

**Антитромбоцитарные средства
в лечении и профилактике осложнений
атеросклеротических заболеваний сосудов**
(некоторые проблемы)

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины МЗ РФ*

19 апреля 2005

Основные документы международных организаций, посвященные действию антитромбоцитарных средств

VII Конференция АКВЗГК* по анти тромботической
и тромболитической терапии.

The Seventh (2004) ACCP Conference on Antithrombotic
and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines .

CHEST 2004; 126 (3) September, Supplement.

Согласительный (согласованный) документ экспертов
[ЕКО**] по использованию анти тромбоцитарных агентов.

Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents.

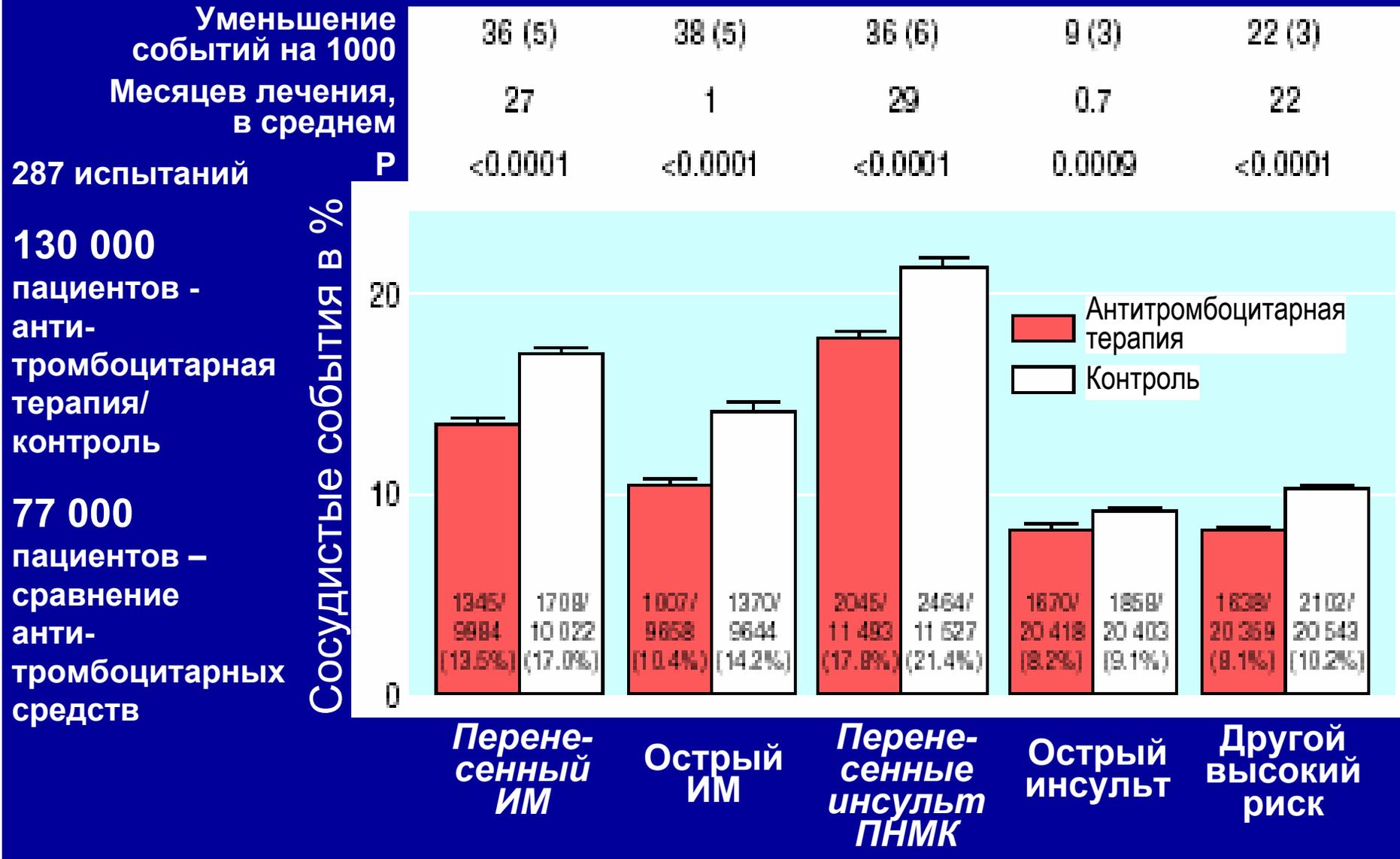
The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic
Cardiovascular Disease of the ESC.

European Heart Journal 2004; 25: 166–181.

* Американская Коллегия Врачей-специалистов по Заболеваниям Грудной Клетки

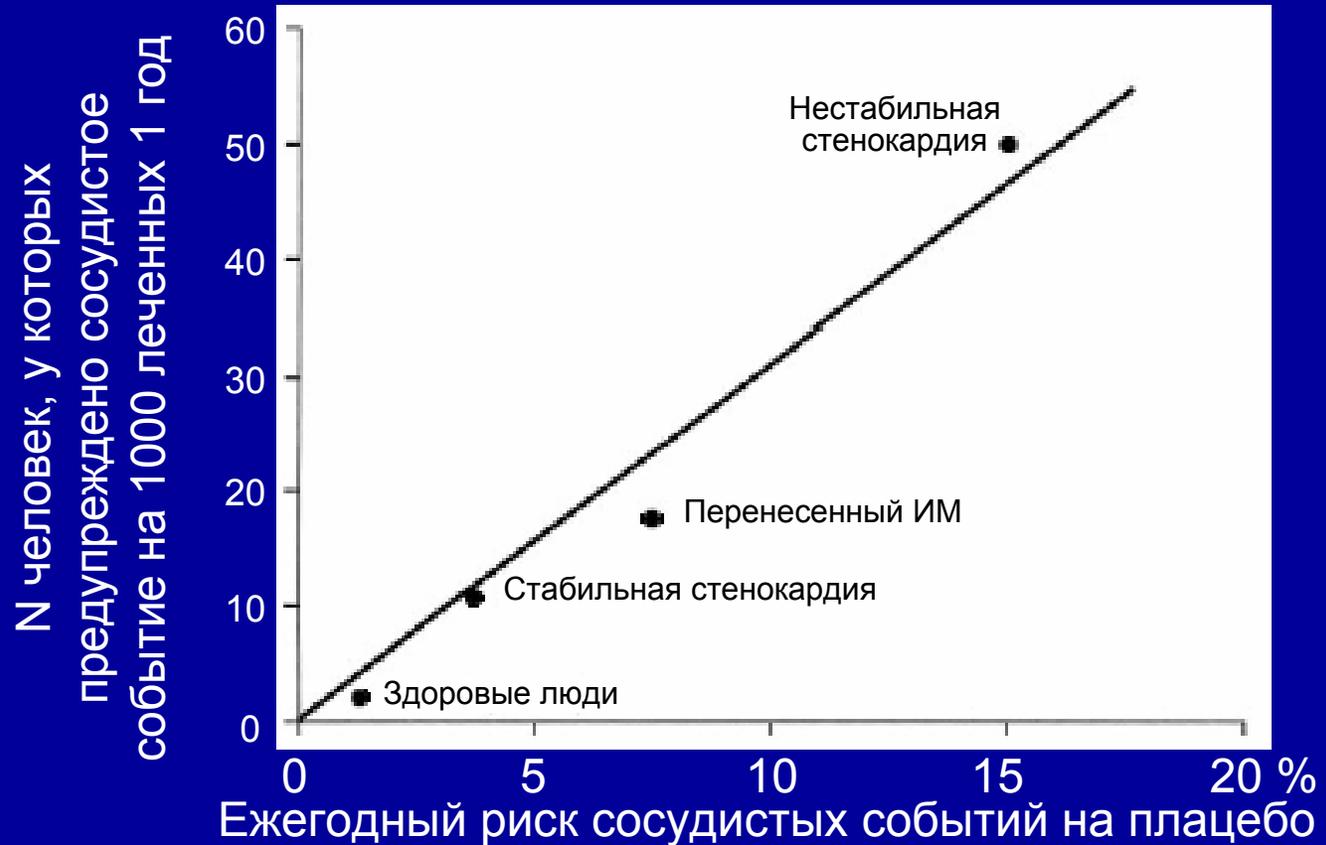
** Европейское Кардиологическое Общество

АТС-2002. Влияние антитромбоцитарной терапии на сосудистые события (ИМ, инсульт, сосудистая смерть)



**Абсолютный
риск
сосудистых
осложнения
определяет
пользу
от применения
аспирина**

*VII ACCP Conference
CHEST Sep 2004.*



Соотношение
польза/риск
при
профилактике
аспирином

Клиническое состояние	Польза*	Риск**
Хроническая стабильная стенокардия	10	1-2
Перенесенный инфаркт миокарда	20	1-2
Нестабильная стенокардия	50	1-2

* N человек, у которых предупреждено сосудистое событие на 1000 леченных/год

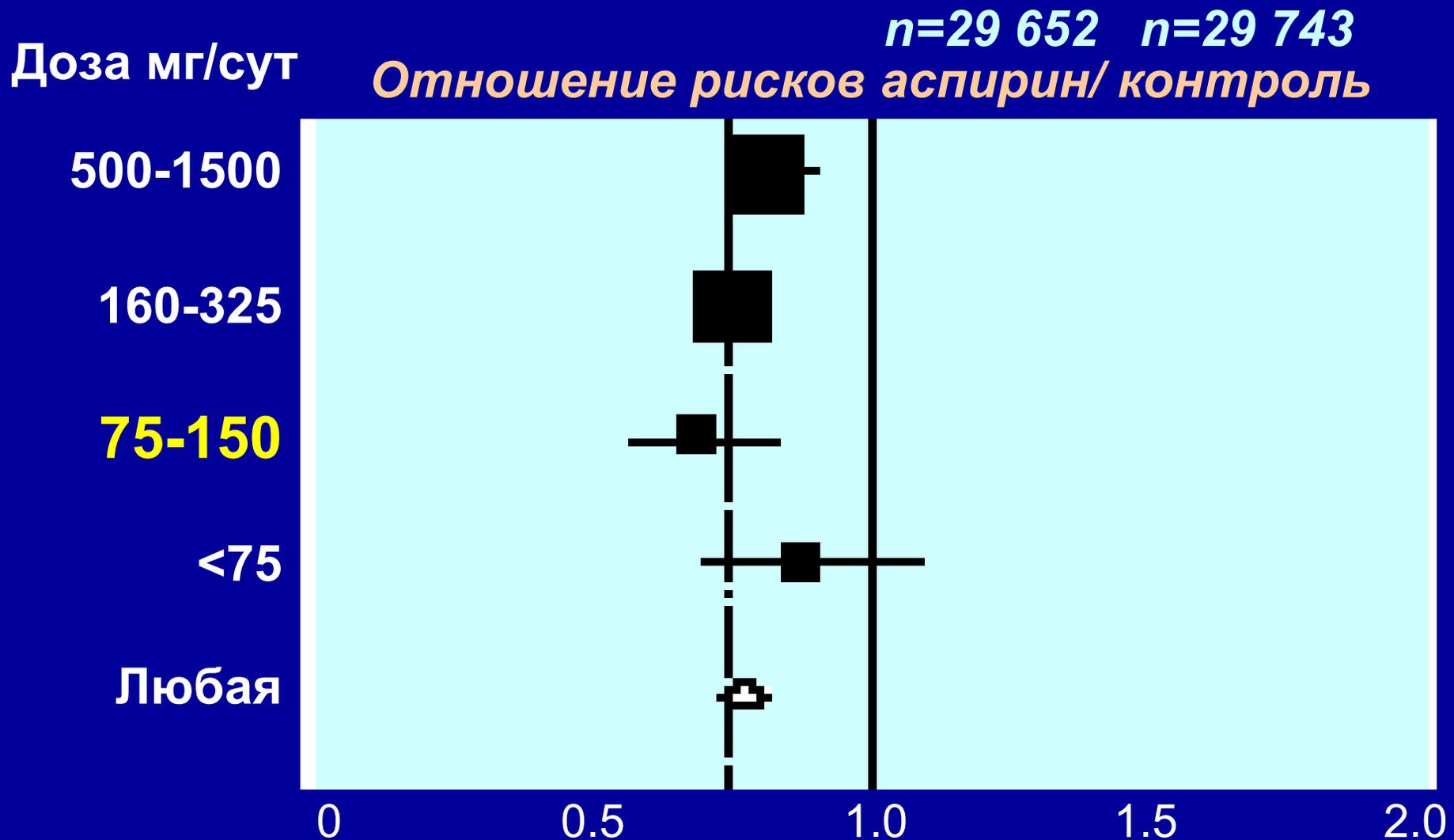
**N человек, у которых возникло крупное желудочно-кишечное кровотечение на 1000/год

Антитромбоцитарные агенты в лечении и профилактике осложнений атеросклеротических заболеваний сосудов

Рекомендации Американских Ассоциации сердца
и Коллегии Кардиологов
по предупреждению сердечных приступов (ИМ) и смерти
**у больных атеросклеротическими сердечно-
сосудистыми заболеваниями**

**Начать и продолжать неопределенно долго
применение аспирина
(если нет противопоказаний)**

Доза аспирина и риск сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть)

