

## Возможности оптимизации антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST

Е.А. Коваль

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый коронарный синдром, терапия, антитромбоцитарные препараты, клопидогрель

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения острых коронарных синдромов (ОКС), согласно данным последнего регистра ACS II Европейского общества кардиологов [4], в Украине, как и в Болгарии, смертность в течение года на 100 пролеченных составляет 9 человек, этот показатель остается наибольшим в Европе. Золотым стандартом терапии ОКС с элевацией сегмента ST является ранняя реперфузия миокарда: механическая (первичная ангиопластика со стентированием и без него) или фармакологическая (системный тромболитический) [2]. Темпы распространения инвазивной стратегии на сегодняшний день пока значительно ограничены реальными возможностями системы здравоохранения Украины, в связи с чем большую практическую значимость имеет усовершенствование системной тромболитической терапии. Наряду с применением современных фибринолитиков значительно повысить ее эффективность можно, видоизменяя и дополняя базисную терапию различными антитромбиновыми и антитромбоцитарными препаратами. Подобные доказательства уже были получены для ведения больных с ОКС без элевации сегмента ST при сравнительной оценке эффективности/безопасности применения обычного гепарина и низкомолекулярного гепарина (НМГ) клексана (ESSENCE, TIMI 11B) и блокатора рецепторов АДФ тромбоцитов клопидогреля (CURE), применение которого в дополнение к стандартной терапии аспирином позволило на 20 % снизить число неблагоприятных исходов ОКС и было эффективным и при инвазивной тактике лечения (CREDO). В настоящий момент эти данные легли в основу соответствующих разделов стандартов терапии в Америке и Европе (2002–2003) и новых украинских рекомендаций (2004). Задачи, которые необходимо решить для аналогичного изменения стандартов ведения паци-

ентов с ОКС с элевацией сегмента ST, можно свести к двум основным направлениям. Это теоретические вопросы: что собой должна представлять современная фармакологическая реперфузия; какой антитромбоцитарный препарат необходим (преимущества перед аспирином), безопасность и вид его применения (монотерапия или в сочетании с аспирином) и будет ли его применение целесообразным при инвазивной терапии и без использования реперфузии; достаточность полученных доказательств: наличие пилотных исследований, данные регистров, данные крупных многоцентровых рандомизированных исследований, предварительный анализ и заключения ведущих экспертов. Не следует забывать и о важном аспекте последующего широкомасштабного применения препарата, а именно – о наличии генерических копий, возможности применения и о результативности лечения при их заместительном использовании.

Составляющие тромболитической терапии постоянно изменяются: в качестве антитромбиновой терапии используют нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин и др.), синтетические препараты ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс), прямые антитромбины (бивалирудин), в качестве антитромбоцитарной – аспирин в сочетании с блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов и аспирин в сочетании с варфарином после тромболитизиса. Действительно ли в клинической практике эффективно применение комбинаций из нескольких препаратов? Сравнительный анализ показателей летальности в течение 30 дней в исследованиях с разными современными тромболитиками показал (табл. 1), что существенного улучшения результатов госпитальной тромболитической терапии (ТЛТ) только за счет изменения вида тромболитического препарата добиться нельзя.

Таблица 1

Летальность в течение 30 суток при использовании различных тромболитических препаратов

Исследование	Летальность, %	Абсолютная разница в летальности, %	Достоверность эквивалентности препаратов
In-TIME 2 [8]	tPA – 6,60; препарат сравнения – 6,77	0,17	0,047
ASSENT-2 [21]	tPA – 6,18; препарат сравнения – 6,16	-0,02	0,005
GUSTO III [23]	tPA – 7,24; препарат сравнения – 7,47	0,23	НД

