

Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк, П.П. Звонар, В.М. Мізюк

Атерокард в лікуванні гострого коронарного синдрому (нестабільної стенокардії) без підйому сегмента ST.

Івано-Франківський державний медичний університет

Резюме. Атерокард (клопідогрель) – новий засіб вітчизняної фармакологічної промисловості, за своєю терапевтичною активністю близький до відомого французького препарату Плавиксу. Проведені клінічні випробування Атерокарду у хворих на гострі коронарні синдроми без підйому сегмента ST (нестабільну стенокардію) дали наступні результати.

У хворих, що отримували Плавикс (30 чол.) індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів знизився з $76,5 \pm 0,8\%$ до лікування до $29,5 \pm 0,3\%$ на 14-й день лікування і до $19,5 \pm 0,2\%$ на 28-й день лікування (норма 22-35%). У хворих, що отримували Атерокард (30 чол.) індекс агрегації тромбоцитів знизився з $77,5 \pm 0,9\%$ до лікування до $31,5 \pm 0,4\%$ на 14-й день лікування і до $20,0 \pm 0,4\%$ на 24-й день лікування. За ефективністю, частотою небажаних ефектів, переносимістю обидва препарати є біоеквівалентними.

Ключові слова: *клопідогрель, гострий коронарний синдром, агрегація тромбоцитів.*

На підставі результатів проведеного у 2002 році мета-аналізу антитромбоцитарної терапії при ГКС «Адміністрація з продуктів харчування і медикаментів США» затвердила Клопідогрель як засіб протиішемічної терапії у хворих на ГКС без підйому сегмента ST - клас IA (E. Braunwald et al., 2002). Водночас рандомізованим дослідженням CLASSIC (2000) була доведена однакова ефективність «Клопідогрель + Аспірин» і «Тиклопідин+ Аспірин» як комплекс для профілактики ускладнень після стентування коронарних артерій.

В Рекомендаціях Американського кардіологічного коледжу та Американської асоціації кардіологів (2004), підкреслено, що хворим на ГКС, яким проведена коронарографія і заплановано черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), необхідно призначати Клопідогрель, прийом якого слід проводити не менше місяця після встановлення металічного стента без покриття («чистого» стента) і упродовж 3-х місяців при використанні елутинг-стента з сиролімусом та 6-ти місяців при застосуванні стента з паклітакселем. При цьому у хворих без високого ризику кровотечі лікування Клопідогрелем має тривати упродовж 12-ти місяців (клас IB).

Атерокард (Клопідогрель, Плавикс) – новий вітчизняний антитромбоцитарний засіб для лікування гіперагрегатних станів. Сьогодні він активно впроваджується в Україні в якості препарату для лікування гострих коронарних синдромів (ГКС), до яких відносять нестабільну стенокардію (НС), не Q-інфаркт міокарда (не-Q-ІМ) та Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ).

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилось 60 хворих на нестабільну стенокардію без підйому сегмента ST, 30 з яких отримували Атерокард виробництва ЗАТ «Київський вітамінний завод», а інших 30 так само рандомізованих – Плавикс (виробництва «Sanofi-Winthrop Industrie» (Франція). Вік хворих обох груп коливався у межах 25-65 років.

У дослідження не включали хворих з підвищеною чутливістю до досліджуваного препарату, вагітністю, лактацією, порушенням функції печінки і нирок, гострою кровотечею, кардіогенним шоком, коагулопатіями, будь-якими іншими супутніми декомпенсованими хворобами або гострими, невідкладними станами, наявність яких здатна вплинути на результати дослідження, участь хворих у будь-якому іншому клінічному випробуванні і у випадках необхідності супутнього призначення нерекomenдованих лікарських засобів під час проведення дослідження.