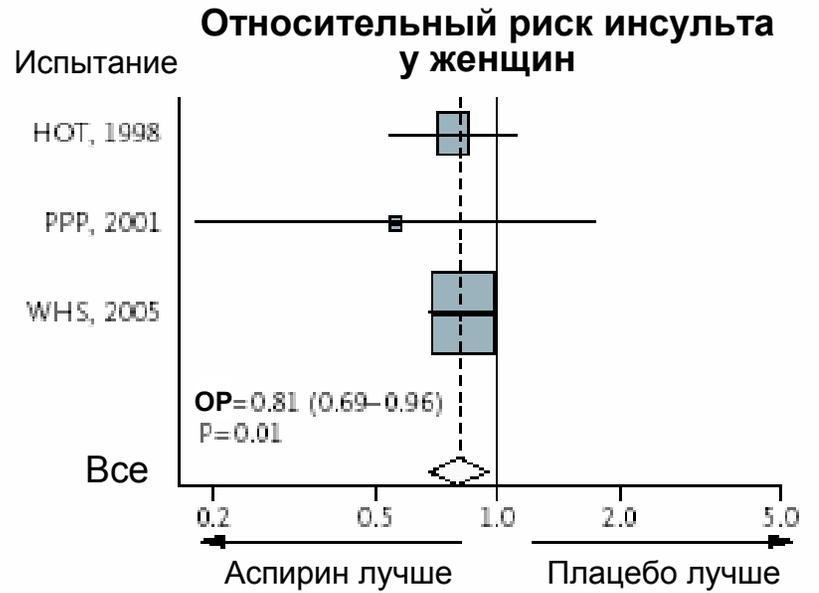
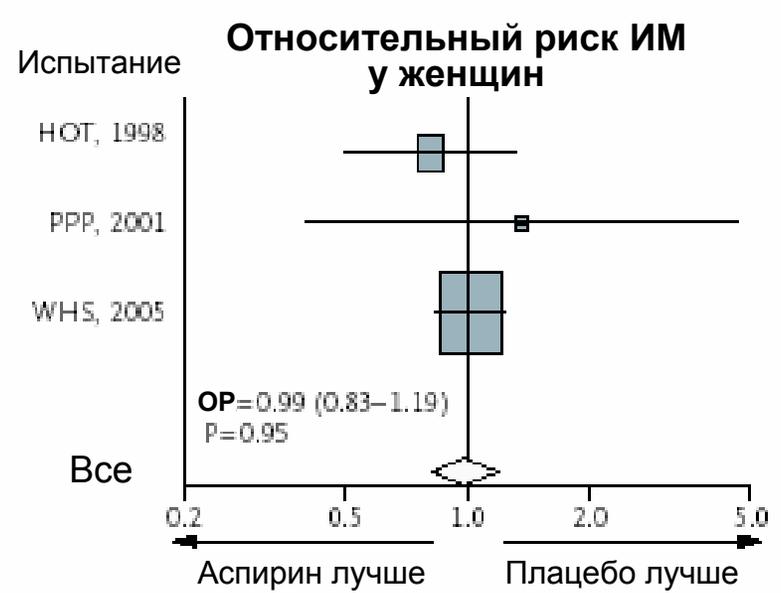
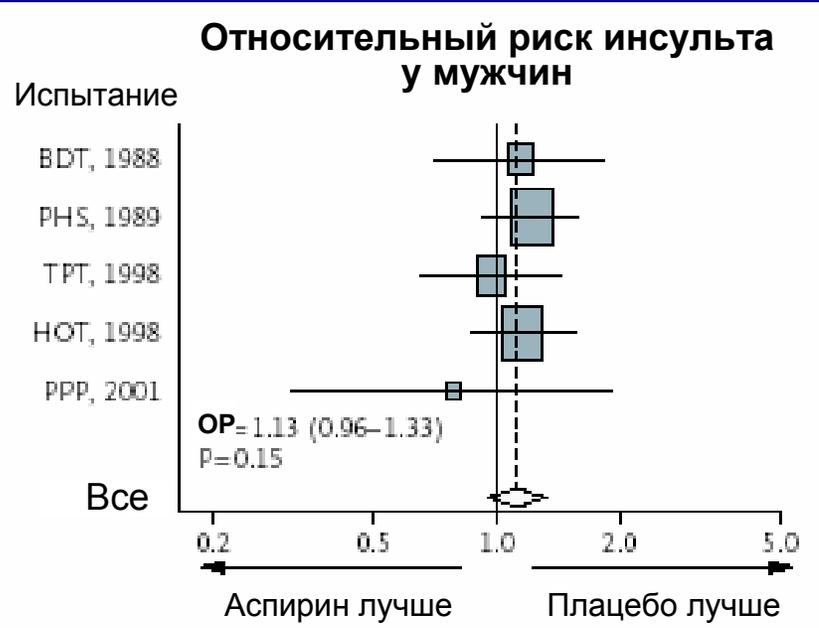
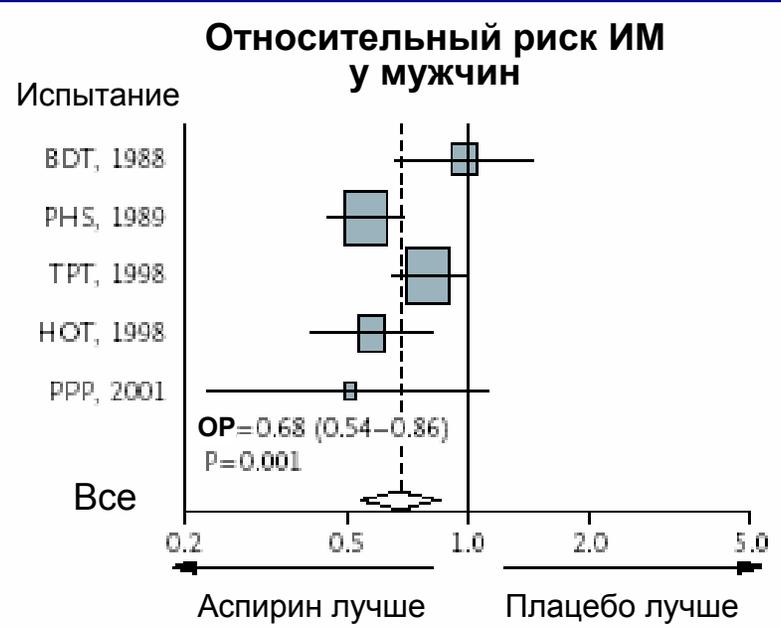


Состояния (заболевания сосудов), при которых была продемонстрирована эффективность аспирина и его минимальная действующая доза

Состояние	Минимальная эффективная доза, мг/сут
Мужчины с высоким сердечно-сосудистым риском	75
Гипертония	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия *	75
Острый инфаркт миокарда	160
ПНМК и ишемический инсульт*	50
Тяжелый стеноз сонной артерии*	75
Острый ишемический инсульт*	160

* Изучалось и действие других доз, и большего снижения риска не обнаружено

Аспирин: первичная профилактика ИМ и инсульта у мужчин и женщин



Кишечно-растворимые формы аспирина

Безопасность (1)

Kelly JP. et al. Lancet 348: 1413. 1996 November 23. .

Больные, госпитализированные в связи с эндоскопически подтвержденным желудочно-кишечным кровотечением (n=550).

Контрольные пациенты из неорганизованного населения подобраны с учетом пола, места жительства и возраста (в пределах 5 лет) в соотношении 2:1 (n=1202).

Расспрос о приеме аспирина за 7 дней до кровотечениями или до интервью (в контрольной группе).

Результат: относительный риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Препарат (форма) аспирина		
Простой	Покрытый оболочкой	Буферный
2.6	2.7	3.1

Кишечно-растворимые формы аспирина

Безопасность (2)

Врачи, рекомендуящие кишечные покрытые
или буферные формы аспирина
не должны полагать,
что их применение связано с меньшей вероятностью
возникновения кровотечений
из желудочно-кишечного тракта,
чем применение простого аспирина

VII Конференция АКВЗГК по антитромботической и тромболитической терапии. Лекарства, действующие на тромбоциты.

Chest. Сентябрь 2004 г.

The Seventh (2004) ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines . Platelet-Active Drugs. The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. Patrono C., et al *CHEST 2004; 126:234S–264S*

Кишечно-растворимые формы аспирина

Эффективность

Эффективность низких доз (<100 мг) покрытых оболочкой препаратов аспирина не установлена. Вероятно, что их применение сопровождается неадекватным [подавлением] функции тромбоцитов.

Поэтому, когда прописывается покрытый аспирин для достижения желательного антитромбоцитарного эффекта могут потребоваться большие дозировки.

Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. Circulation 2000; 101: 1206

Alberts M. Am. Stroke Ass. - 28th Internat. Stroke Conference 2003

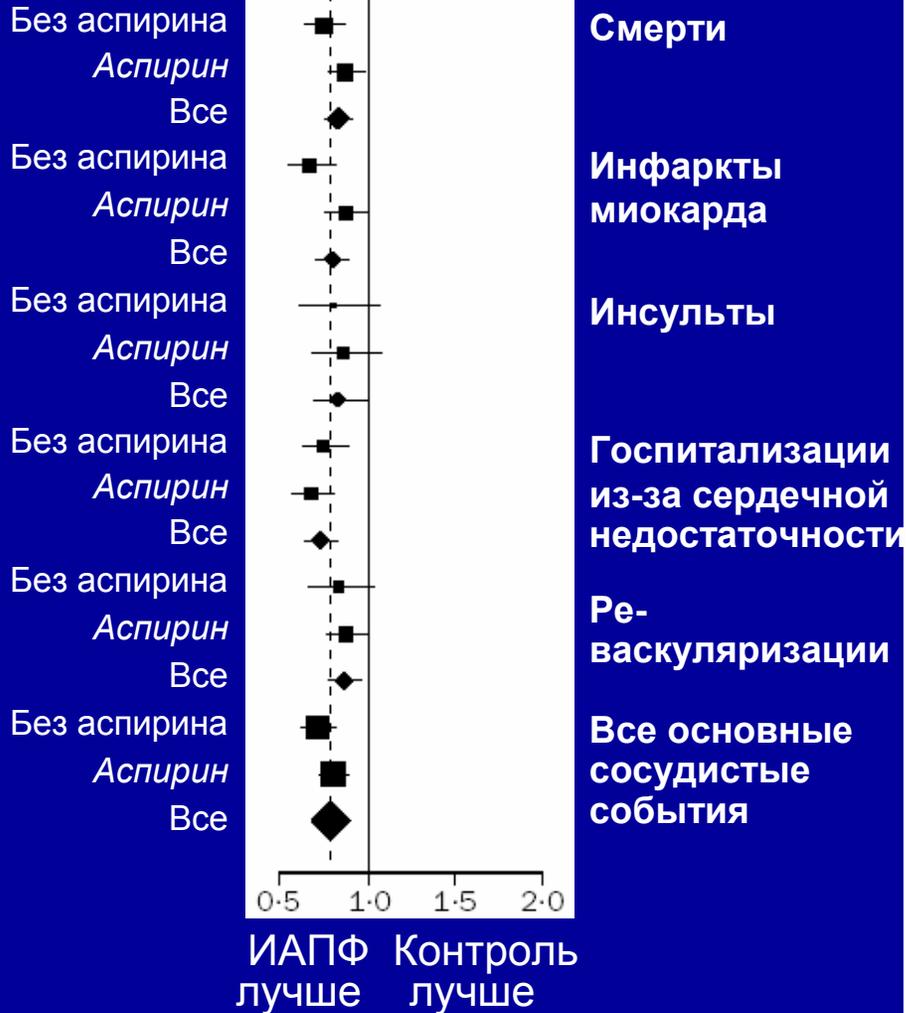
40 больных, перенесших инсульт

Отсутствие «антитромбоцитарного эффекта»

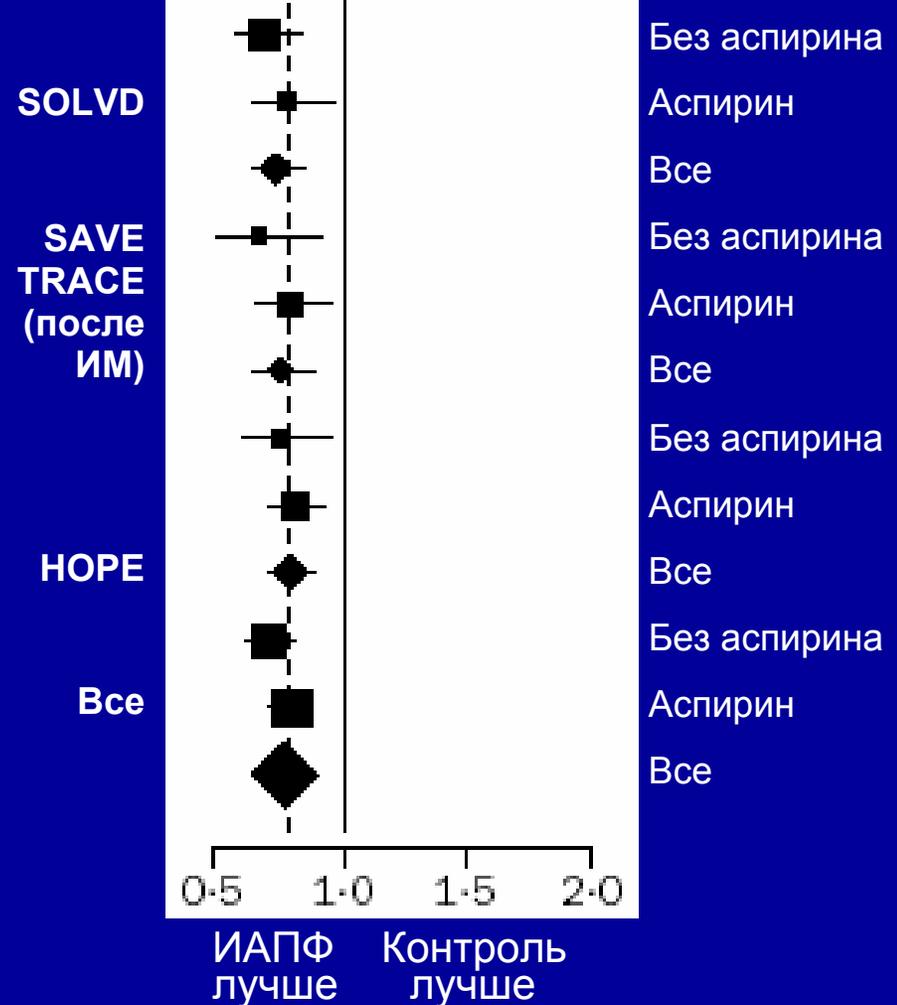
Покрытый оболочкой аспирин	65%
Простой аспирин	25%

Длительное применение ИАПФ и аспирина и основные сосудистые события. Мета-анализ

События



Исследования



Аспирин и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

«... в отсутствие явных противопоказаний
одновременное использование аспирина
и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента
должно предусматриваться у всех больных
с высоким риском основных сосудистых событий».