Как известно, фибринолитики растворяют сгусток фибрина существующего окклюзирующего красного тромба, что приводит в различной степени к парадоксальной активации коагуляционного каскада во время и после введения препарата за счет высвобождения образовавшегося тромбина из сгустка по мере его лизиса, активации плазмينا, возобновления генерации активного тромбина. Эти негативные последствия могут быть устранены с помощью дополнительной антитромбиновой терапии. Однако возобновление быстрого кровотока через суженный тромбом просвет сосуда повышает стресс сдвига и активирует тромбоциты (ТЦ) и лейкоциты. Активированные ТЦ, в свою очередь, активируют ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1), что также ведет к активации плазмينا – фактора, поддерживающего активацию ТЦ, приводит к повышению протромбиназной активности и, как следствие, образованию активного тромбина. Эти пути образования активного тромбина требуют комплексной антитромбоцитарной терапии. Традиционно считалось, что активация ТЦ имеет большее значение в негативных исходах ОКС без стойкой элевации сегмента ST, поскольку патологоанатомически доказанным субстратом этой формы ОКС является «белый», богатый ТЦ тромб. Поэтому большее внимание уделяли базисной антитромбиновой терапии как средству, которое может улучшить течение ОКС с элевацией сегмента ST, где имеет место окклюзирующий «красный» фибриновый тромб. В исследовании M. Frossard и соавторов [8], в котором впервые для оценки состояния ТЦ у больных с инфарктом миокарда (ИМ) использовали функциональный анализатор «PFA-100» с различными активаторами, было установлено, что у больных с ИМ на фоне стойкой элевации сегмента ST наблюдают значительную активацию ТЦ, уровень которой является независимым предиктором тяжести течения ИМ и объема некроза. Оценка функционального состояния ТЦ (а соответственно и модуляция) независимо от остальных переменных важна для стратификации риска у таких больных.

Исследователей давно волнует вопрос о возможной недостаточности монотерапии аспирином при наличии множественных путей активации ТЦ, не контролируемых через тромбоксанзависимые

механизмы. На первый взгляд, оправданной была попытка использования хорошо зарекомендовавших себя в инвазивной кардиологии, в том числе при ОКС без элевации сегмента ST, блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов ТЦ – наиболее мощных ингибиторов конечного этапа активации клеток и связи их с поверхностью фибрина с последующей консолидацией тромба. На сегодняшний день проведено множество исследований в данном направлении, которые можно разделить на 3 основные группы: применение препаратов с полной дозой фибринолитика (TAMI-8, Impact-AMI, PARADIGM, SK-Eptifibatide), со сниженной дозой фибринолитика (TIMI-14, SPEED, INTRO-AMI, FASTER, ENTIRE, INTEGRITI, ASSENT-3, GUSTO-5) и при инвазивной реперфузии (GRAPE, RAPPORT, ADMIRAL, CADILLAC, STOP-AMI). При использовании блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов ТЦ с полной дозой тромболитика отмечали неоправданно высокий риск развития геморрагических осложнений, а применение половинной дозы фибринолитика является хотя и эффективной, но дорогой стратегией, незначительно снижающей частоту реинфарктов и рефрактерной ишемии без влияния на летальность в течение 30 дней и сопровождающейся более частыми кровотечениями, чем при применении эноксапарина в качестве доказательной терапии согласно данным одного из наиболее крупных проектов из этой серии ASSENT-3 [3].

Актуальной является задача улучшения эффективности антитромбоцитарной составляющей реперфузионной терапии ОКС со стойкой элевацией сегмента ST, учитывая частоту аспиринорезистентности либо недостаточной эффективности аспирилотерапии, достигающую, по разным данным, 26–35 %, а также недавно доказанная возможность индуцирования аспирином спазма венечных артерий, так называемый синдром Коупис или синдром аллергической стенокардии с прогрессированием до развития ИМ [11], а также множественность механизмов активации ТЦ, не зависящих от аспирина. Сегодня используют сочетание аспирилотерапии с клопидогрелем, что обусловлено особенностями его механизма действия, предшествующим успешным применением при ин-

вазивной и неинвазивной тактике ведения больных с ОКС без стойкой элевации сегмента ST.