Пацієнти обох груп (основної, що отримували Атерокард і контрольної, що отримували Плавикс) лікувались засобами базової терапії, яка була однаковою для обох груп: β -адреноблокатори (пропранолол - метопролол), пролонговані нітрати (моносан), інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента (каптоприл - еналаприл), ліпідзнижувальні засоби (аторвастатин).

Атерокард призначали хворим в дозі 75 мг/добу виробництва ЗАТ «Київський вітамінний завод». Хворі контрольної групи отримували препарат Плавикс в такій же дозі (75 мг/добу), виробництва «Sanofi-Winthrop Industrie» (Франція).

Курс лікування складав 28 днів. Всі дослідження проведені в кардіологічній клініці кафедри госпітальної терапії №1 з курсом клінічної імунології (завідувач – д. мед. н., професор Н.М. Середюк) та терапії №3 з курсом сестринської справи (завідувач – д. мед. н., професор І.П. Вакалюк). У період рандомізації у кожного потенційного суб'єкта дослідження проводили всі зазначені вище клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження. Після обстеження у випробування включали лише тих хворих, які дали письмово інформовану згоду на участь у випробуванні і відповідали критеріям включення/виключення.

Середній вік обстежених хворих в цілому складав ($52,10 \pm 2,60$) років, в тому числі ($52,40 \pm 1,20$) у хворих основної групи і ($53,70 \pm 1,90$) – контрольної групи.

Тривалість клінічних проявів ішемічної хвороби серця у хворих основної групи склала ($7,21 \pm 0,41$) років, а контрольної - ($5,70 \pm 0,30$) років. Супутню артеріальну гіпертензію мали 21 хворий основної групи і 20 - контрольної групи. Приблизно однаковими були хворі й за показниками клінічного обстеження.

У всіх хворих, до і після лікування, застосовували наступні дослідження:

- клінічне обстеження (аналіз загродинно-больового синдрому, кількість нападів грудної жаби за добу та за тиждень, кількість додатково споживаних таблеток нітрогліцерину по 0,5мг сублінгвально; ЧСС, АТ).
- електрокардіографія у спокої в 12 відведеннях.
- загальний аналіз крові: еритроцити, гемоглобін, колірний показник, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ.
- загальний аналіз сечі: рН, питома вага, білок, глюкоза, лейкоцити, еритроцити, циліндри.
- біохімічний аналіз крові: холестерин, АЛТ, АСТ, креатинін, глюкоза, загальний білок.
- коагулограма: АДФ-індукована агрегація тромбоцитів (аналізатор AP2110 НТЦ «Солар») з використанням АДФ в концентрації 1,25 мкмоль/л.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statistica for Microsoft" (Лобач С.М., Губенко А.В., Бабич П.М., 2001).

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати показали, що у хворих обох груп зменшилась кількість нападів стенокардії за добу. У хворих першої групи до лікування спостерігалось $7,5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) нападів. Упродовж першої доби від початку застосування Атерокарду їх кількість зменшилась до $6,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) нападів, на другий день лікування до $6,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), на 3-ю добу цей показник склав $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), а в подальшому нападів стенокардії взагалі не спостерігалось.

Кількість додатково споживаних за добу таблеток нітрогліцерину до застосування Атерокарду склала $10,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), на другий день лікування - $5,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), на третій - $3,0 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), а в подальшому потреби в застосуванні нітрогліцерину взагалі не було.

У групі хворих, що отримували Плавикс до його застосування спостерігалось $6,3 \pm 0,3$ нападів стенокардії на добу ($p < 0,05$), на другий день - $3,4 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), на 3-ю добу цей показник склав $2,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), а відтак напади стенокардії припинились.

Кількість додатково вживаних за добу таблеток нітрогліцерину за добу до застосування Плавиксу складала $11,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), на другу добу - $4,0 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), на 3-й добу - $2,0 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), а в подальшому такої необхідності не було.

Таким чином клінічні ознаки ішемії упродовж перших трьох днів лікування обома досліджуваними препаратами зменшувались, а в подальшому до 14-го дня зникали.