«... если существуют показания,
больные должны получать аспирин, независимо от того,
получают ли они ингибитор АПФ».

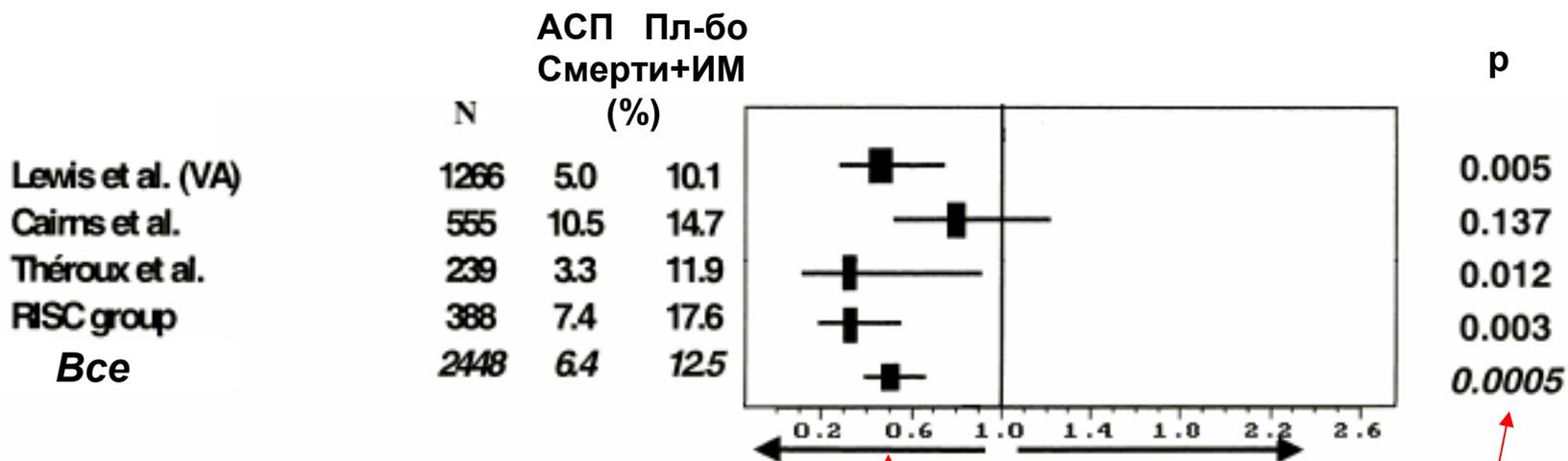
VII Конференция АКВЗГК по анти тромботической и тромболитической
терапии. Лекарства, действующие на тромбоциты.

Chest. Сентябрь 2004 г.

The Seventh (2004) ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy:
Evidence-Based Guidelines . Platelet-Active Drugs. The Relationships Among
Dose, Effectiveness, and Side Effects. Patrono C., et al *CHEST 2004; 126:234S–264S*

Исследования при Остром коронарном синдроме (нестабильной стенокардии), в которых сравнивалась эффективность аспирина и плацебо.

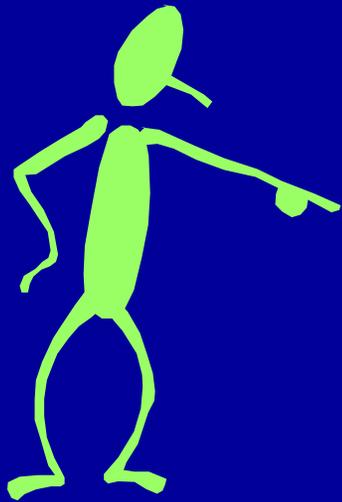
Смерти и инфаркты миокарда



Уменьшение риска более
чем на 50%

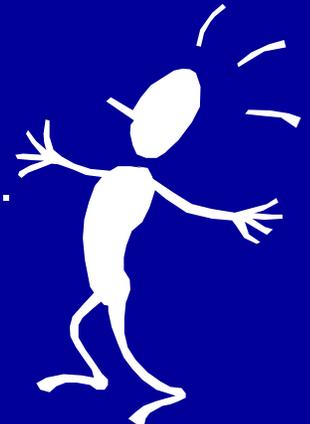
Проблема «резистентности» к аспирину

Аспирин уменьшает вероятность возникновения основных коронарных (сосудистых) событий у больных с высоким риском их возникновения.



*но ведь не на 100% !,
следовательно,
к нему существует резистентность !*

(Поразительны ожидания от аспирина, и предъявляемые к нему требования !).



Резистентность к аспирину - что понимают под этим термином ? (1)

1. Неспособность аспирина защитить человека от тромботических осложнений
2. Неспособность аспирина оказать желаемый эффект на одну или более функций тромбоцитов по данным лабораторных тестов (агрегация, время кровотечения) *(причем часто – до 40% случаев)*

Лабораторные тесты, применяемые для измерения антитромбоцитарного действия аспирина

Тест	Метод	Достоинства	<i>Недостатки</i>
Агрегация тромбо- цитов	Оптическая агрегометрия	Широкое использование Коррелирует с клиническими событиями	-Низкая специфичность -Не установлена чувствительность -Трудоемкая -Результаты интерпретируются оператором
	Полуавтоматическая агрегометрия (RPFA, PFA-100)	Просты в использовании Являются экспресс методами	-Не установлена чувствительность -Низкая специфичность -Не установлена связь с клиническими событиями
Время кровото- чения	Время кровото- чения	Широкое использование, прост в исполнении	-Низкие чувствительность, специ- фичность, воспроизводимость. -Не установлена связь с клиническими событиями
Биосинтез тромбо- ксана	Определение тромбоксана В2 в моче	Коррелирует с клиническими событиями	-Неустановленные специфичность, чувствительность, воспроизводимость

Эксперты Международных организаций о способах оценки антитромбоцитарного действия аспирина в практической медицине

No test of platelet function can be recommended
to assess the antiplatelet effect of aspirin in the individual patient.

**Никакой тест на функциональное состояние тромбоцитов
не может быть рекомендован для оценки антитромбоцитарного
эффекта аспирина у индивидуального больного.**

*VII Конференция АКВЗГК по антитромботической и тромболитической
терапии. Лекарства, действующие на тромбоциты.*

The Seventh (2004) ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy:
Evidence-Based Guidelines . Platelet-Active Drugs. The Relationships Among
Dose, Effectiveness, and Side Effects. Patrono C., et al ***CHEST 2004***;126:234S–264S

*Согласительный (согласованный) документ экспертов [ЕКО]
по использованию антитромбоцитарных агентов.*

Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents.

The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic
Cardiovascular Disease of the ESC. *European Heart Journal 2004*; 25: 166–181.

Резистентность к аспирину - что понимают под этим термином ?

Неудача лечения. Возможна с любым лекарством.

- Нет доказательств наличия связи результатов лабораторных тестов (невоспроизводимых и неточных) с клиническими исходами

Указания на высокую частоту резистентности к аспирину противоречат данным о его высокой клинической эффективности

Однако некоторые свидетельства того, что лабораторные признаки неэффективности аспирина прогностически неблагоприятны, действительно существуют

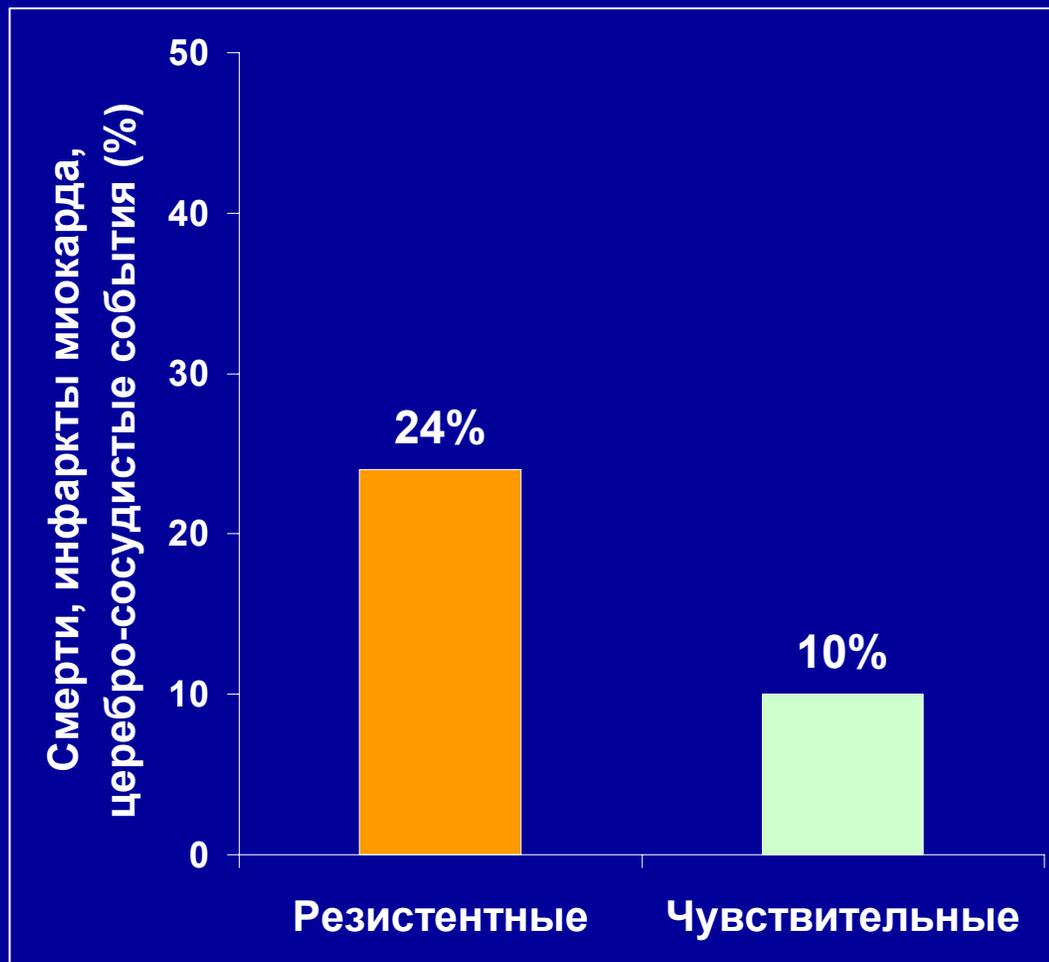
Чувствительность к аспирину и результаты наблюдения стабильных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

*n=326, антиагрегант
– только аспирин*



Критерий резистентности.
Агрегация после ≥ 7 сут аспирина
 $\geq 70\%$ на 10 микромольАДФ
и $\geq 20\%$ на 0.5 мг/мл
арахидоновой кислоты

Результаты наблюдения (679 \pm 185 дней)



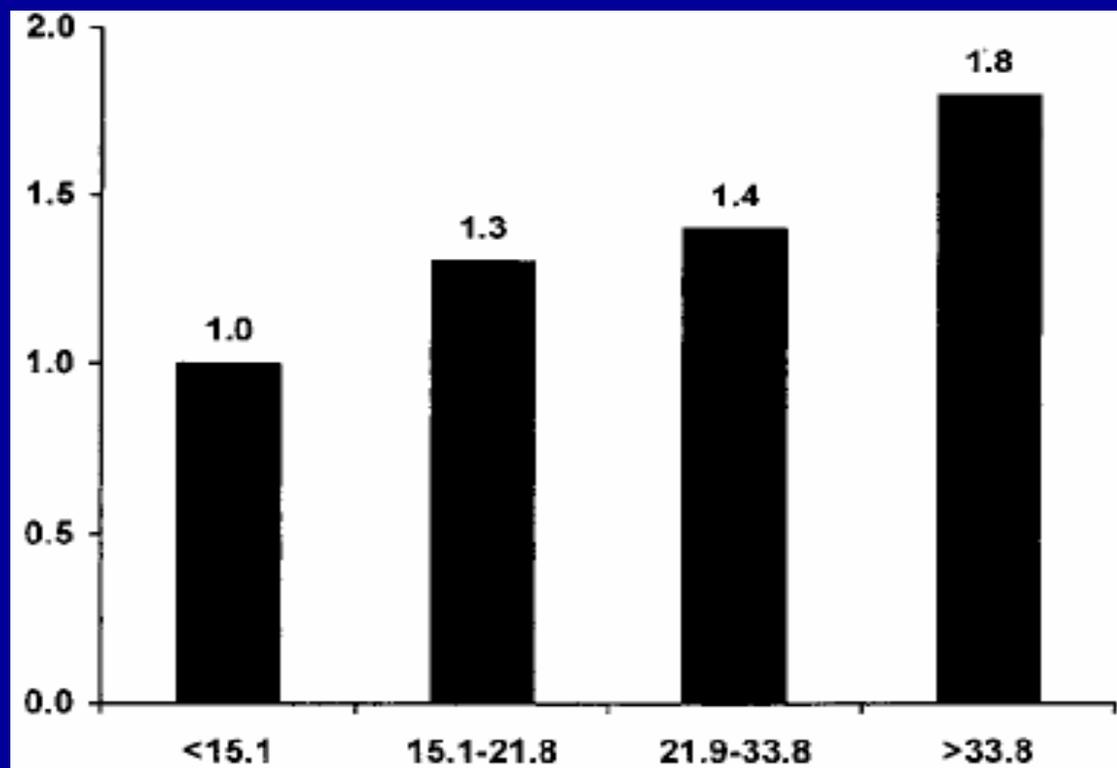
Gum HF et al, JACC 2003; 41: 961

Подавление образования тромбоксана аспирином и сосудистые события у больных с их высоким риском

Исходные пробы мочи у 5529 больных НОРЕ (Канада).