Теоретически подавление двух основных путей агрегации ТЦ – АДФ-зависимого и арахидонат/тромбоксанзависимого – имеет несомненные преимущества перед монотерапией в предотвращении тромботических осложнений, что было доказано ранее в отношении комбинаций аспирина с тиклопидином и варфарином, а в исследованиях CURE, PCI-CURE, CREDO и для клопидогреля [5]. Данные исследования CREDO свидетельствуют о том, что при прекращении сочетанной терапии аспирином и клопидогрелем в течение 30 сут при ОКС и переходе только на лечение аспирином увеличивается относительный риск возникновения смерти, ИМ и инсульта на 27 % в течение года [5]. Неудивительным после этого выглядит тот факт, что аспирин не удлиняет время кровотечения у многих пациентов, поскольку конечная агрегация ТЦ является эффектом влияния как тромбоксана  $A_2$  ( $TA_2$ ), так и других агонистов, секретлируемых гранулами ТЦ. Среди иных значимых клинически биохимических механизмов следует отметить повышенную чувствительность к АДФ-индуцированной активации гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов ТЦ, усиление ответа на коллаген, высокие плазменные уровни фактора Виллебранда в плазме крови, полиморфизм IIb/IIIa рецепторов ТЦ, а также роль неэнзиматических, окислительнозависимых механизмов синтеза изопростановых дериватов арахидоновой кислоты, являющихся самостоятельными мощными индукторами агрегации [5, 14]. Особый интерес представляет механизм взаимоактивации агрегации ТЦ и лейкоцитов через молекулу CD40L, который, в отличие от других пероральных антиагрегантов, активно подавляется клопидогрелем, используемым в средних терапевтических дозах [19]. Через этот путь осуществляется магистральная взаимосвязь тромбоза и воспаления, также важного в патогенезе ОКС. CD40L – трансмембранный белок, экспрессируемый Т-, В-лимфоцитами, тучными клетками, базофилами, эозинофилами, естественными киллерами, макрофагами, эндотелием и гладкомышечными клетками (ГМК), а также активированными ТЦ, в растворимой форме находящийся и в плазме (рисунок).

Возрастание уровня CD40L в плазме у больных с ОКС независимо ассоциируется с повышенным риском развития последующих сердечно-сосудистых событий. Недавно установлено, что циркулирующие агрегаты моноцитов–тромбоцитов (образуются через CD40L-связь) являются более чувствительными маркерами активации ТЦ *in vivo*, чем P-селектин, и могут даже служить ранним марке-

ром возникновения ИМ в первые 12 ч от начала симптомов ОКС [15]. Клопидогрель, в отличие от других препаратов, подавляет АДФ-индуцированную протромботическую экспрессию ТЦ P-селектина, IIb/IIIa рецепторов ТЦ и провоспалительную экспрессию CD40L [18]. Повышение дозы аспирина для подавления этой экспрессии является нецелесообразным [14]. Клинически значимое подавление клопидогрелем взаимодействия ТЦ и лейкоцитов с образованием агрегатов, в сочетании с подавлением агрегации ТЦ под влиянием пептида, агониста рецепторов ТЦ к тромбину, обнаружено у больных с ОКС в исследованиях группы P. Theroux [22] и подтверждено у больных, получивших клопидогрель до начала инвазивных вмешательств [16]. Кроме того, совсем недавно установлено, что клопидогрель также усиливает апоптоз лимфоцитов [23], что может ослабить интенсивность длительного специфического иммунного ответа. Клинически это важно для предотвращения процессов рестеноза и длительного воспаления как пускового фактора развития рецидива ОКС и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Это находит косвенное подтверждение в результатах исследования D.P. Vivekananthan и соавторов [20] о том, что предварительный прием клопидогреля ослабляет перипроцедурное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) на 65 %.

Наличие несомненных теоретических преимуществ сочетанного применения аспирина и клопидогреля, а также успешное применение подобной комбинации при других клинических формах ОКС послужили толчком для проведения пилотных исследований у больных с ОКС со стойкой элевацией сегмента ST, а также анализа реального применения в клинической практике этой терапии на основании данных регистров. Дополнительным аргументом в пользу этого лечения является

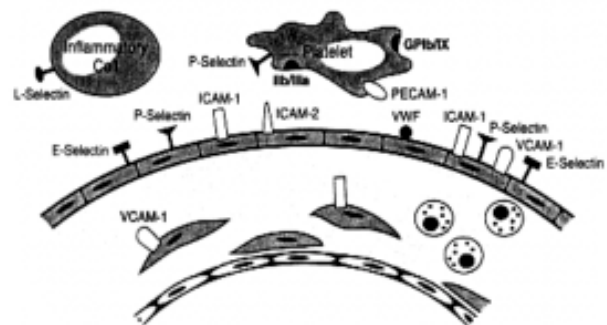


Рисунок. Механизм образования агрегатов тромбоцитов–лейкоцитов при ОКС.