Динаміка показників частоти серцевих скорочень, САТ і ДАТ також виявилась позитивною (табл.1).

Результати клінічного дослідження хворих на ішемічну хворобу серця - гострий коронарний синдром (нестабільну стенокардію) без підйому сегмента ST							
Препарат/ Показники	До лікування	День лікування					
		1	2	3	14	21	28
Атерокард (n=30)							
ЧСС, уд. за хв.	$72,0 \pm 0,6$	$68,0 \pm 0,9^*$	$66,0 \pm 0,8^*$	$68,4 \pm 0,5^*$	$66,2 \pm 0,5^*$	$66,0 \pm 0,4^*$	$65,7 \pm 0,6^*$
САТ, мм.рт.ст.	$148,4 \pm 1,4$	$140,5 \pm 0,4^*$	$135,0 \pm 0,5^*$	$130,5 \pm 0,4^*$	$125,0 \pm 0,5^*$	$120,0 \pm 0,4^*$	$120,0 \pm 0,4^*$
ДАТ, мм.рт.ст.	$96,7 \pm 0,7$	$85,0 \pm 0,4^*$	$85,7 \pm 0,4^*$	$80,0 \pm 0,5^*$	$75,5 \pm 0,7^*$	$75,3 \pm 0,7^*$	$75,5 \pm 0,7^*$
Плавикс (n=30)							
ЧСС, уд. за хв.	$78,2 \pm 0,8$	$68,0 \pm 0,6^*$	$63,0 \pm 0,8^*$	$66,0 \pm 0,8^*$	$66,0 \pm 0,6^*$	$65,0 \pm 0,6^*$	$65,7 \pm 0,5^*$
САТ, мм.рт.ст.	$143,4 \pm 1,3$	$135,0 \pm 0,5^*$	$130,5 \pm 0,4^*$	$125,0 \pm 0,5^*$	$125,0 \pm 0,5^*$	$120,0 \pm 0,4^*$	$120,0 \pm 0,4^*$
ДАТ, мм.рт.ст.	$94,5 \pm 0,7$	$85,0 \pm 0,4$	$85,0 \pm 0,4$	$80,0 \pm 0,5$	$75,5 \pm 0,7$	$75,5 \pm 0,7$	$75,5 \pm 0,7$
* $p > 0,05$							
Примітка. p – вірогідність різниці показників до величин до лікування							

Застосоване лікування не змінювало й показники гемограми та лейкоцитограми. Не зафіксовано яких-небудь вірогідних змін з боку ШОЕ та кількості тромбоцитів (табл.2).

Таблиця 2

Динаміка показників загального аналізу крові у хворих на гострі коронарні синдроми (нестабільну стенокардію) без підйому сегмента ST

Показники гемограми	Здорові	Атерокард (n=30)		Плавикс (n=30)	
		До ліку-вання	Після курсу лікування	До ліку-вання	Після курсу лікування
Еритроцити, •10 ¹² /л	3,7-4,7	4,20±0,05	4,30±0,04*	4,40±0,04	4,60±0,03*
Гемоглобін, г/л	115-145	128,4±0,9	127,6±0,8*	128,0±0,7	126,5±0,6*
КП, од.	0,86-1,10	0,96±0,01	0,92±0,01*	0,94±0,01	0,92±0,01*
Лейкоцити, •10 ⁹ /л	4-8,8	5,8±0,2	5,4±0,2*	6,4±0,2	6,2±0,1*
					p>0,05
Тромбоцити, •10 ⁹ /л	180,0-320,0	226,8±4,2	221,2±5,1*	234,8±6,3	220,6±4,2*
ШОЕ, мм/год	чол. 2-10	4,6±0,6	4,2±0,4*	4,4±0,4	4,2±0,3*