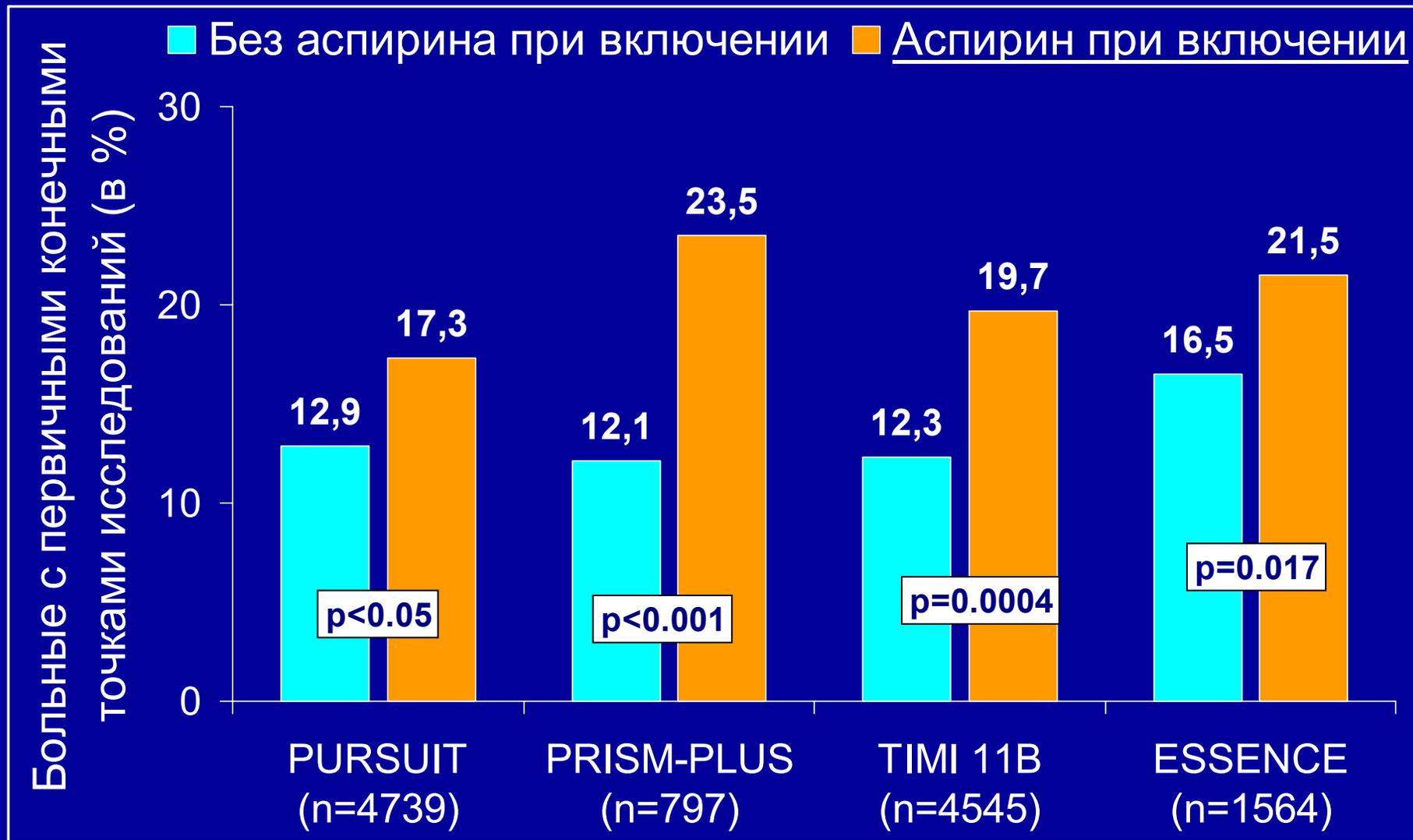
11-дегидротромбоксан B_2 – маркер образования тромбоксана *in vivo*, определен у 488 больных, получавших аспирин, у которых произошли события (ИМ, инсульт, СС смерть) и у 488 без событий.

Отношение рисков событий
(ИМ, или инсульт, или
сердечнососудистая смерть)



11-дегидротромбоксан B_2 мочи (нг/ммоль/креатинина)

Применение аспирина при включении и результаты крупных исследований эффективности лечения ОКС БПСТ



Не аспирин плох, а болезнь тяжела.
Более высокую активность тромбоцитов
хуже устраняет и клопидогрель

Развитие ОКС БПСТ у больных, принимающих аспирин, возможно, но оно возможно и при другой антитромботической терапии

ISAR-COOL- оценка длительного предварительного антитромботического лечения (охлаждение Cooling-Off) перед инвазивным вмешательством у больных нестабильными коронарными синдромами

1. Нефракционированный гепарин струйно, затем инфузия по АЧТВ до 60-85 сек
2. Аспирин в/в 500 мг затем внутрь 100 мг 2 р/сут
3. Клопидогрель 600 мг, затем по 75 мг 2 р/сут
4. Ингибитор ГП 2b/3a тирофибан
внутривенная постоянная инфузия



**ISAR-COOL- Оценка длительного предварительного
антитромботического лечения (охлаждение – Cooling-Off)
перед инвазивным вмешательством
у больных нестабильными коронарными синдромами
Клинические события за 30 дней**

События	Длительное предвари- тельное антитромботи- ческое лечение	Раннее вмешатель- ство	Относительный риск (95% ДИ)	p
Смерти и не закончившиеся смертью ИМ	11.6%	5.9%	1.96 (1.01-3.82)	0.04
Крупные кровотечения	3.9% (n=2)	3.0% (n=2)	1.31 (0.46-3.70)	0.61
Число тромбоцитов < 20 x 10 ³ /мкл	1% (n=2)	0.5% (n=1)	1.96 (0.18-21.5)	>0.99

Некоторые возможные причины того, что аспирин предупреждает развитие тромботических осложнений не у всех.

- Неатеросклеротическая причина сосудистого события (эмболия вегетациями, артерииты)
- Сниженная биодоступность аспирина (низкая приверженность лечению, неадекватный режим дозирования, прием нестероидных противовоспалительных средств).
- Активация тромбоцитов по путям, не блокируемым аспирином.
- Повышенное образование тромбоцитов.
- Генетическая предрасположенность к низкому ответу на аспирин (полиморфизм рецепторов гликопротеинов Ia/IIa, IIb/IIIa, рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда)

Возможные механизмы устойчивости (резистентности) к аспирину

Клеточные факторы

Недостаточное подавление ЦОГ-1
Чрезмерная экспрессия ЦОГ-2 мРНК
Активация тромбоцитов эритроцитами
Повышение эпинефрина
Образование 8-iso-PGF₂ альфа

Клинические факторы

Не назначен
Не принимает
Не абсорбируется
Взаимодействие с ибупрофеном

Резистентность к аспирину

Генетические полиморфизмы

ЦОГ-1
ГП IIIa
Рецептор к коллагену
Рецептор фактору Виллебранда

Чем руководствоваться

«... We suggest that well-controlled evaluation of factors that may modulate interindividual differences in the clinical response to all antithrombotic drugs is timely. In the absence of such data, however, clinical management of the individual might most appropriately be based on the outcome of large-scale randomized trials in appropriate patient populations»

Мы полагаем, что пришло время для хорошо контролируемой(ого) оценки (изучения) факторов, которые модулируют межиндивидуальные различия в клиническом ответе на все анти тромботические лекарства.

В отсутствие таких данных клиническое лечение конкретных больных следует основывать на исходах крупномасштабных рандомизированных испытаний на соответствующих группах (популяциях) больных.

*Hennekens CH, Schror K., Weisman S., FitzGerald G.A.
Terms and Conditions. Semantic Complexity and Aspirin Resistance.
Circulation 2004; 110: 1706.*

Пути, ведущие к агрегации тромбоцитов и точки приложения действия дезагрегантов



Некоторые мифы о клопидогреле (Плавиксе)

Клопидогрель по данным испытания CAPRIE эффективнее аспирина

Клопидогрель безусловно показан при желудочно-кишечной непереносимости аспирина

К клопидогрелю, в отличие от аспирина, не бывает устойчивости (резистентности)

Действию клопидогреля «мешают» некоторые статины, в частности, аторвастатин

Клопидогрель и осложнения атеросклероза

Результаты исследования CAPRIE ($n=19185$)

Наблюдение и лечение от 1 года до 3 лет (в среднем 1,9 лет)

Относительный риск
суммы случаев ишемического
инсульта, ИМ и сосудистой смерти

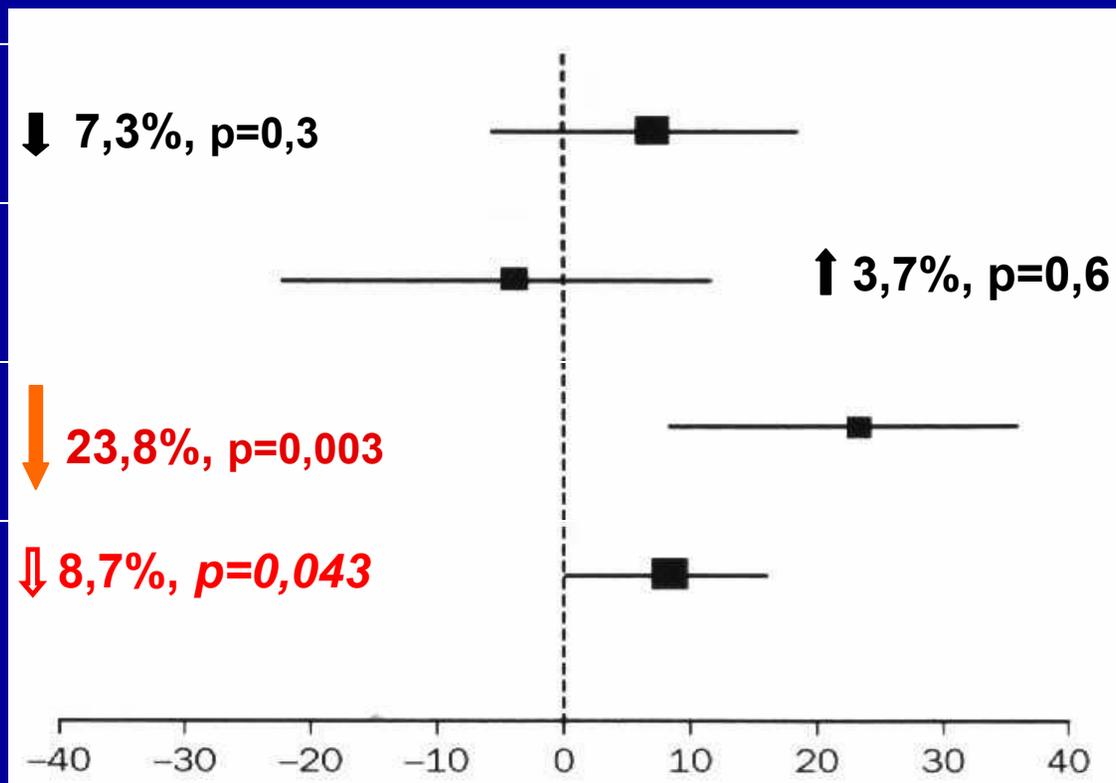
Подгруппы больных

Ишемический инсульт
 ≥ 1 нед ≤ 6 мес

Инфаркт миокарда
 ≤ 35 дней

Периферический
атеросклероз

Все больные



Аспирин 325 мг/сут
лучше

Клопидогрель 75 мг/сут
лучше

Клопидогрель в сравнении с аспирином по данным CAPRIE

У больных, перенесших инфаркт миокарда
или нарушение мозгового кровообращения
клопидогрель не уступил аспирину.

Клопидогрель оказался лучше аспирина
в отношении предупреждения неблагоприятных
атеросклеротических событий

ТОЛЬКО

у больных с признаками периферического атеросклероза,
но здесь у него сильный конкурент - цилостазол.

Обращение *FDA* к Санофи по поводу утверждений о превосходстве клопидогреля над аспирином на основании данных *CAPRIE*

«... вы представляете следующее утверждение: «Значимое общее снижение риска по отношению к аспирину 325 мг в *CAPRIE*, ... ». Это утверждение вводит в заблуждение, так как подразумевает, что Плавикс превосходит аспирин, тогда как это не подтверждено реальными данными.

Как ранее уже было заявлено в нашем письме от 18 декабря 1998 года испытание *CAPRIE* не дает существенных свидетельств в поддержку заключения о превосходстве эффективности Плавикса над таковой аспирина.

Поэтому утверждения, подразумевающие, что Плавикс значимо (значительно) лучше, чем аспирин, являются вводящими заблуждение, так как они не основаны на достаточных фактах».