логичное предположение о сопоставимой частоте аспиринорезистентности либо недостаточной эффективности терапии аспирином у больных с ОКС как с элевацией, так и без элевации сегмента ST.

Российскими кардиологами проведено 2 клинических пилотных исследования по применению клопидогреля в дополнение к ТЛТ стрептокиназой и аспирином [1, 12]. В исследовании участвовал 131 пациент, все больные получали клопидогрель (до начала ТЛТ в дозе 300 мг/сут, в последующем – 75 мг/сут) либо только аспирин. Уже через 2 сут фракция выброса (ФВ) ЛЖ у больных, получавших клопидогрель (при сопоставимых исходных данных и общей характеристике пациентов), была достоверно выше, чем у пациентов, не получавших клопидогрель (соответственно 52,8 и 46,5 %;  $P < 0,03$ ). При этом наблюдали достоверно меньшую летальность в течение 30 сут вследствие явлений сердечной недостаточности (соответственно 12,9 и 8,9 %;  $P < 0,03$ ) без изменения показателей общей смертности при отсутствии увеличения частоты значимых кровотечений [12]. Во втором исследовании [1] 72 пациентам проводили ТЛТ стрептокиназой и альтеплазой, более детально оценивали влияние аспирина, в зависимости от срока начала терапии (на догоспитальном и госпитальном этапе). Схема применения клопидогреля была аналогичной: 300 мг/сут до ТЛТ и в последующем по 75 мг/сут. Полное восстановление коронарного кровотока оценивали по стандартным (смещение сегмента ST, пик ферментемии) косвенным признакам, оно было большим у больных, получивших комбинированную антитромбоцитарную терапию (90 мин: соответственно у 21 и 31 %). Течение госпитального периода также было лучшим в данной группе: реже формировался ИМ с зубцом Q (соответственно у 80 и 92,1 %), не было повторных ИМ. Группы достоверно ( $P = 0,015$ ) различались по совокупной частоте сердечно-сосудистой смерти и нефатального реинфаркта (соответственно 23,7 и 0 %), однако частота возвратной стенокардии по группам была одинаковой.

Нами также было проведено небольшое аналогичное пилотное исследование. Больные с ОКС со стойкой элевацией сегмента ST ( $n = 87$ ) были разделены на 4 группы для попарного сравнения: ТЛТ + аспирин (группа I) / ТЛТ + аспирин + клопидогрель (группа II) либо аспирин (группа III) / аспирин + клопидогрель (группа IV). Схема назначения клопидогреля была стандартной: 300 мг при госпитализации (одновременно с ТЛТ) и в дальнейшем 75 мг/сут в течение 30 дней. Все пациенты получи-

ли антикоагулянтную терапию (либо гепарин под контролем активированного частичного тромбинового времени, либо клексан соответственно весу),  $\beta$ -адреноблокаторы (88 и 86,7 %); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и нитраты (в первые 48 ч) и статины (75,2 и 69,4 %). Дополнительная терапия клопидогрелем была безопасной: не отмечено случаев, опасных для жизни, и значимых кровотечений, потребовавших отмены препарата. У 2 пациентов, которым проводили ТЛТ, отмечено образование гематом в месте инъекций. Учитывая небольшой объем исследования, достоверных различий в летальности получено не было (этот показатель составил в группе I – 11,3 %, в группе II – 8,8 %; в группе III и IV – соответственно 12,6 и 9,3 %). Однако, в отличие от данных С. Шалаева [1], нами было зафиксировано значительное снижение частоты развития ранней постинфарктной стенокардии во всех группах (группа I – 16,4 %, группа II – 3,4 %;  $P < 0,05$ ), особенно у больных, не получавших ТЛТ (группа III – 23,6 %, группа IV – 14,1 %;  $P < 0,05$ ). Существенным ограничением всех 3 исследований является небольшое количество наблюдений, отсутствие плацебо, использование неинвазивных критериев оценки восстановления коронарного кровотока, применение различных фибринолитиков. В сравнительном исследовании эффективности клопидогреля и тиклопидина, проведенном G. De Luca [7], в которое вошли 883 больных, подвергшихся первичной инвазивной реперфузии и стентированию за период с 1997 по 2001 год, было установлено большую частоту успешной реперфузии у больных, получавших перипроцедурно клопидогрель (соответственно 80,7 и 73,1 %,  $P = 0,008$ ).

