и высокого риска [7]. Результаты этого анализа методом стратификации риска у больных, получавших клопидогрель в дополнение к стандартной терапии с аспирином, по сравнению со стандартной терапией с аспирином, выявили 29%-е снижение относительного риска (ОР) в группе низкого риска, 15%-е снижение в группе среднего риска и 27%-е снижение в группе высокого риска.

В исследовании CURE больные, госпитализированные по поводу нестабильной стенокардии (боль в сердце) или мелкоочагового (без зубца Q) инфаркта миокарда, получали курс лечения продолжительностью до 1 года клопидогрелем или плацебо в сочетании со стандартной терапией, которая включала аспирин. Первичным комбинированным критерием результата в исследовании CURE были инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или смерть от сердечно-сосудистого нарушения. До-

полнительным первичным комбинированным критерием результата были ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистого нарушения или рефрактерная ишемия. Ретроспективный анализ проведен для пациентов, участвовавших в исследовании CURE, методом стратификации по уровню риска ТМІ на основе семи независимых предикторов.

Взаимосвязь показателя риска с осложнениями, связанными с кровотечением, не оценивалась. Однако анализ показал, что увеличение числа событий, связанных с кровотечением, в случаях применения клопидогреля (по сравнению с плацебо) в дополнение к стандартной терапии с аспирином, было одинаковым для всех категорий риска. Выявлено также преимущество по дополнительному первичному критерию результата (смерть от сердечно-сосудистых нарушений, ИМ, инсульт или рефрактерная ишемия).

Исследование CURE, показало, что применение клопидогреля в дополнение к стандартной терапии, включающей аспирин, при продолжительности приема клопидогреля до 1 года значительно (на 20%,  $p = 0,00009$ ) снижало риск наступления комбинированного конечного события (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых нарушений) у больных с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q по сравнению с группой, получающей плацебо в дополнение к стандартной терапии с аспирином. Анализ дополнительного первичного комбинированного критерия (ИМ, смерть от сердечно-сосудистых нарушений или рефрактерная ишемия) выявил 14%-е снижение ОР ( $p = 0,0005$ ).

Второе исследование под названием «Эффективность клопидогреля в сравнении с аспирином для предупреждения острого инфаркта миокарда у больных с атеротромбозом, сопровождающимся клиническими проявлениями (исследование CAPRIE)», показало, что клопидогрель значительно снижает частоту острого ИМ у больных с любым уровнем риска, исследованных в CAPRIE. В исследовании CAPRIE больные, недавно перенесшие

ИМ, инсульт или имеющие выраженное поражение периферических артерий, получали клопидогрель или аспирин с продолжительностью курса до 3 лет. Первичным комбинированным критерием результата в исследовании CAPRIE были ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистого нарушения.

Результаты исследования CAPRIE, показали, что длительное (до 3 лет) применение клопидогреля приводило к 8,7%-му снижению относительного риска ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистого нарушения по сравнению с аспирином ( $p = 0,043$ ) у больных, недавно перенесших ИМ или инсульт, либо имеющих выраженное поражение периферических артерий.

Результаты анализа, показали, что в целом клопидогрель давал 19,2%-е СОР для ОИМ. Когда больных ИМ, участвовавших в исследовании CAPRIE, стратифицировали по числу факторов риска, было обнаружено одинаковое снижение риска во всех группах, независимо от его исходного уровня. Однако абсолютные разности частот событий были самыми большими у больных, имеющих более 5 факторов риска.

Дополнительная польза назначения клопидогреля больным, уже получающим аспирин, продемонстрирована при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и острых коронарных синдромах (ОКС) без подъема сегмента ST [3,5-6]. Продолжительность приема плавикса после ЧКВ составляет 9-12 месяцев.

**Клопидогрель в дополнение к стандартной терапии инфаркта миокарда. Данные испытания COMMIT.** В журнале The Lancet опубликованы первые результаты крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого испытания COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) [4], посвященного оценке эффективности добавления клопидогреля и метопролола у больных ОКС с подъемом ST.