Результаты длительной терапии клопидогрелем после ЧКВ в PCI-CURE и CREDO (Eriksson P. EHJ 2004;25:720)

События между 1 и 8 месяцем (среднее) после ЧКВ в PCI-CURE	Клопидогрель (n = 1313)	Плацебо (n = 1345)
Смерть	18 (1.4%)	18 (1.3%)
Инфаркт миокарда	31 (2.4%)	34 (2.5%)
Смерть или ИМ	41 (3.1%)	49 (3.6%)
События между <i>днем 29 и 1</i> годом после ЧКВ в CREDO	Клопидогрель (n = 1053)	Плацебо (n = 1063)
Смерть	18 (1.7%)	20 (1.9%)
Инфаркт миокарда	18 (1.7%)	30 (2.8%)
Смерть или ИМ	32 (3.0%)	47 (4.4%)
Инсульт	9 (0.9%)	12 (1.1%)
Любая реваскуляризация	216 (20.5%)	211 (19.8%)
Крупные кровотечения	43 (4.1%)	33 (3.1%)

Long-term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: *the “Emperor's New Clothes” revisited.*

Некоторые мифы о клопидогреле (Плавиксе)

Клопидогрель по данным испытания CAPRIE эффективнее аспирина

Клопидогрель безусловно показан при желудочно-кишечной непереносимости аспирина

К клопидогрелю, в отличие от аспирина, не бывает устойчивости (резистентности)

Действию клопидогреля «мешают» некоторые статины, в частности, аторвастатин

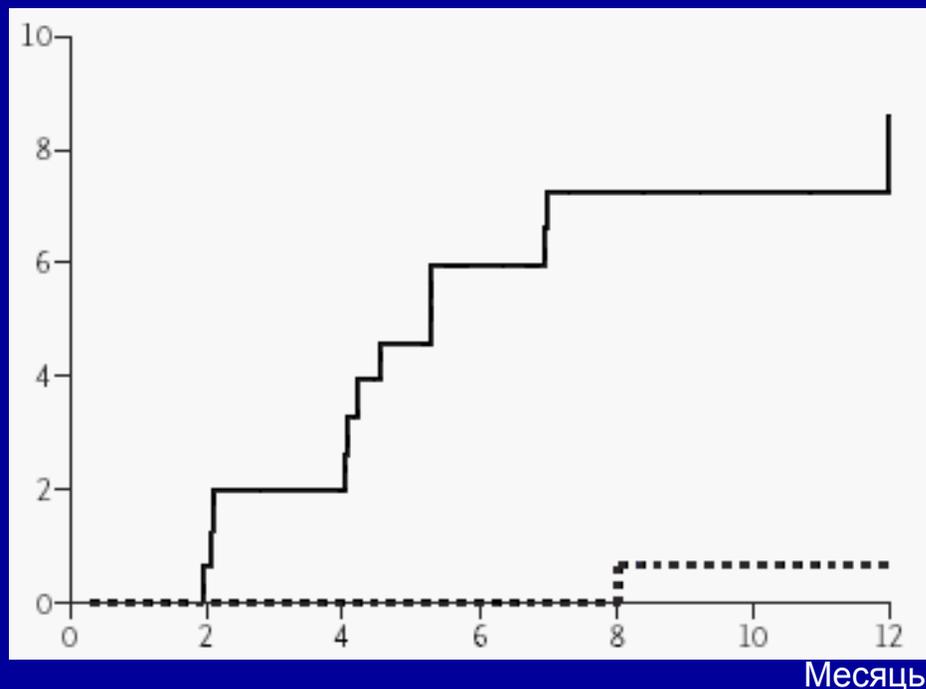
Повторные язвенные кровотечения при применении клопидогреля или аспирина с эзомепразолом

Оценка вероятности повторного кровотечения за 12 мес (Kaplan-Meier)

Кровотечение	Вероятность кровотечения (95% ДИ)		p
	Клопидогрель (n=161)	Аспирин + эзомепразол (n=159)	
Повторное язвенное	8.6 (4.1-13.1)	0.7 (0-2.0)	0.001
Из нижних отделов ЖКТ	4.6 (1.3-7.9)	4.6 (1.3-8.0)	0.98

320 больных с язвенным кровотечением на аспирине.
После заживления – рандомизация: клопидогрель 75 мг или аспирин 80 мг + эзомепразол 20 мг/2р

Кумулятивная частота повторных язвенных кровотечений (%)



Клопидогрель

Аспирин + эзомепразол

Некоторые мифы о клопидогреле (Плавиксе)

Клопидогрель по данным испытания CAPRIE эффективнее аспирина

Клопидогрель безусловно показан при желудочно-кишечной непереносимости аспирина

К клопидогрелю, в отличие от аспирина, не бывает устойчивости (резистентности)

Действию клопидогреля «мешают» некоторые статины, в частности, аторвастатин

Ингибирование агрегации тромбоцитов клопидогрелем в зависимости от типа стенокардии

Больные, подвергаемые чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Стабильная стенокардия или НС Браунвальд класс 1 (n=33)

Нестабильная стенокардия (НС) Браунвальд класс 2-3 (n=39)

Клопидогрель 450 мг

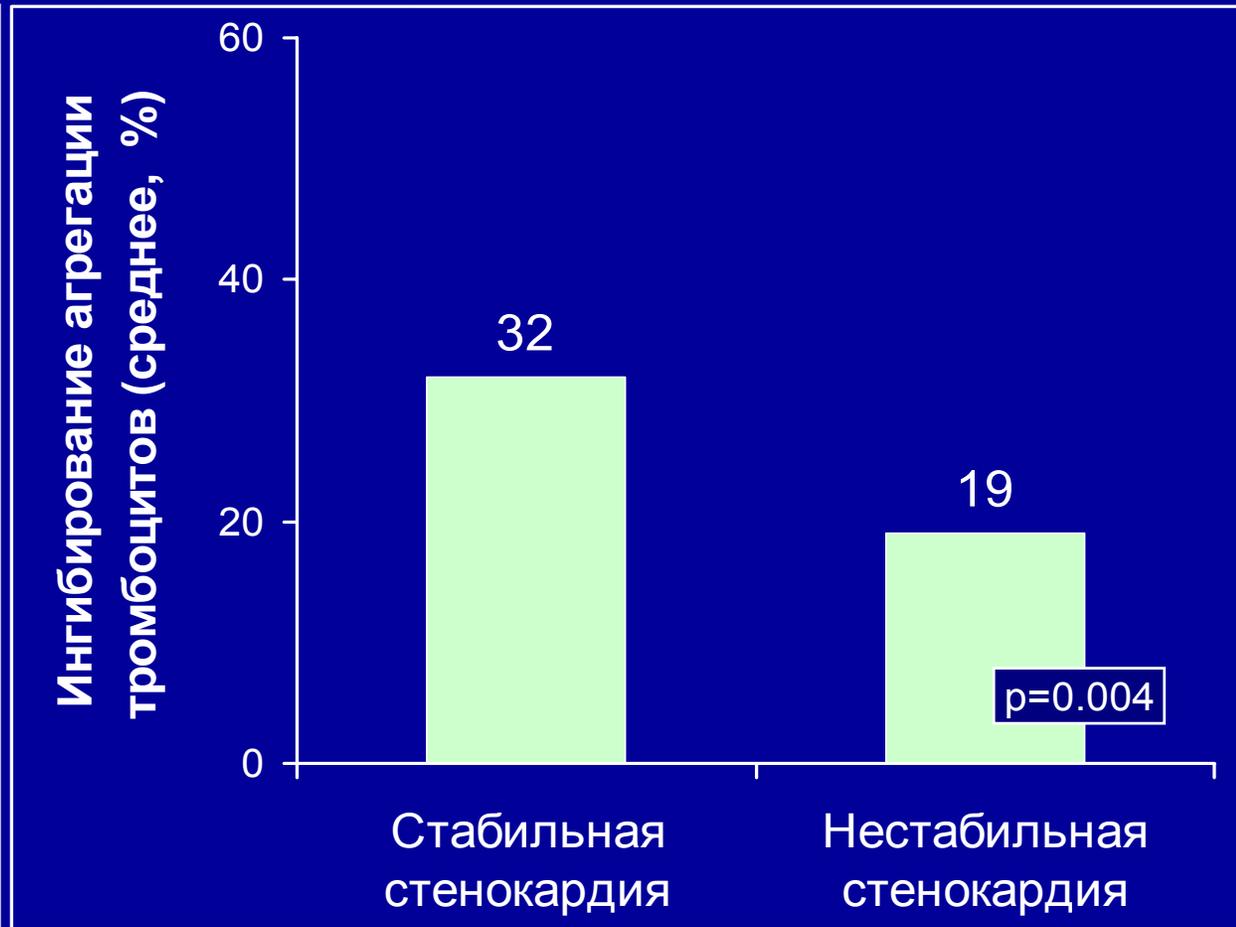
≥ 3 час до ЧКВ,
аспирин 325 мг

Быстрая оценка
функции тромбоцитов
(анализатор Ichor,
Helena Labs) -
перед ЧКВ.

*Многофакторный
анализ:*

более высокий класс
стенокардии –
независимо связан

с **меньшим**
ингибированием
агрегации тромбоцитов
($p = 0.018$).

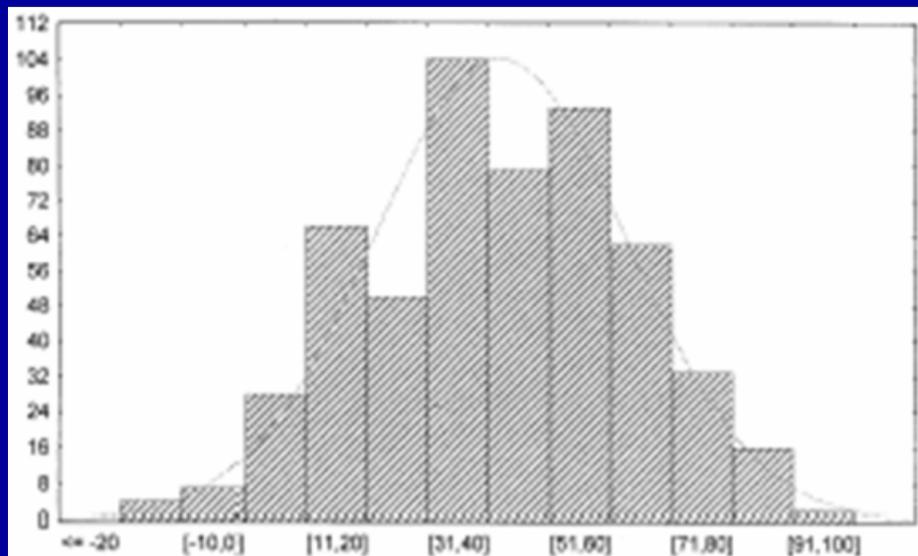


Вариабельность реакции на клопидогрель (1)

Ретроспективный анализ
базы данных
на 544 человека
(здоровые, n=94;
после
стентирования
n=405;
сердечная
недостаточность
n=25;
после инсульта
n=20)

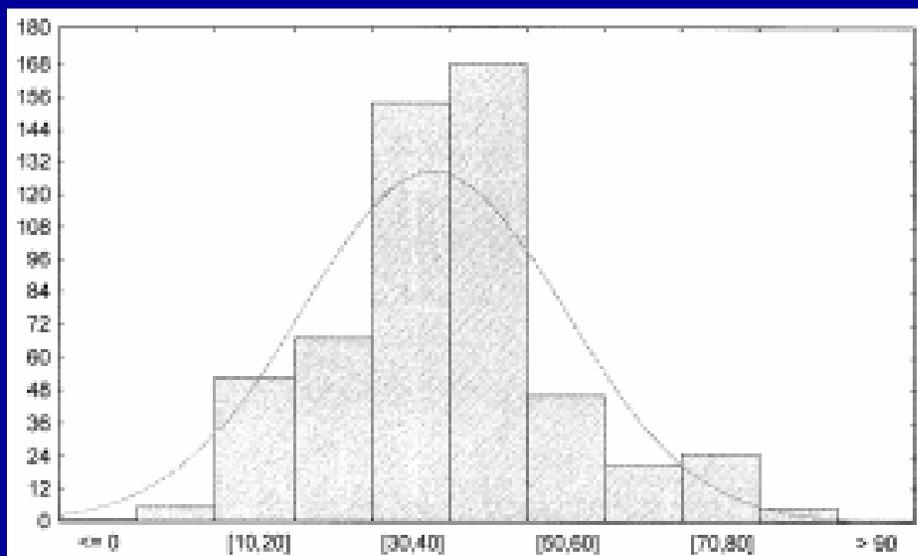
На клопидогреле

Число больных



Изменения агрегации на 5 μ моль АДФ

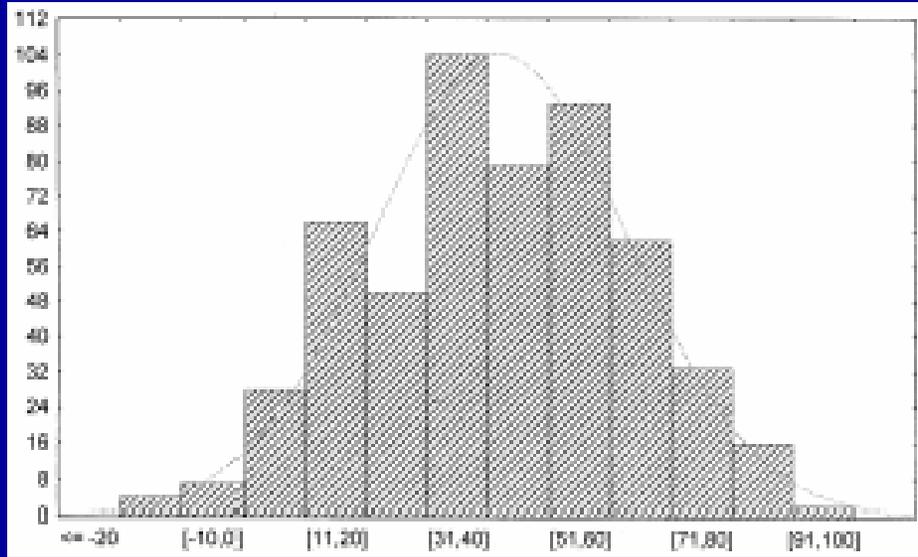
Число больных



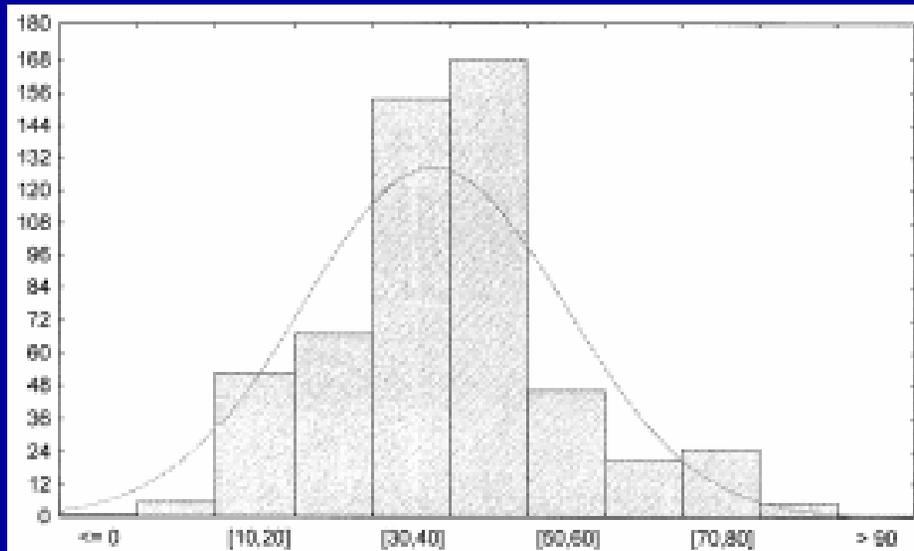
Остаточная агрегация на 5 μ моль АДФ

Вариабельность реакции на клопидогрель (2)

На клопидогреле
Число больных



Изменения агрегации на 5 μ моль АДФ



Остаточная агрегация на 5 μ моль АДФ

Среднее изменение
на 5 μ моль АДФ
 $41.9 \pm 20.8\%$

Гипо и гипер реакция –
на 2 стандартных
отклонения
меньше или больше средней

**Сниженная реакция
4.2%**

**Повышенная реакция
4.8%**

Активность тромбоцитов
до лечения,
клинические характеристики
не были связаны
с реакцией
на клопидогрель

Резистентность к клопидогрелю сопровождается повышенным риском повторных атеротромботических событий у больных острым инфарктом миокарда

60 последовательных больных,
поступивших в пределах 6 час от начала симптомов
и подвергнутых первичному (ЧКВ) со стентированием.