В рамках небольшого пилотного рандомизированного двойного слепого исследования CADET [21] углубленно изучали влияние клопидогреля в дозе 75 мг/сут и аспирина в дозе 75 мг/сут на тромботические (D-димер, фактор Виллебранда, VIII фактор, фибриноген) и воспалительные (уровень СРБ) факторы у 184 больных с ИМ в сроки от 3–7 дней до 6 мес. Было выявлено достоверное снижение всех переменных уже к концу 1-го месяца наблюдения, однако достоверных различий во влиянии различных видов антитромботической терапии не наблюдали. Группы с сочетанной антитромбоцитарной терапией в исследовании не было. Получение доказательств клинических преимуществ применения клопидогреля в дозе 75 мг/сут в течение 2 лет у 1000 больных, не отвечающих на терапию аспирином в дозе 160 мг/сут, запланировано в исследовании ASCET [15].

Таблица 2

Сравнительная частота применения клопидогреля в комплексной антитромботической терапии больных с ОКС со стойкой элевацией сегмента ST по данным регистров

Регистр	Количество участников	Частота применения
ACOS, Германия (Hamm G., 2004)*	7717	51,5 %
CRUSADE, США (Bhatt, 2004)*	80203	38,0 %
Euro Heart Survey, ACS II (Behar S., 2004)**	3600	68,0 %
Netherland (Nieuwlaat R., 2004) [17]	223	около 30 %
France (Montalescot G., 2005) [16]	-	< 20 % (в 2000) и > 40 % (в 2003)

**Примечание.** Информация представлена на: \* – на 4-м международном саммите по атеротромбозу (Копенгаген, 2004); \*\* – на Европейском конгрессе кардиологов (Мюнхен, 2004).

Несмотря на отсутствие четких международных рекомендаций относительно применения клопидогреля у больных с ОКС со стойкой элевацией сегмента ST, анализ данных международных регистров разного масштаба (национальных, общеевропейского, американского) указывает на сравнимую частоту его рутинного применения у больных этой категории по сравнению с больными с ОКС без элевации сегмента ST (табл. 2). Это вызвано, очевидно, и предшествующим позитивным опытом применения сочетанной антитромбоцитарной терапии и наличием однозначных рекомендаций для больных с ОКС без элевации сегмента ST.

Однако окончательное доказательное решение об эффективности/безопасности дополнительного применения клопидогреля у больных с ОКС со стойкой элевацией сегмента ST может быть принято лишь при прямом сравнении данной терапии со стандартной в рамках больших многоцентровых рандомизированных исследований. Этому вопросу были посвящены недавно закончившиеся исследования CLARITY [17] и COMMIT [6], охватившие больных, получивших и не получивших ТЛТ (табл. 3).

Обращает на себя внимание большой объем исследований (около 50 000 человек), сопоставимость групп пациентов по возрасту, полу, локализации ИМ, наличию сопутствующих факторов риска. В обоих исследованиях клопидогрель назначали в дополнение к аспирину и антикоагулянтной терапии НФГ либо НМГ (клексан) с расчетом дозы согласно весу. Проект CLARITY доказал, что у больных с ИМ в возрасте до 75 лет, получавших ТЛТ и аспирин, при дополнительном назначении клопидогреля улучшается проходимость инфарк-

тзависимой венечной артерии, уменьшается количество ишемических осложнений в госпитальный период (табл. 4).