* p>0,05
Примітка. p – вірогідність різниці показників до величин до лікування

Біохімічне дослідження крові вказувало на відсутність вірогідної динаміки після курсу лікування Атерокардом стосовно загального білка, вмісту цукру та креатиніну. Спостерігалась тенденція до зменшення активності ферментів АсАТ і АлАТ. Така закономірність мала місце у осіб як основної, так і контрольної групи (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників біохімічного аналізу крові у хворих на гострі коронарні синдроми (нестабільну стенокардію) без підйому сегмента ST

Показник	Здорові	Атерокард (n=30)		Плавикс (n=30)	
		До ліку-вання	Після курсу лікування	До ліку-вання	Після курсу лікування
Загальний білок, г/л	65-85	80,5±0,8	78,2±0,8*	81,5±0,6	80,7±0,5*
Цукор, ммоль/л	3,3-5,5	5,0±0,1	4,9±0,1*	4,7±0,1	4,8±0,1*
АЛТ, ммоль/(ч.л)	0,1-0,45	0,84±0,3	0,76±0,02*	0,78±0,02	0,62±0,02*
АСТ, ммоль/(ч.л)	0,1-0,68	0,82±0,2	0,79±0,2*	0,89±0,1	0,86±0,2*
Креатинін, мкмоль/л	70,7-106	89,7±1,6	88,0±1,8*	96,3±1,8	94,8±1,4*

* p>0,05
Примітка. p – вірогідність різниці показників до величин до лікування

Примітка. P – вірогідність різниці показників до величин до лікування.

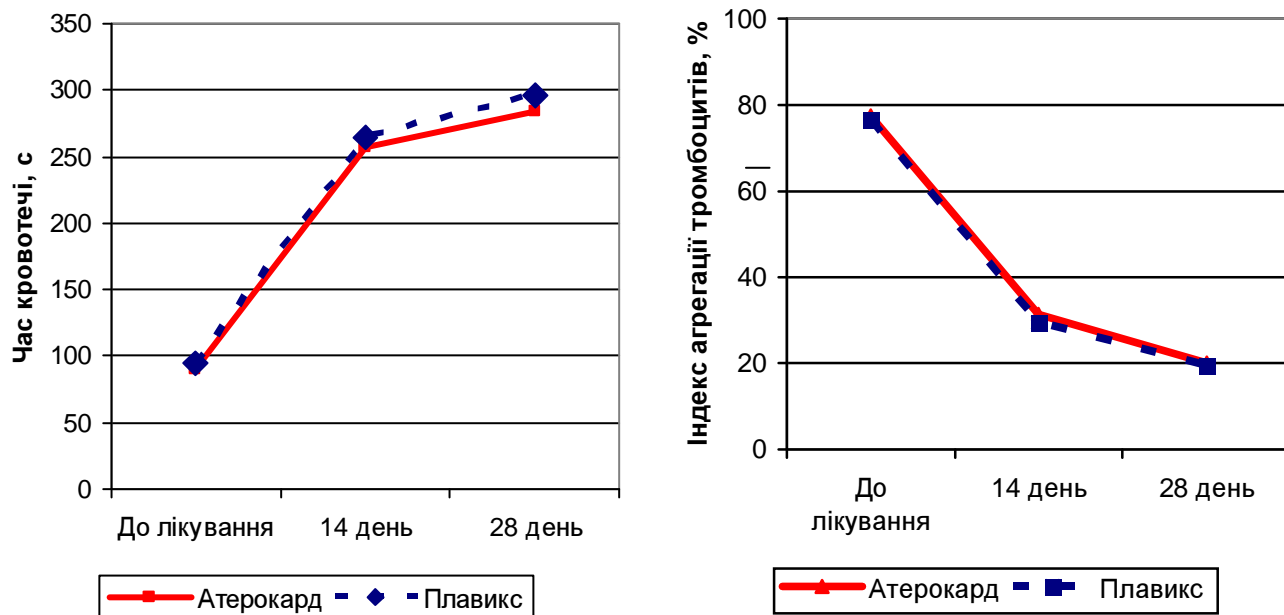
Аналізуючи динаміку часу кровотечі констатовано, що Атерокард в цілому по групі сприяв суттєвому вірогідному подовженню часу кровотечі як на 14 день, так і на 28 день лікування (табл. 4). Така ж динаміка спостерігалась і стосовно часу агрегації тромбоцитів і була зворотною щодо індексу агрегації. Останній в основній і контрольній групах суттєво знижувався (мал. 1 і мал. 2).