	Квартили			
	1	2	3	4
АДФ-индуцированная агрегация на 6-й день после нагрузочной дозы клопидогреля	103±8%	69±3%	58±7%	33±12%
События (повторные ИМ, ОКС, окклюзия периферической артерии) за 6 месяцев	7(88%)	1(12%)	0	0

Некоторые мифы о клопидогреле (Плавиксе)

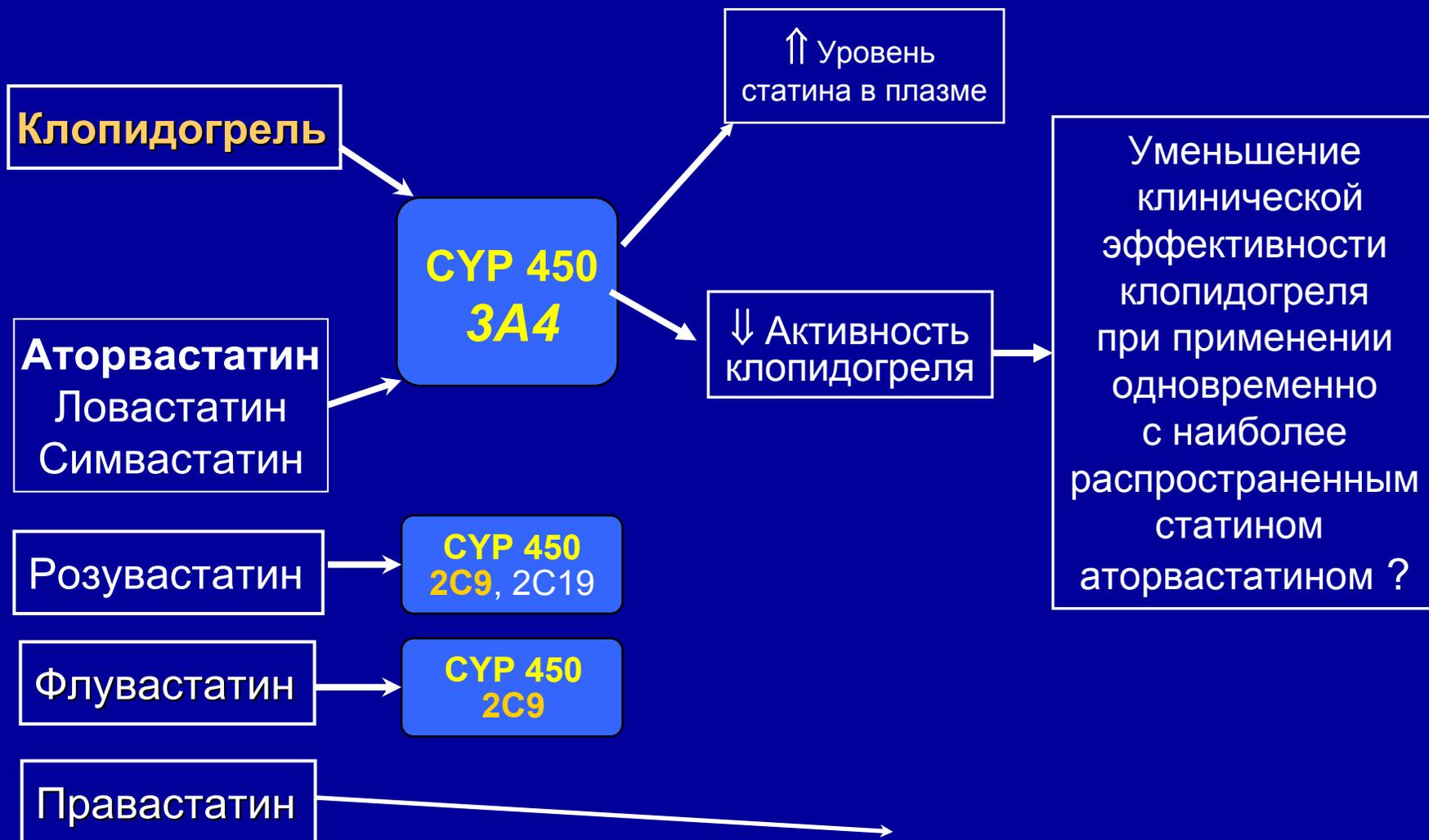
Клопидогрель по данным испытания CAPRIE эффективнее аспирина

Клопидогрель безусловно показан при желудочно-кишечной непереносимости аспирина

К клопидогрелю, в отличие от аспирина, не бывает устойчивости (резистентности)

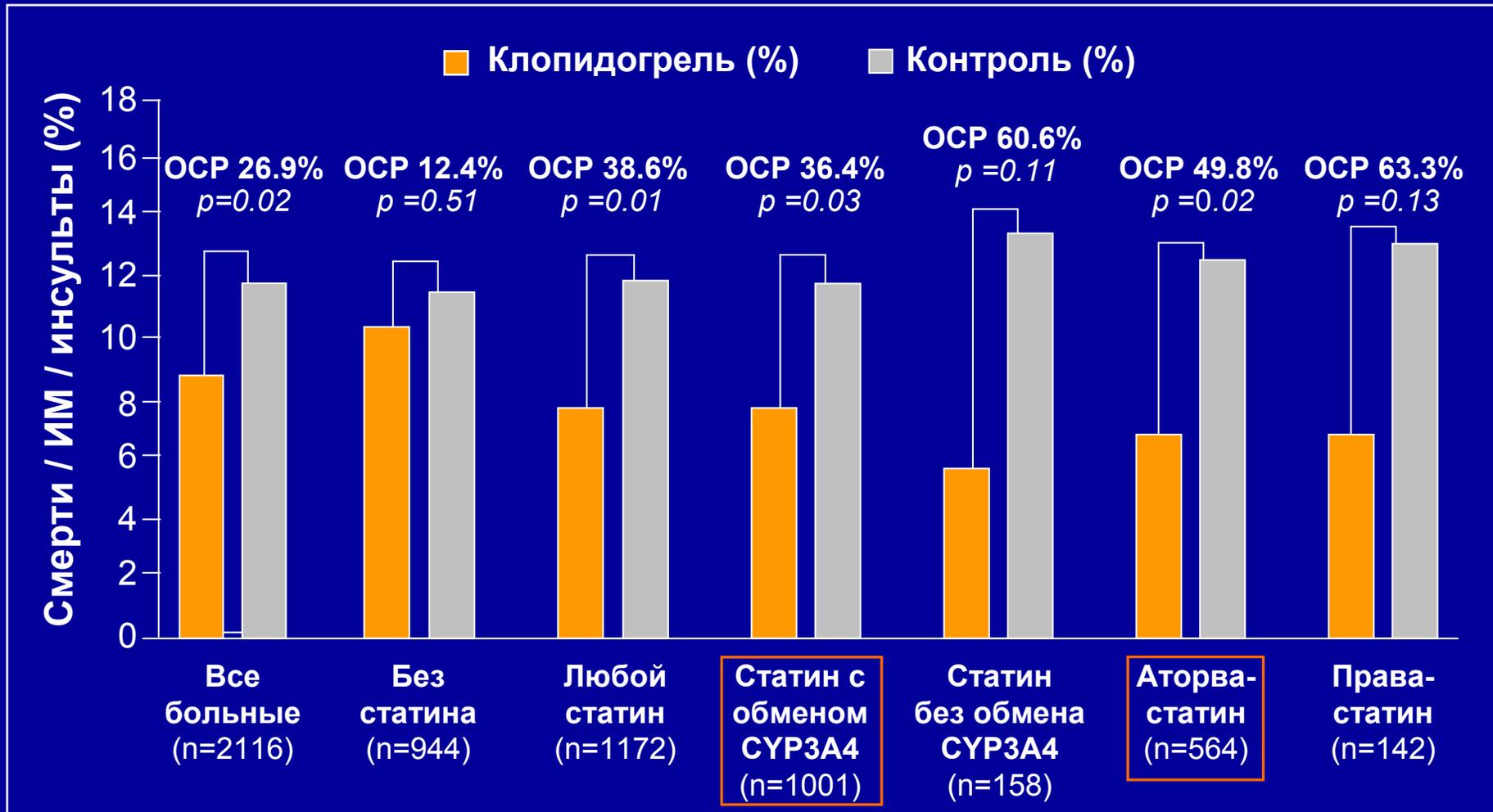
Действию клопидогреля «мешают» некоторые статины, в частности, аторвастатин

Возможность взаимодействия клопидогреля с некоторыми статинами (общий путь обмена - CYP3-A4)



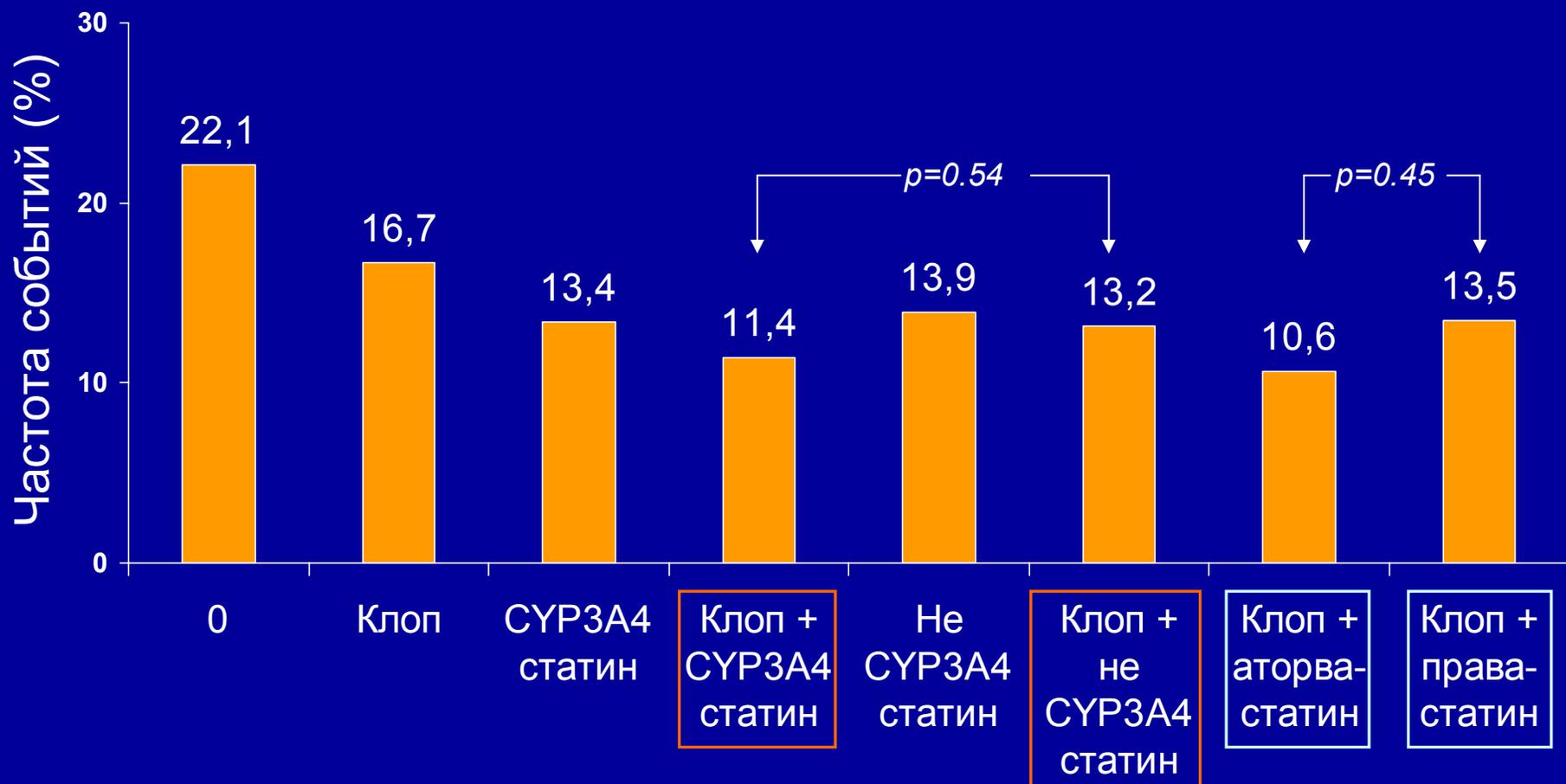
Отсутствие взаимодействия клопидогреля и аторвастатина

Данные CREDO (2116 больных, клопидогрель 300 мг до ЧКВ + 75 мг/сут) за 1 год.
До рандомизации *получали/не получали* статин **1172/944** больных



Смерти, инфаркты миокарда, инсульты за 6 месяцев в зависимости от применения статина, обмениваемого цитохромом Р450 3А4 (СУР3А4) и клопидогреля

1651 больной с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия/ИМ)



Некоторые мифы о клопидогреле (Плавиксе)

Клопидогрель по данным испытания CAPRIE эффективнее аспирина

Клопидогрель безусловно показан при желудочно-кишечной непереносимости аспирина

К клопидогрелю, в отличие от аспирина, не бывает устойчивости (резистентности)