Частота первичной конечной точки (TIMI 0-1+смерть/реинфаркт до ангиографии) в группе плацебо составила в группе плацебо 21,7 %, в группе клопидогреля – 15 %, что свидетельствует об относительном улучшении коронарной перфузии в ранние сроки на 36 % (P=0,0000036). При этом наблюдали снижение относительного риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или рефрактерной ишемии, ведущей к urgentной реваскуляризации, на 20 % в течение 28 дней (P=0,03). Позитивный эффект наблюдали во всех проанализированных подгруппах: независимо от возраста (меньше 65 лет и 65 лет и старше), пола, локализации ИМ, применения фибринспецифического или неспецифического тромболитика, вида использованного гепарина, что позволяет полностью отнести его на счет сопутствующего дополнительного приема клопидогреля. Данные исследования свидетельствуют в пользу достоверно лучшей ранней проходимости инфарктзависимой венечной артерии (ангиографию проводили в среднем через 72 ч после начала ТЛТ), несмотря на максимально активную сопутствующую антитромбоцитарную терапию НФГ/НМГ. Точный механизм позитивного влияния клопидогреля неизвестен, однако его фармакодинамические свойства, а также данные ТЛТ в сочетании с клопидогрелем на животных моделях [11] позволяют сделать вывод, что препарат не усиливает непосредственное действие фибринолитика по растворению тромба, а препятствует реокклюзии, подавляя вторичную активацию ТЦ и разрывая эскалацию тромботических и воспалительных процессов.

Данных о достоверном снижении госпитальной летальности в этом исследовании не было получено, однако исследование и не планировалось с этой целью. Но такие данные были получены в значительно более масштабном и более приближенном к украинским условиям исследовании COMMIT-CCS-2, проведенном в Китае у 46 000 больных с ИМ [6]. В данном проекте участвовали пациенты, которые как получали (49 %), так и не получали (51 %) по разным причинам ТЛТ. Сроки поступления пациентов были абсолютно сопоставимы с реальной для Украины скоростью поступления больных в стационар с момента от начала симптомов. В этом исследовании дополнительное назначение терапии клопидогрелем по стандартной схеме с нагрузочной дозой с первых суток при поступлении привело к дополнительно-

Таблица 3

Дизайн многоцентровых исследований изучения эффективности и безопасности применения клопидогреля у пациентов с ИМ и стойкой элевацией сегмента ST

Наблюдение в течение 30 сут	Количество участников	Контигент	Базисная терапия	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Безопасность
COMMIT/CCS2, 2005	46000	ИМ с элевацией ST < 24 ч (10,3; < 6 ч – 33 %) Муж. – 72% Возраст – 61,3 (> 70 – 26 %) ИМ в анамнезе у 8,6 % ТЛТ – 49 %	АСК – 98 % Антитикоагулянты – 75 % ИАПФ – 68 % β-АБ – 100 % Нитраты – 94 % Диуретики – 23 % АК – 12 %	Смерть Смерть, реинфаркт, инсульт		Геморрагический инсульт Иные большие нецеребральные кровотечения
CLARITY TIMI 28, 2005	3491	18–75 лет ИМ с элевацией ST 12 ч и менее Тромболизис (2,7 ч) 99,8% Муж. – 80 %; возраст – 57 лет ПИМ – 41,2 % А – 42,8 % СД – 16,5 % ИМ в анам. – 9 %	АСК – 98 % НФГ – 46,1 % НМГ – 31 % β-АБ – 88,7 % ИАПФ – 73 % Статины – 80,4 % (!)	TIMI 0/1 перед выпиской или смерть, ИМ до ангиографии Смерть, ИМ в течение 8 дней	TIMI 0/1 Клинические события в течение 30 сут (смерть, реинфаркт, рефрактерная ишемия)	Аналогично

**Примечание.** АК – антагонисты кальция; ПИМ – повторный ИМ; АСК – ацетилсалициловая кислота; СД – сахарный диабет; НФГ – нефракционированный гепарин; β-АБ – β-адреноблокаторы

му снижению госпитальной летальности на 7 % (P=0,03).

Для исследования эффективности препарата использовали совокупную точку: смерть, ИМ и инсульт. В группе клопидогреля наблюдали снижение риска данного исхода в течение 28 дней на 9 % (P=0,002). При более глубоком анализе было установлено однородное положительное влияние дополнительной терапии клопидогрелем на все компоненты первичной точки: смерть, нефатальный ИМ (со снижением частоты и фатального ИМ), нефатальный инсульт, которое также не зависело от пола и возраста. При этом большой объем исследования позволил проанализировать эффективность применения клопидогреля у лиц старших возрастных групп (60–69 лет и старше 70 лет), ответив на вопрос о безопасности/эффективности клопидогреля у таких пациентов, оказавшейся одинаковой. Очень важными для Украины являются результаты анализа эффективности дополнительного включения клопидогреля в зависимости от сроков поступления в стационар и применения тромболитика. Была установлена целесообразность применения данной терапии в сроки 0–6; 7–12 и 13–24 ч с момента развития симптомов и независимо от применения фибринолитика.

