

## 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 ↑ ST).

**Материал и методы.** Наблюдались 111 больных ИМ ↑ 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 ↑ 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 ↑ 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 ↑ 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-

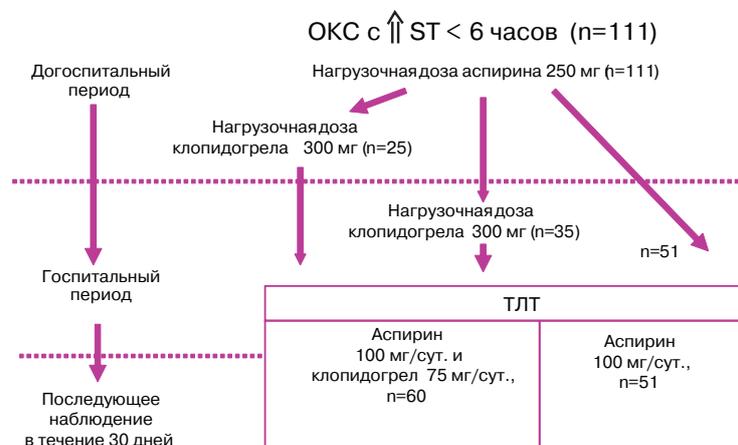


Рис. 1 Протокол исследования.

**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 %)
Эноксапартин	28 (25,2 %)

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

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 антиромбоцитарных 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

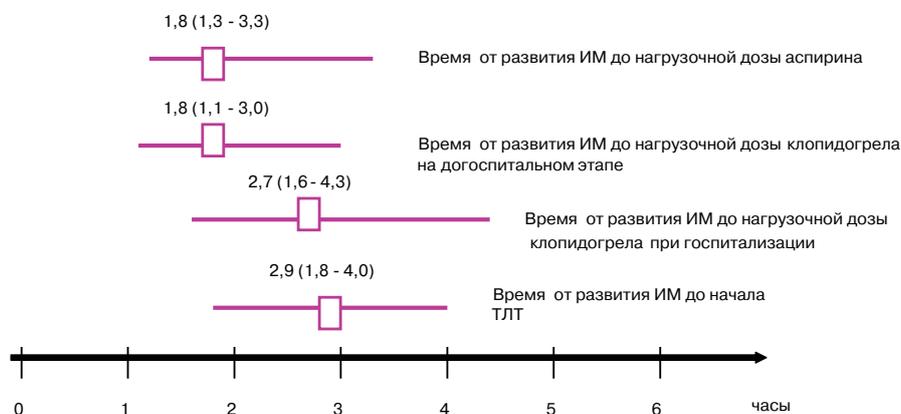
мг/сут. II группу (n=51) составили больные ИМ, получившие нагрузочную дозу только аспирина. В течение последующих 30 дней эти больные продолжали принимать аспирин в дозе 100 мг/сут.

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.

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  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки изменения дискретных переменных в динамике применяли критерий  $\chi^2$  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,

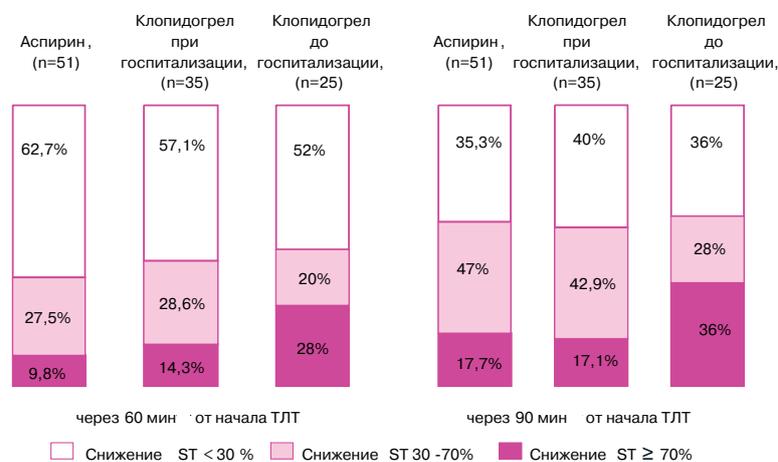


Рис. 3 Динамика сегмента ST через 60 и 90 мин от начала ТЛТ в зависимости от проводимой АТТ.

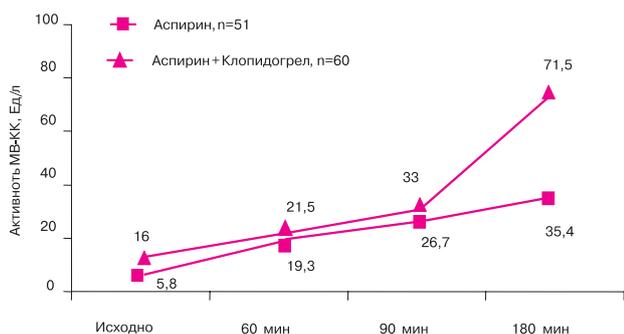


Рис. 4 Ме активности МВ-КК через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ в зависимости от проводимой АТТ.

( $p=0,14$ ) 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 альтеплазу, 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 предупреждение 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 АТТ 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

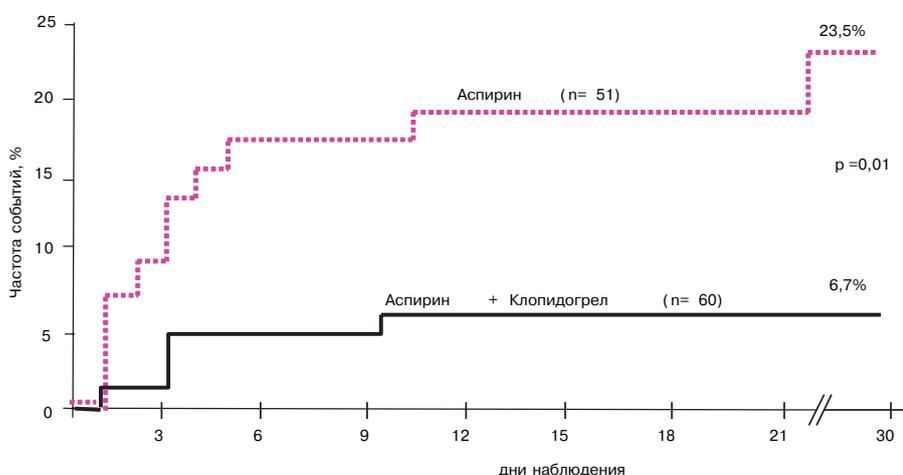


Рис. 5 Случаи СС или нефатальных РЕИМ в течение 30 дней в зависимости от проводимой АТТ.

снижением уровня гемоглобина на  $\geq 5$  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.

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