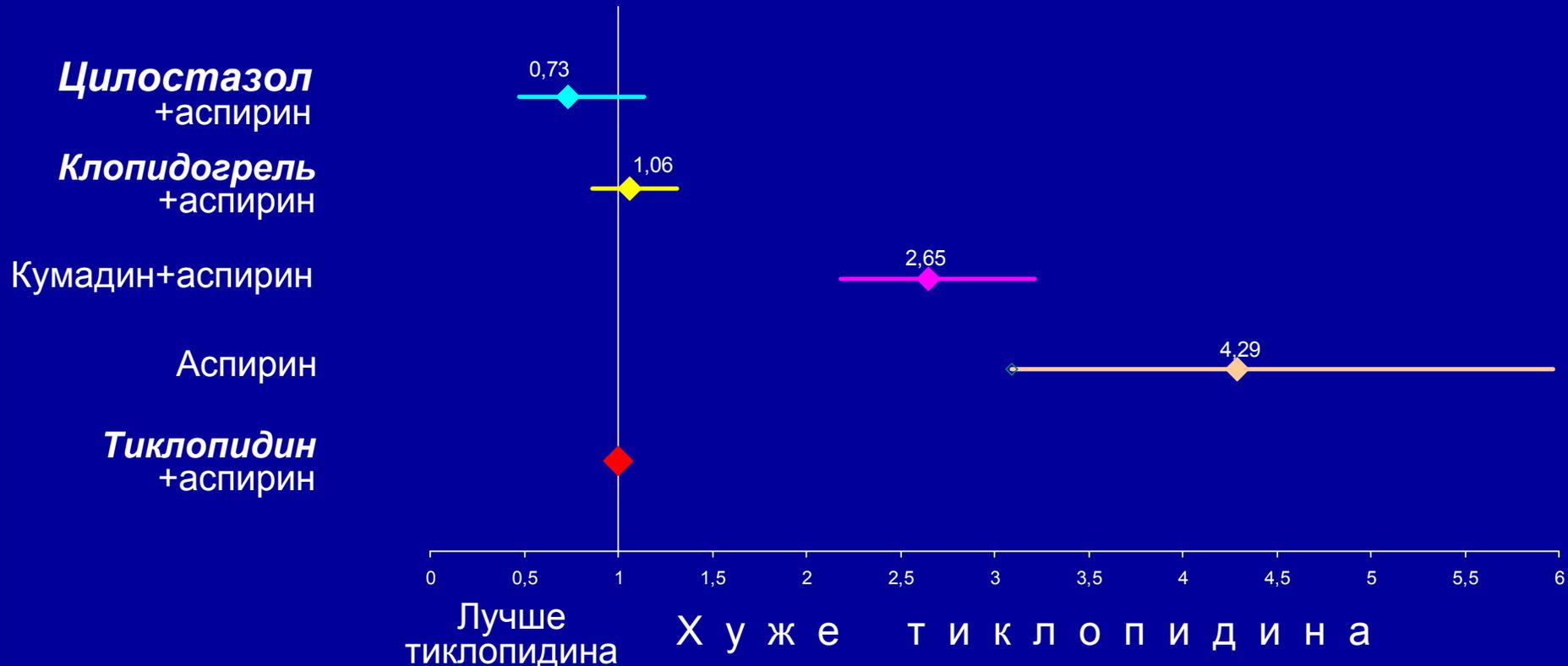
Действию клопидогреля «мешают» некоторые статины, в частности, аторвастатин

У клопидогреля нет альтернативы

Цилостазол, клопидогрель или тиклопидин для предупреждения подострых тромбозов стентов

Мета-анализ всех исследований, в которых сравнивались 2 или больше способа пероральной антитромботической терапии в отношении предупреждения неблагоприятных сердечных событий в течение 30 дней после имплантации стента(ов)

Отношения рисков и 95% доверительные интервалы



Прасугрель. Испытание JUMBO -TIMI 26. План.

Плановое или срочное ЧКВ со стентированием

Рандомизация

Аспирин 325 мг

900 больных

Исследуемое лекарство в операционной до ЧКВ
Стратификация по применению антагонистов ГП IIb/IIIa

Прасугрель

Ударная доза 40 мг
затем 7.5 мг

N=200

Прасугрель

Ударная доза 60 мг
затем 10 мг

N=200

Прасугрель

Ударная доза 60 мг
затем 15 мг

N=250

Клопидогрель

Ударная доза 300 мг
Затем 75 мг

N=250

Продолжительность лечения 30 дней

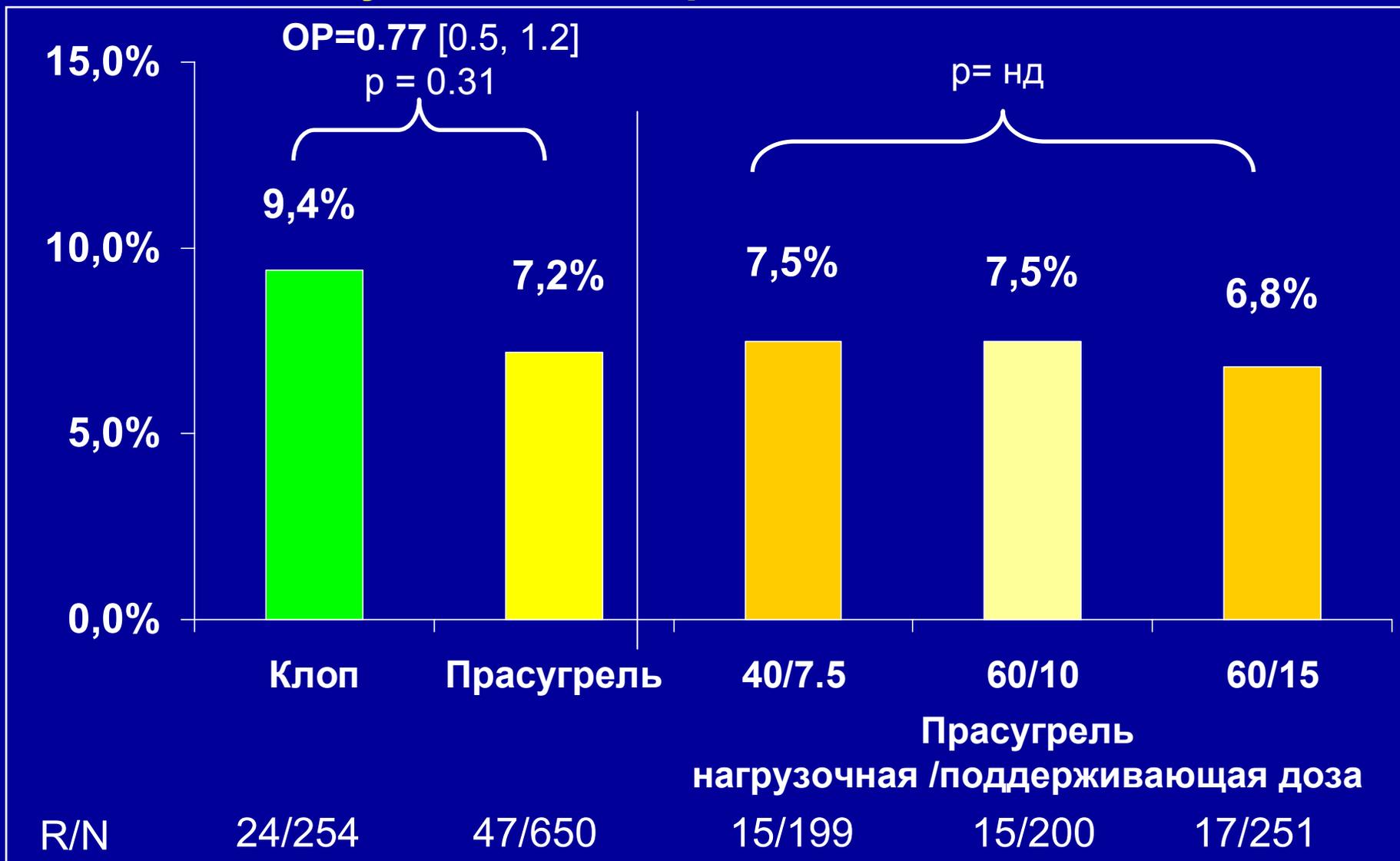
1° конечная
точка

Значимые (не-КШ) кровотечения за 30 дней

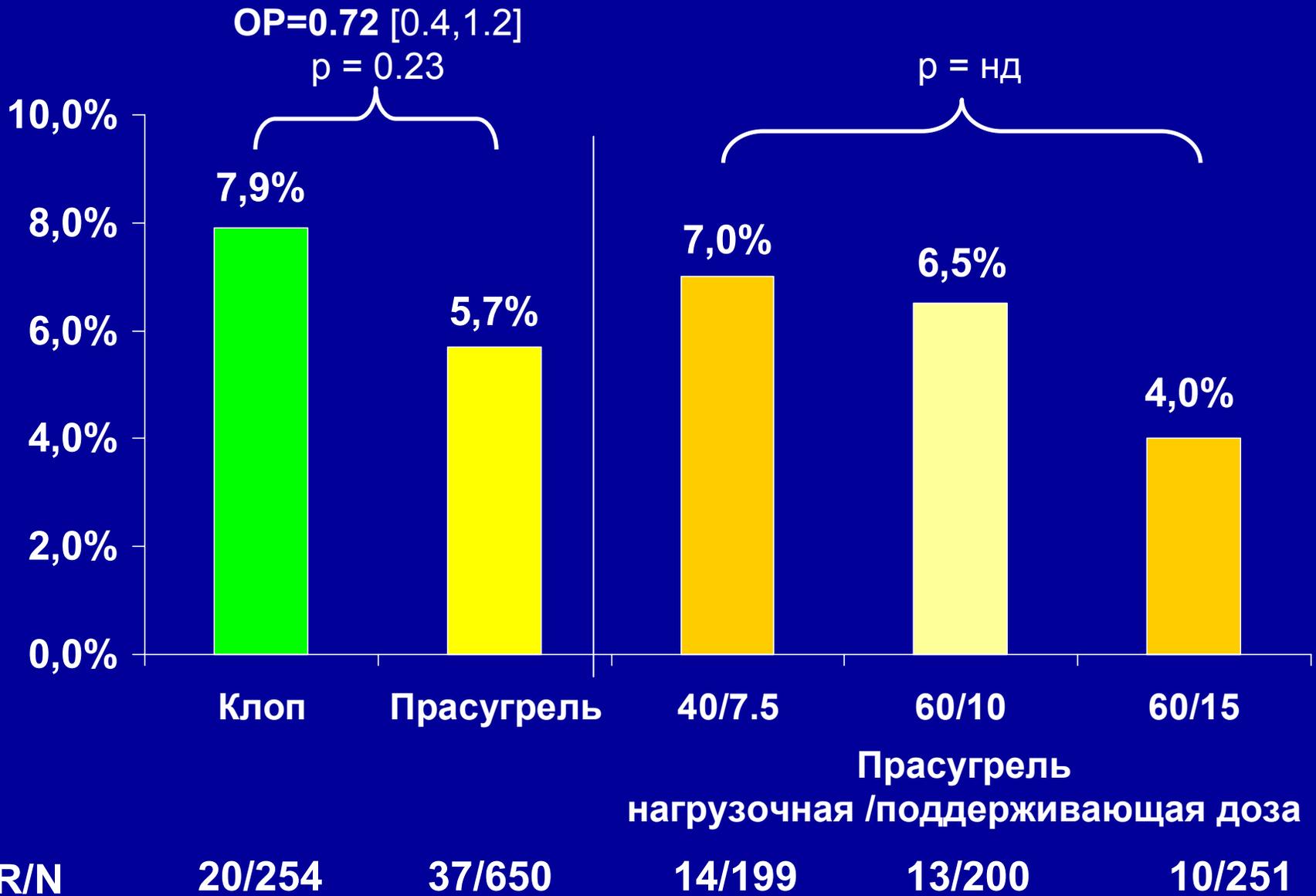
2° конечные
точки

Крупные кровотечения (не КШ) за 30 дней
Основные сердечно-сосудистые события за 30 дней
Составная клиническая конечная точка

JUMBO-TIMI-26. Смерти, ИМ, реваскуляризации «целевого» сосуда, ОККЛЮЗИИ, ИНСУЛЬТЫ, повторяющаяся ишемия за 30 дней



JUMBO-TIMI-26. Инфаркты миокарда за 30 дней



Некоторые мифы о клопидогреле (Плавиксе)

Клопидогрель по данным испытания CAPRIE эффективнее аспирина

Клопидогрель безусловно показан при желудочно-кишечной непереносимости аспирина

К клопидогрелю, в отличие от аспирина, не бывает устойчивости (резистентности)

Действию клопидогреля «мешают» некоторые статины, в частности, аторвастатин

У клопидогреля нет альтернативы

Клопидогрель – умеренно эффективная добавка к аспирину, не имеющая широких перспектив применения в России

CLARITY - добавление клопидогреля аспирину и фибринолитической терапии при ИМ с подъемами ST

3491 больной 18-75 лет, < 12 час от начала симптомов

Рандомизация - клопидогрель 300 мг ударная доза, затем 75 мг 1 р/сут
- плацебо

+ фибринолитик, аспирин, ±гепарин

Ангиография 48-192 час от начала изучаемого лечения

Первичная конечная точка

– окклюзированная коронарная артерия (TIMI 0-1)