Таблица 4

Первичная эффективность дополнительной терапии клопидогрелем в исследовании CLARITY

Показатель	Плацебо (n=1739)	Клопидогрель (n=1752)
TIMI-0-1	18,7	11,7*
Реинфаркт миокарда	3,6	2,5
Смерть	2,2	2,6
Улучшение ангиографической картины		
TIMI 3	60,8	67,8*
TIMI 3 посегментно	51,2	55,8*
Наличие тромба	50,8	43,0*

**Примечание.** \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в группе плацебо (P<0,008–0,001).

Базисная терапия в обоих трайлах была оптимальной, большинство пациентов получали β-адреноблокаторы, ИАПФ, а в исследовании CLARITY и статины (более 80 %), что подчеркивает клиническую значимость полученных позитивных результатов дополнительного включения клопидогреля в комплексную терапию больных с ИМ.

Чрезвычайно важным является вопрос безопасности включения дополнительного компонента в уже существующую комбинацию аспирина, фибринолитика и антикоагулянта. В обоих исследованиях применение клопидогреля (с обязатель-

ной нагрузочной дозой) было безопасным: в CLARITY (0,9 % серьезных осложнений в группе клопидогреля и 1,7 % – в группе плацебо) и особенно убедительно в исследовании COMMIT-CCS-2, учитывая достаточное число событий, давшее возможность проанализировать частоту отдельных видов инсультов, прежде всего, геморрагических. Частота последних составила и в группе клопидогреля, и в группе плацебо 0,2 % (55 случаев).

Вышеизложенные данные можно подкрепить также резюме 7-й международной конференции по антитромботической терапии [13], в котором впервые указана возможность применения клопидогреля как альтернативной терапии у больных с ОКС и стойкой элевацией сегмента ST.

Все аргументы, приведенные выше, касаются только эффективности и безопасности дополнительного применения оригинального препарата клопидогреля (плавикса) и не могут быть механически перенесены на его появившиеся недавно многочисленные генерические копии. Так, Y. Gomez и соавторы [9] проанализировали 19 фармацевтических продуктов (18 копий и оригинальный клопидогрель) по массе активного вещества, его чистоте, свойствам растворимости и стабильности и пришли к неутешительному выводу, что свойства генерических препаратов значительно отличаются от оригинального клопидогреля по примесям, профилям растворимости уже после 3 мес хранения в оригинальной упаковке изготовителя.

Проанализированные данные свидетельствуют об эффективности, безопасности и целесообразности дополнительного раннего применения оригинального клопидогреля в комплексной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и стойкой элевацией сегмента ST независимо от сроков поступления, пола, возраста, локализации ИМ, возможности и целесообразности применения ТЛТ, вида используемого гепарина и активности стандартной антиишемической базисной терапии.