В испытание COMMIT, называемое также вторым китайским сердечным исследованием Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) [4], с августа 1999 г. по февраль 2005 г. включено 45 852 пациента, поступивших в 1250 госпиталей Китая с клиникой ИМ в пределах 24 часов от начала симптомов и подъемом ST/блокадой левой ножки пучка Гиса (93% участников) или депрессией ST (7%). Исключались больные, направленные на первичное ЧКВ, пациенты, имеющие терминальные заболевания либо высокий риск развития побочных реакций на терапию антиагрегантами (аллергия на аспирин, активное кровотечение, геморрагические диатезы) или  $\beta$ -блокатором (артериальное давление  $< 100$  мм рт.ст., частота пульса  $< 50$  в минуту, высокая степень блокады сердца, кардиогенный шок).

На прием клопидогреля (75 мг/сутки) был ран-

домизирован 22 961 пациент, на прием плацебо – 22 891. Клопидогрель/плацебо вместе с аспирином (162 мг) давались немедленно после рандомизации. Вмешательство продолжалось 28 суток или до выписки из стационара (для выживших средняя продолжительность терапии клопидогрелем составила 15 суток). На этот же срок было запланировано наблюдение за исходами.

Первичными объектами наблюдения была комбинация смерти от любой причины, рецидива ИМ (ре-ИМ) и инсульта, а также отдельно смерть от любой причины.

Все данные анализировались международным координационным центром в Оксфорде (Великобритания).

### Результаты

Диагноз ИМ был подтвержден местными исследователями в 95,8% случаев. В остальных случаях установлен окончательный диагноз возможного ИМ (1,8%), нестабильной стенокардии (1,3%) или другого заболевания (1,1%). Тем не менее, все рандомизированные пациенты были включены в анализ, согласно намеченному лечению (intention-to-treat). Группы вмешательства и контроля были сходны по базовым характеристикам и проведенной основной терапии. Средний возраст пациентов составил 61 год (из них 26% в возрасте  $\geq 70$  лет). Среднее время от начала симптомов до рандомизации было 10 часов (для 34% случаев  $\leq 6$  часов). Перенесенный ИМ отмечен у 8% больных, артериальная гипертензия – у 43%. Аспирин до госпитализации получали 18% пациентов. Тромболитическая терапия (ТЛТ) была проведена у 54% участников, в большинстве случаев непосредственно перед рандомизацией. Гепаринотерапию получили 75% больных, а антиагреганты, не предусмотренные испытанием – 10%. Основными причинами прекращения вмешательства были кровотечения (2,4% в группе клопидогреля против 2,2% в группе плацебо) и выполнение ЧКВ (3,0% против 3,1%, соответственно) без достоверных межгрупповых различий. Частота обеих предусмотренных первичных точек при приеме клопидогреля оказалась достоверно ниже, чем в контроле. Для комбинации смертности, ИМ и инсульта это снижение составило 9% (9,2% против 10,1%;  $p=0,002$ ), для общей смертности – 7% (7,5% против 8,1%;  $p=0,03$ ). В переводе на абсолютные цифры эта польза составила 9 предотвращенных событий на 1000 пролеченных в течение 2 недель.

Терапия клопидогрелем привела к уменьшению риска фатального и нефатального ре-ИМ на 14% ( $p=0,02$ ) без существенного влияния на частоту инсультов любого типа (0,9% против 1,1% в контроле;  $p=0,11$ ), в том числе ишемического/неизвестного (0,7% против 0,8%, соответственно;  $p=0,10$ )

и геморрагического (0,2% против 0,2%;  $p=0,90$ ). Не отмечено связи между лечением клопидогрелем и риском таких основных клинических событий, как кардиогенный шок, сердечная недостаточность, разрывы сердца, фибрилляция желудочков или асистолия, легочная эмболия. При анализе сроков наступления эффекта вмешательства оказалось, что, несмотря на отсутствие первой нагрузочной дозы, польза от терапии клопидогрелем появилась уже в первые сутки (11% редукция риска комбинированной первичной точки;  $p=0,014$ ) за счет, главным образом, снижения частоты общей смертности на 11% ( $p=0,019$ ). Кроме того, эффект вмешательства был выше при более раннем поступлении пациентов: в первые 6 часов – 16%; от 6 до 13 часов – 10%; от 13 до 24 часов – -1% ( $p$  для тренда 0,02).