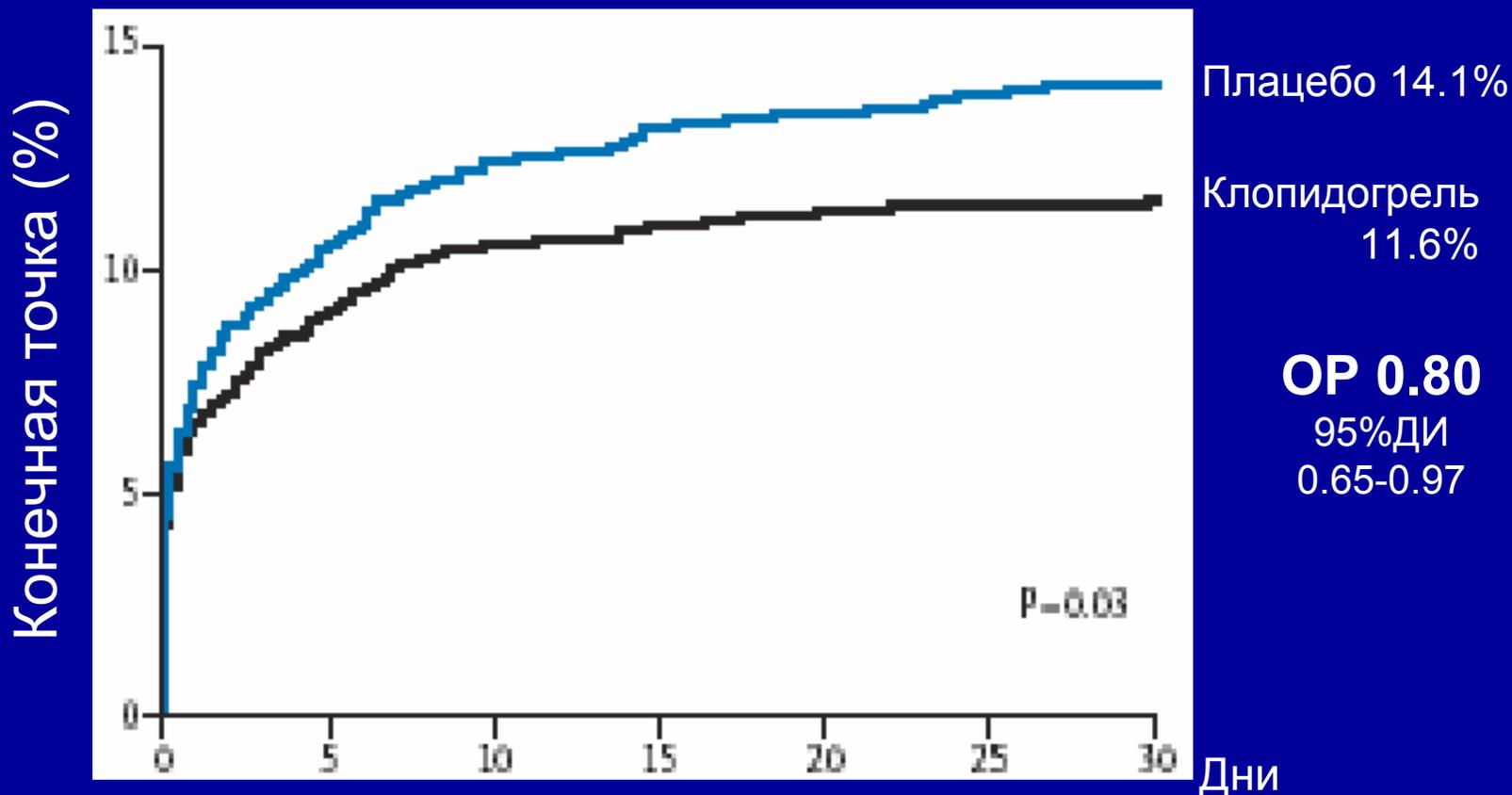
+ смерть или повторный ИМ до до ангиографии (или 8 сут)

CLARITY - результаты

Первичная конечная точка – окклюзированная коронарная артерия (TIMI 0-1)
+ смерть или повторный ИМ до до ангиографии (или 8 сут)

Исход – конечная точка,	Клопидо- грель (n=1752)	Плацебо (n=1739)	Отношение рисков (95%ДИ)	p
Первичная	15.0	21.7	0.64 (0.53-0.76)	<0.001
Кровоток TIMI 0-1	11.7	18.4	0.59 (0.48—0.72)	<0.001
Смерть	2.6	2.2	1.17 (0.75-1.82)	0.49
Ре ИМ	2.5	3.6	0.70 (0.47-1.04)	0.08
Ангиографические				
Кровоток TIMI 3	67.8	60.8	1.36 (1.18-1.57)	<0.001
В/к тромб	43.0	50.8	0.73 (0.64-0.84)	<0.001
Средний стеноз -%	68.4	70.8	-2.3 (-3.8- -0.9)**	0.001
Средний мин диаметр просвета,мм	0.82	0.75	0.07 (0.03-0.11)**	0.001

CLARITY – результаты за 30 дней: смерти от сердечно-сосудистых причин, ре-ИМ, повторяющаяся ишемия со срочной реваскуляризацией



СОММИТ: План исследования

Лечение: Клопидогрель 75 мг ежедневно или плацебо
(аспирин 162 мг/сут в обеих группах)

Включение: Подозрение на острый инфаркт миокарда
(изменения ST или БЛНПГ) в пределах 24 час
от начала симптомов

Исключение: Первичная ЧКВ или высокий риск кровотечений.

Первичные:
исходы (конечные точки) Смерти и составная конечная точка - смерти, ре-инфаркты миокарда (ре-ИМ) или инсульты до 4 недель госпитализации (или до выписки).

Средняя длительность лечения и наблюдения: 16 дней (сут.)

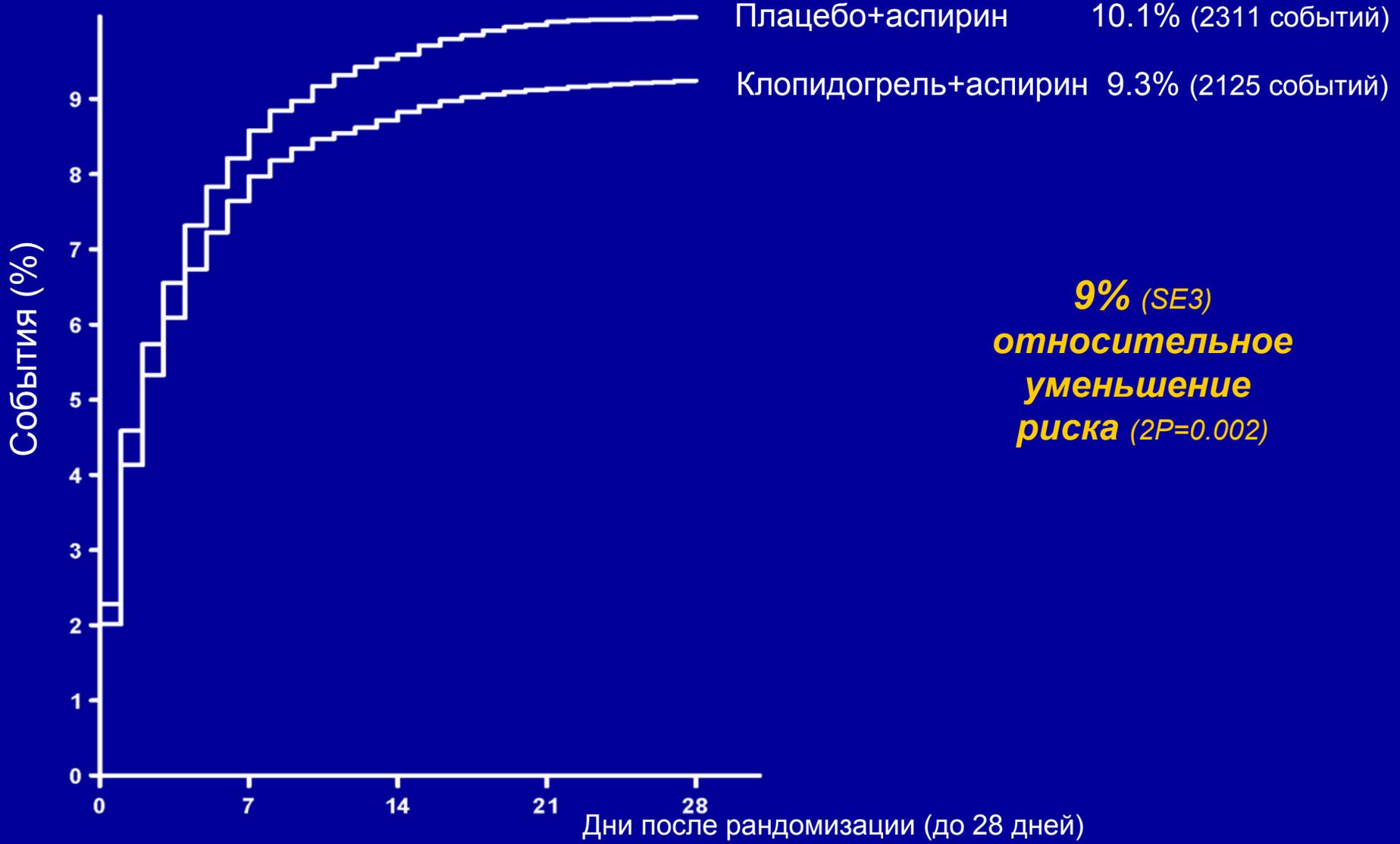
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

СОММИТ: Исходные характеристики больных

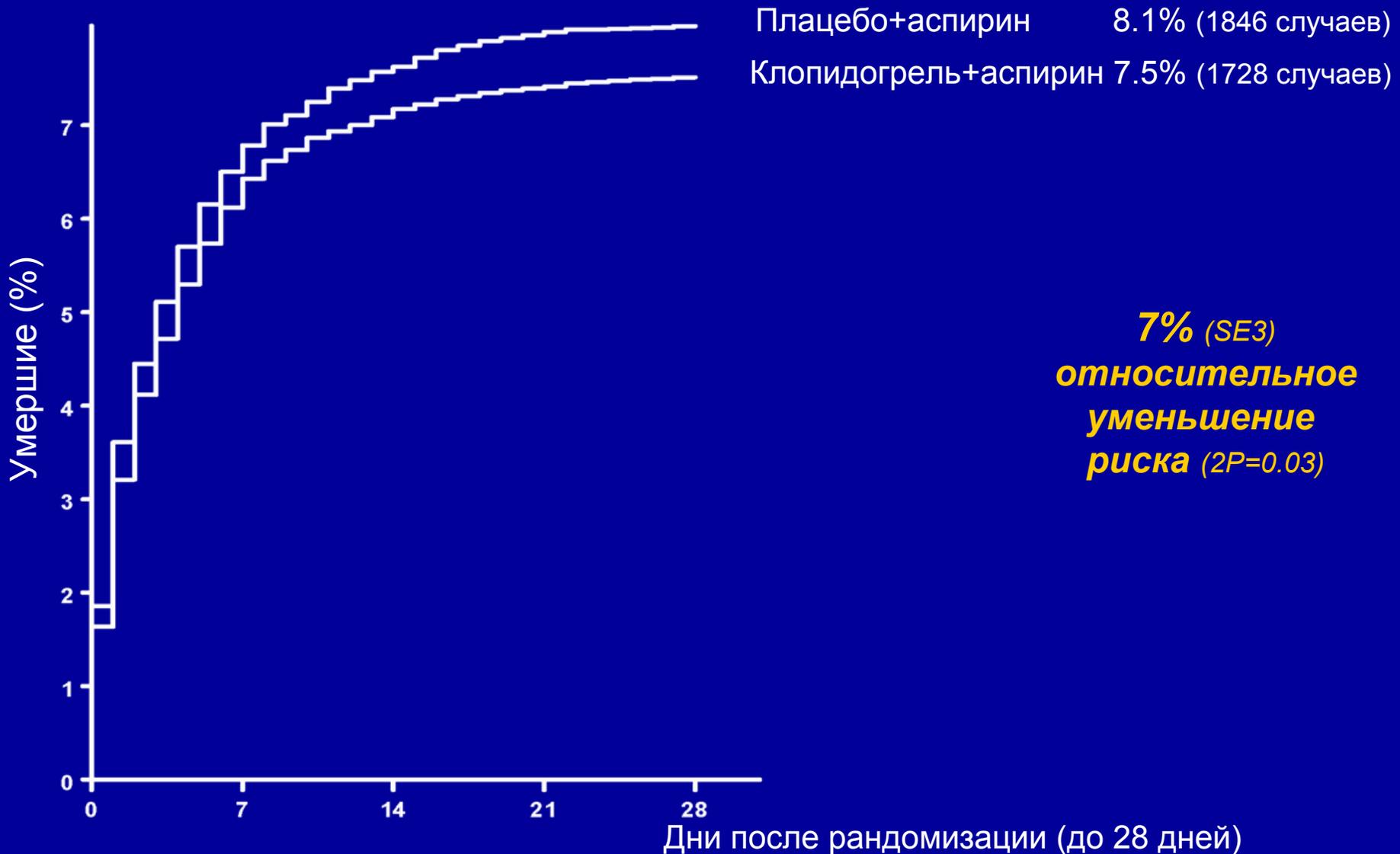
Характеристика	Клопидогрель (n=22,960)	Плацебо (n=22,891)
Возраст 70+ лет	26.0%	26.0%
Женщины	27.7%	27.9%
Временная задержка <6 ч	33.8%	33.7%
Подъемы ST/БЛНПГ	93.1%	93.1%
Класс по Killip II/III	24.1%	24.0%
Фибринолитик:		
Все больные	49.7%	49.8%
ИМ с ↑ ST <12 ч	67.8%	67.7%

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

COMMIT: Смерти, ре-ИМ или инсульты



COMMIT: Смерти во время госпитализации



COMMIT: интерпретация результатов

«Хотя действие клопидогреля кажется скромным,
оно клинически важно»

S. Yusuf

СОММІТ: крупные кровотечения в период госпитализации

Тип	Клопидогрель (n=22,958)	Плацебо (n=22,891)
Мозговые		
Смертельные	39	40
Несмертельные	16	15
Не мозговые		
Смертельные	36	37
Несмертельные	46	36
Любые крупные кровотечения	134 (0.58%)	124 (0.54%)

Заключение

Антитромбоцитарные агенты – обязательный компонент лечения больных с атеросклеротическими изменениями сосудов.

Наиболее изученными антитромбоцитарными средствами являются аспирин и тиенопиридин клопидогрель.

Часть больных неадекватно реагирует на оба препарата и очевидно остаются незащищенными перед угрозой возникновения тромбоза.

Причины сниженной реакции на антитромбоцитарные агенты разнообразны. В настоящее время должен быть определен тест, характеризующий устойчивость и определены пути ее преодоления (увеличение дозы, комбинация лекарств, новые лекарства).

Клопидогрель – эффективное дополнение к аспирину, в т.ч. при ИМ, и он, очевидно, получит широкое распространение в России – после появления генериков (2006 г).