## Литература

1. Шалаев С.В., Воробьева Н.М., Серещева А.Х. и др. Первый опыт применения клопидогреля при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Терапевт. арх.* – 2004. – Т. 76(6). – С. 58-62.
2. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction // *Circulation.* – Vol. 100. – P. 82-92.
3. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT-3) Investigators // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 605-613.
4. Behar S. Euro Heart Survey, ACS II: preliminary results. Oral communication at ACS II working group meeting. ESC congress 2004.
5. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance [Special Article] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 24, № 11. – P. 1980-1987.
6. Chen Z.M. On behalf of COMMIT-CCS-2 trial investigators: preliminary results. Oral communication on annual ACC meeting. March 2005. – Orlando.
7. De Luca G. Comparison between ticlopidine and clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with coronary stenting // *Thrombosis & Haemostasis.* – 2004. – Vol. 91, № 6. – P. 1084-1089.
8. Frossard M., Fuchs I., Leitner J. et al. Platelet function predicts myocardial damage in patient with acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 11. – P. 1392-1406.
9. Gomez Y., Adams E., Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand // *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis.* – 2004. – Vol. 34, № 2. – P. 341-348.
10. Hogan D.F., Ward M.P. Effect of clopidogrel on tissue-plasminogen activator-induced in vitro thrombolysis of feline whole blood thrombi // *Amer. J. Veterinary Research.* – 2004. – Vol. 65, № 6. – P. 715-719.
11. Kounis N. et al Myocardial infarction after aspirin treatment and Kounis syndrome // *J. RSM.* – 2005. – Vol. 98. – P. 296.
12. Makarycheva O.V. et al. Clopidogrel as adjunctive therapy with streptokinase and aspirin in acute myocardial infarction with ST elevation // *Acute Cardiac Care.* – 2004. – Abstr. – P. 59.
13. Menon V. et al. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. [Review] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126 (Suppl. 3). – P. 549-575.
14. Michelson A. Platelet function testing in cardiovascular diseases [Circulation Electronic Pages: Clinician Update]. – 2004. – Vol. 110, № 19. – P. 489-493.
15. Pettersen A.A., Seljeflot I., Abdelnoor M. et al. Unstable angina, stroke, myocardial infarction and death in aspirin non-responders. A prospective, randomized trial. The ASCET (Aspirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) design // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2004. – Vol. 38, № 6. – P. 353-356.
16. Quinn M.J., Bhatt D.L., Zidar F. et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *JACC.* – 2004. – Vol. 93, № 6. – P. 679-684.
17. Sabatine M., Cannon Cr., Gibson M. et al. for the CLARITY-TIMI-28 investigators addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352.
18. Schror K. Current pharmacological principles to inhibit platelet function and their clinical implications. Focus on clopidogrel. [German] // *Medizinische Klinik.* – 2004. – Vol. 99 (Suppl. 1). – P. 3-7.
19. Vishnevetsky D., Kiyani V.A., Gandhi P.J. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease. [Review] // *Annals of Pharmacotherapy.* – 2004. – Vol. 38, № 9. – P. 1500-1508.
20. Vivekananthan D.P., Bhatt D.L., Chew D.P. et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention // *Amer. J. Cardiology.* – 2004. – Vol. 94, № 3. – P. 358-360.
21. Woodward M., Lowe G. D. O., Francis L. M. A. et al. on behalf of THE CADET study investigators A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction: the CADET trial // *J. Thrombosis and Haemostasis.* – 2004. – Vol. 2, № 11. – P. 1934.
22. Xiao Z., Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome // *JACC.* – 2004. – Vol. 43 (11). – P. 1982-1988.
23. Yalcin R., Erkan A., Ergun M.A. The effect of clopidogrel on apoptosis in an in vivo study // *Cell. Biology International.* – 2004. – Vol. 28, № 6. – P. 477-481.

Поступила 03.08.2005 г.

**Possibilities of optimization of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome with sustained elevation of ST segment**

E.A. Koval

*Current possibilities of increasing effectiveness of antithrombotic therapy in acute coronary syndromes (ACS) with stable ST segment elevation due to introduction into adjunctive therapy of complex antiplatelet therapy including clopidogrel are reviewed. Nowadays there is a clear theoretical background for such therapy: simultaneous suppression of 2 main pathways of platelet aggregation: arachidonate/thromboxan and ADP-dependent, interruption mutual leukocyte/platelet activation through CD 40/40L by therapeutic doses of clopidogrel leading to separation of thrombosis and inflammation links, and also the problem of clinically relevant frequency of aspirin resistance/non responsiveness. The pilot studies and recently conducted large-scale randomized placebo-controlled trials CLARITY (TIMI 28), COMMIT/CCS2 involving more than 50 000 patients reliably proved the decrease of thrombotic complications (death, myocardial infarction, stroke) during hospital period by 9 % due to better coronary perfusion in early period of the disease with rethrombosis frequency diminishing independent of sex, age, fibrinolytic therapy and its type, concomitant antithrombin and antiischemic therapy without significant hemorrhagic complications including stroke in case of early (first 24 hours after symptom onset) additional clopidogrel use. High frequency of routine use of clopidogrel according to register data ACOS, CRUSADE, Euro Heart Survey, ACS II and others, i.e. in 51,5–68 % of AMI patients was noted. All above-mentioned data certify that early additional treatment with clopidogrel in ACS with ST segment elevation patients is effective, safe and expedient.*