Эффективность клопидогреля проявилась в различных возрастных группах: снижение риска на 7% – в возрасте <60 лет, на 10% – в возрасте 60-69 лет и на 9% – в возрасте  $\geq 70$  лет. Однако, поскольку частота событий у престарелых была выше, абсолютная польза вмешательства у тех, кому было за 70 лет, оказалась больше (13 предотвращенных событий на 1000 пролеченных), чем у лиц моложе 60 лет (4 предотвращенных события на 1000 получивших лечение).

Польза клопидогреля отмечена как у пациентов, получивших ТЛТ (11% редукция риска), так и у не лечившихся фибринолитиком (7%;  $p=0,4$ ).

Терапия клопидогрелем не привела к повышению риска жизнеугрожающих (требующих трансфузии, фатальных и церебральных) кровотечений – 0,58% против 0,55% в контроле ( $p=0,59$ ), в том числе у пациентов, которым проводилась ТЛТ – 0,65% против 0,63% ( $p=0,88$ ), и у тех, чей возраст был старше 70 лет – 0,84% против 0,72% ( $p=0,48$ ). Тем не менее, вмешательство было связано с увеличением частоты малых кровотечений (3,6% против 3,1% в контроле или на 4,7 случая на 1000 пролеченных;  $p=0,005$ ).

Выводы исследования COMMIT. У больных ИМ добавление клопидогреля в дозе 75 мг/сутки к стандартной терапии привело к умеренному, но достоверному, снижению риска основных сердечно-сосудистых событий. С учетом безопасности такого вмешательства, полагают авторы испытания, клопидогрель должен быть назначен всем пациентам с ИМ при отсутствии явных противопоказаний, возможно с применения нагрузочной дозы.

Более продолжительное применение клопидогреля после выписки из стационара изучалось в испытании CHARISMA.

Международный коллектив исследователей под общим руководством Сердечно-сосудистого Координационного Центра Клиники Кливленда (США) [1] провел первое крупное испытание долговремен-

ного профилактического использования двойной антитромбоцитарной терапии у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Исследование CHARISMA (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) было проведено в 32 странах, включая Россию, как проспективное многоцентровое (768 центров) рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое испытание эффективности и безопасности терапии клопидогрелем (75 мг/сутки) плюс аспирин (75-162 мг/сутки) против терапии аспирином плюс плацебо для предотвращения сердечно-сосудистых событий. Было включено 15603 пациента в возрасте 45 лет и старше (средний возраст 64 года; мужчин 70%), которые имели множественные факторы риска атеротромбоза – около 20% участников (диабет, диабетическую нефропатию, асимптоматичный стеноз сонных артерий  $\geq 70\%$  просвета, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, курение, возраст старше 65 лет для мужчин и 70 лет для женщин), или документированную коронарную болезнь сердца – около 50% участников, или документированную цереброваскулярную болезнь – около 35% участников, или документированную симптоматическую болезнь периферических артерий – около 23% популяции. Исключались больные, принимающие пероральные антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства на длительной основе, имеющие установленные показания к приему клопидогреля (например, недавно перенесенные ОКС или реваскуляризация миокарда). Контрольное наблюдение выполнялось через 1, 3, 6 месяцев после рандомизации и далее, каждые 6 месяцев, до окончания испытания, которое продолжалось с медианой 28 месяцев.

Первичной точкой эффективности была комбинация первых клинических событий: инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистой причины. Вторичные точки дополнительно включали другие ишемические события: госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, транзиторные ишемические атаки, реваскуляризации любой локализации. Первичной точкой безопасности служила частота тяжелых кровотечений по градации GUSTO, включающие смертельные и внутричерепные геморрагии, кровотечения, приводящие к гемодинамической нестабильности при необходимости заместительной трансфузионной терапии, инотропной поддержки или хирургического вмешательства. В результате 7802 пациента получали клопидогрель плюс аспирин (группа вмешательства) и 7801 – плацебо плюс аспирин (группа контроля), однако прием препаратов досрочно прекратили, соответственно, 20,4% и 18,2% участников ( $p<0,001$ ), в том числе 4,8% и 4,9% – из-за