Таблиця 4

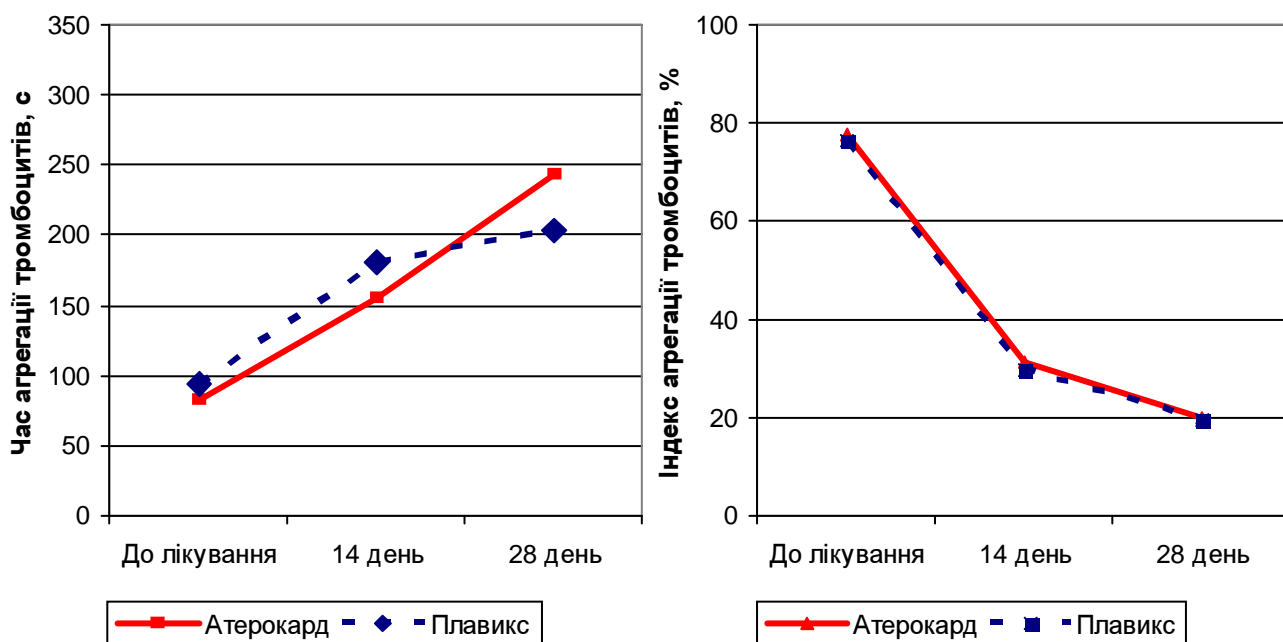
Динаміка показників часу кровотечі та агрегації тромбоцитів у хворих на гострі коронарні синдроми (нестабільну стенокардію) без підйому сегмента ST

Показник	Здорові	Атерокард (n=30)			Плавикс (n=30)		
		До лікування	День лікування		До лікування	День лікування	
			14	28		14	28
Час кровотечі, сек.	78-120	90,8±2,7	256,4±5,3*	284,6±3,6*	94,6±2,5	264,4±4,5*	296,8±3,1
Час агрегації, сек.	93-131	83,4±9,6	155,6±6,2*	243,4±7,2*	94,8±7,8	181,6±5,8*	204,4±6,7*

Ступінь (індекс) агрегації, %	22-35	77,5±0,9	31,5±0,4*	20,0±0,4*	76,5±0,8	29,5±0,3*	19,5±0,2*
* p>0,05							
Примітка. p – вірогідність різниці показників до величин до лікування							



Мал.1. Динаміка часу кровотечі у порівнянні з індексом агрегації тромбоцитів під впливом атерокарду та Плавіксу.