побочного действия. Более трех четвертей пациентов популяции имели установленную сердечно-сосудистую патологию, две трети принимали статины, две трети – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, более половины –  $\beta$ -блокаторы и около четверти – блокаторы рецепторов ангиотензина II. Частота первичной конечной точки отмечена у 6,8% пациентов группы вмешательства против 7,3% в группе контроля без достижения значимости статистических различий (ОР – 0,93; 95%; доверительный интервал [ДИ] 0,83-1,05;  $p=0,22$ ). Различия в частоте вторичной конечной точки, включавшей комбинацию всех атеротромботических событий и реваскуляризации, оказались на пограничном уровне – 16,7% против 17,9% в контроле (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86-0,995;  $p=0,04$ ).

Хотя риск тяжелых кровотечений в группе клопидогреля имел только тренд к увеличению: 1,7% против 1,3% в контроле (ОР 1,25;  $p=0,09$ ), частота умеренных геморрагий в группе вмешательства была значительно выше: 2,1% против 1,3% (ОР 1,62;  $p<0,001$ ).

При подгрупповом анализе среди 3284 асимптоматических пациентов в группе вмешательства отмечено недостоверное 20% увеличение ОР первичной точки (6,6% против 5,5% в контроле;  $p=0,20$ ), однако выявлено значимое повышение уровня смерти от любой причины (5,4% против 3,8% в контроле;  $p=0,04$ ) и от сердечно-сосудистых причин (3,9% против 2,2%;  $p=0,01$ ). Среди 12153 симптоматических больных, напротив, терапия клопидогрелем выглядела несколько более эффективной: ОР первичной точки снизился на 12% (6,9% против 7,9%;  $p=0,046$ ), однако без влияния на риск сердечно-сосудистой смертности. Частота тяжелых кровотечений в указанных подгруппах участников достоверно не различалась, но с трендом в пользу плацебо. Уровень умеренных геморрагий был значительно реже в контрольной группе, но только среди симптоматических пациентов (1,3% против 2,1% в группе клопидогреля;  $p<0,001$ ). Комбинация клопидогрель плюс аспирин у бессимптомных больных с факторами риска не должна использоваться из-за повышения общей и сердечно-сосудистой смертности в этой подгруппе участников.

Выводы на основании полученных результатов испытания CHARISMA следующие:

Общие результаты исследования необходимо расценивать с точки зрения деления всех пациен-

тов, принявших участие в наблюдении, на две подгруппы:

1. У пациентов с множественными факторами риска и со стабильной сердечно-сосудистой патологией долговременное применение комбинации клопидогрель плюс аспирин не оказалось более эффективным, чем один аспирин, в снижении риска инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности.

2. У пациентов с диагностированными атеротромботическими сердечно-сосудистыми заболеваниями получен позитивный результат комбинированной терапии (снижению на 12% первичной конечной точки).

Таким образом, убедительная польза применения клопидогреля продемонстрирована в исследованиях CAPRIE (преимущество монотерапии клопидогреля у пациентов с недавним ИМ или ОНМК в сравнении с аспирином), CURE, CREDO, COMMIT (доказана польза двойной клопидогрель + аспирин терапии у пациентов с ОКС и PCI). Результаты исследования CHARISMA для назначения длительной двойной терапии (клопидогрель + аспирин) требуют выделения подгруппы симптомных больных высокого риска.

#### Литература

1. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events / D.L. Bhatt [et al.] // N Engl J Med. – 2006 – Vol. 354, N 20. – P. 1706-1717.
2. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329-1339.
3. Eriksson, P. Long-term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the «Emperor's New Clothes» revisited / P. Eriksson // Eur. Heart J. – 2004. Vol. 25. – P. 720-722.
4. Garton, M. COMMIT/CCS-2 studies / M. Garton // Lancet. – 2006. – Vol. 368(9536), N 19. – P.642.
5. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study / S. Mehta [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 527-533.
6. For the CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation: early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial / S.R. Steinhubl [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2411-2420.
7. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The CURE study / S. Yusuf [et al.] // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 494-502.

Поступила 20.11.07