Мал.2. Динаміка часу та індексу агрегації тромбоцитів під впливом Атерокарду та Плавіксу.

Пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів не менше і подовження часу кровотечі та агрегації тромбоцитів теж не менше, ніж на 50% відмічені у 27 хворих (90,0%) основної групи і у 28 хворих (93,3%) контрольної групи. Не досягнуто бажаного ефекту у 3 хворих основної і 2 контрольної групи.

Не зареєстровано жодного випадку дострокового виходу хворих із дослідження у зв'язку з розвитком небажаних ефектів. Отже, препарат Атерокард не поступається за ефективністю і безпечністю застосування референтному препарату Плавікс.

Висновки

1. Результати дослідження показують, що лікарський засіб Атерокард виробництва ЗАТ «Київський вітамінний завод» є ефективним в лікуванні хворих на гострі коронарні синдроми (нестабільну стенокардію) без підйому сегмента ST.

2. Таблетки Атерокарду добре переносяться пацієнтами, не викликають патологічних лабораторних змін біологічних середовищ хворого.

3. В процесі дослідження нами не встановлено вірогідних відмінностей в ефективності препарату Атерокард та референтного препарату Плавікс.

4. На підставі отриманих результатів клінічного дослідження препарат Атерокард рекомендується до впровадження та застосування у загальній медичній практиці.

РЕФЕРАТИВНИЙ ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алябьев В. М. Требования к протоколу клинического испытания // Материалы научно-практического семинара “Клинические испытания лекарственных средств и фармаконадзор в Украине” – К.:Авиценна, 2001. – С. 17-29.
2. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепяхин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. – Москва: “Универсум Паблишинг”, 1997. – 530 с.
3. Самура Б. А., Малая Л. Т., Визир А. Д. и др. Фармакотерапия: в 2-х томах: Т.1- Харьков.: Прапор; Издательство НФАУ, 2000. - 672 с.
4. Санс С., Кестемут Г., Кромгоут Г. Тягар смертності від серцево-судинних захворювань у Європі та України // Медицина світу. - 1998. - №3. - С. 149-158.
5. Середюк Н. М., Вакалюк І. П. Гострі коронарні синдроми. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. - 192 с.
6. Середюк Н. М., Вакалюк І. П. Та інші. Діагностика та лікування невідкладних станів та загострення терапевтичних / Під заг. ред. Є.М. Нейка. – Вінниця: “Нова книга”, 2003. – 496с.
7. Середюк Н. М., Вакалюк І. П. Госпітальна терапія / Під заг. ред. Є.М. Нейка. – Київ: “Здоров’я”, 2003. – 1175с.
8. Статистично-аналітичний довідник стану здоров’я населення України у зв’язку з захворюваннями системи кровообігу. – К., 2000. – 66 с.
9. Bhatt D.L., Bertrand M.E., Berger P.B. et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting // J.Am. Coll. Cardiol.- 2002.-39.- P.9-14.
10. Bhatt D.L. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity //J.Am. Coll. Cardiol.- 2004.- 43.- P.1127-1129.
11. Braunwald E., Antman E. M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) //Circulation.- 2002.-106.- P.1893-1900.
12. Calver A.L., Blows L.J., Harmer S. et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents //Am. Heart J.-2000.-140.- P.483-491.
13. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. et al. Benefits and risks of the combination of Clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial //Circulation.- 2004.- 110.- P.1202-1208.
14. Hall P., Nakamura S., Maiello L. et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation // Circulation.- 1996.- 93.- P.215-222.
15. Kandzari D.E., Berger P.B., Kastrati A. et al. influence of Treatment Duration With a 600-mg Dose of Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Revascularization // J. Am. Coll. Cardiol.- 2004.- 44.- P.2133-2136.
16. Kastrati A., Mehilli J., Schiighlen H. et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with Clopidogrel // N. Engl. J. Med.- 2004.- 350.- P.232-238.
17. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al. Atorvastatin reduces the ability of Clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction // Circulation.- 2003.- 107.- P.32-37.
18. Leon M.B., Bairn D.S., Popma J.J. et al. A clinical trial comparing three anti-thrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators // N. Engl. J. Med.- 1998.- 339.- P.1665-1671.
19. Lepantalo A., Virtanen K.S., Heikkila J. et al. Limited early antiplatelet effect of 300 mg Clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions // Eur. Heart J.- 2004.- 25.- P.476-483.
20. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Effects of pre-treatment with Clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCICURE study // Lancet.- 2001.- 358.- P.527-533.
21. Miiller C., Buttner H.J., Petersen J.,Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents // Circulation.- 2000.- 101.- P.590-593.
22. Moussa I., Oetgen M., Roubin G. et al.Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation // Circulation.- 1999.- 99.- P.2364-2366.

23. Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study // *Circulations.*- 2003.- 108.- P.1682-1687.
24. Vivekananthan D.P., Bhatt D.L., Chew D.P. et al. Affect of Clopidogrel pre-treatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.*- 2004.- 94.- P.358-360.

Атерокард в лечении острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии) без подъема сегмента ST

Н.Н. Середюк, И.П. Вакалюк, П.П. Звонар, В.М. Мизюк

Резюме. Атерокард (клопидогрель) – новый препарат отечественной фармацевтической промышленности, который по своей терапевтической активности близок известному препарату Плавикс. Проведенные клинические исследования Атерокарда у больных с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST (нестабильной стенокардией) показали следующие результаты.

У больных, получавших Плавикс (30 чел.) индекс АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снизился с $76,5 \pm 0,8\%$, до начала лечения, до $29,5 \pm 0,3\%$ на 14-й день лечения и до $19,5 \pm 0,2\%$ на 28-й день лечения (норма 22-35%). У больных, получавших Атерокард (30 чел.) индекс агрегации тромбоцитов снизился с $77,5 \pm 0,9\%$, до начала лечения, до $31,5 \pm 0,4\%$ на 14-й день лечения и до $20,0 \pm 0,4\%$ на 24-й день лечения. По эффективности, частоте побочных эффектов, переносимости оба препарата являются биоэквивалентными.

Ключевые слова: *клопидогрель, острый коронарный синдром, агрегация тромбоцитов.*

Aterocard in treatment acute coronary syndromes without ST-segment elevation

N.Seredyuk, I. Vakalyuk, P.Zvonar, V.Mizyuk

Summary. Aterocard (clopidogrel) - a new preparation of the pharmaceutical domestic industry, which conforms to the well-known Plavix by its therapeutic activity. Clinical studies of Aterocard, carried out among the patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation had registered the following.

ADP-induced platelet aggregation index of those, who took Plavix (30 patients), has been reduced from $76,5 \pm 0,8\%$ (before the treatment) to $29,5 \pm 0,3\%$ (on the 14th day of the treatment) and to $19,5 \pm 0,2\%$ (on the 28th day of the treatment), 22-35% is the norm.

ADP-induced platelet aggregation index of those, who took Aterocard (30 patients), has been reduced from $77,5 \pm 0,9\%$ (before the treatment) to $31,5 \pm 0,4\%$ (on the 14th day of the treatment) and to $20,0 \pm 0,4\%$ (on the 24th day of the treatment). Both of the preparations are bioequivalent by efficiency, side-effect frequency, bearableness.

Key words: *clopidogrel, acute coronary syndromes, plateletes aggregation.*