

# Оценка на двойната антитромбоцитна профилактика на сърдечно-съдовите инциденти с клопидогрел и аспирин – продължителност и очаквани ползи

Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева, г-р Вера Байчева, г-р Данаил Аврамов  
Национална кардиологична болница

Комбинираната антитромбоцитна терапия, най-често провеждана с клопидогрел и аспирин, обикновено се използва при превенция на сърдечно-съдовите инциденти. При правилно приложение и продължителност, благоприятните ефекти на тази терапия значително надвишават рисковете, свързани с нея. Не е необичайно явление обаче тази комбинирана терапия да бъде назначена извън индикациите си или за по-продължителен период от време от препоръчителния. При тези условия ефектите на терапията в най-добрия случай могат да бъдат неясни, а в най-лошия – увреждащи. Още повече, че приложението на тази терапия при една от индикациите ѝ – превенция на сърдечно-съдовите инциденти след коронарен стент – е усложнено от вида на използвания стент. В тази статия са обсъдени някои от наличните

данни за комбинираната антитромбоцитна терапия с клопидогрел и аспирин, с акцент върху установяването на правилните индикации и продължителност на терапията.

## Индикации за комбинирана терапия

Основен фактор за приложението на комбинираната терапия са, разбира се, индикациите за нея. Преглед на клинични проучвания, разследващи ефективността на комбинираната терапия с клопидогрел и аспирин, установява състоянията, при които комбинираната терапия не предлага предимства пред монотерапията (табл. 1). Така например е установено, че комбинираната терапия не е по-ефективна от монотерапия-

Проучване	Болни	Крайна цел	Честота на събития – комбинирана терапия (%)	Честота на събития – монотерапия (%)	P
CHARISMA <sup>1</sup>	ИБС	СС смърт, МИ или СС събитие за 28 месеца	6.8	7.3	.22
MATCH <sup>3</sup>	ССЗ	СС събитие, МИ, СС смърт или СС хоспитализация за 18 месеца	15.7	16.7*	.244
CLARITY <sup>4</sup>	STEMI	Оклузия, смърт или повторен МИ до ден 8	15	21.7	<0.001
CURE <sup>7</sup>	NSTEMI	СС смърт, МИ или СС събитие до месец 12	9.3	11.4	.001
PCI-CURE <sup>10</sup>	NSTEMI с PCI	СС смърт или МИ до месец 8	8.8	12.6	.002
CREDO <sup>9</sup>	PCI	Смърт, МИ или СС събитие до месец 12	8.5	11.5	.02

Табл. 1 Ефикасност на Clopidogrel плюс Aspirin при избрани проучвания

\*Монотерапия с Clopidogrel.

CHARISMA, Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance; MATCH, Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients; CLARITY, Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy; CURE, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events; PCI-CURE, Percutaneous Coronary Intervention in the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events; CREDO, Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation; STEMI – ОМИ със ST-елевация; NSTEMI – ОМИ без ST-елевация; PCI – перкутанна коронарна интервенция.

та с аспирин в първичната превенция на коронарните и мозъчно-съдовите инциденти при пациенти с висок риск.<sup>1</sup> Аспирин, прилаган в дневна доза 75 до 162 mg, е предпочитан медикамент за първична превенция. Клопидогрел е полезен само при пациентите с непоносимост към аспирин.<sup>2</sup> По подобен начин, при пациенти с пресен инсулт или преходна исхемична атака комбинираната терапия повишава честотата на големите и малките кръвоизливи без да предоставя допълнителни предимства спрямо монотерапията с клопидогрел.<sup>3</sup> Основните индикации за комбинираната терапия с аспирин и клопидогрел са терапията на остри коронарни синдроми и превенцията на коронарните инциденти след поставяне на стент.

### Остри коронарни синдроми

При пациентите с миокарден инфаркт със ST-елевация без поставяне на стент е тествано краткосрочното приложение на комбинирана терапия (1–2 седмици).<sup>4</sup> Според настоящите препоръки комбинирана терапия може да бъде приложена в продължение на 1 година.<sup>6</sup> Комбинираната дългосрочна терапия е по-полезна при пациентите с нестабилна ангина и миокарден инфаркт без ST-елевация.<sup>7</sup> Комбинираната терапия за период от 9 месеца при тези пациенти понижава честотата на сърдечно-съдовите инциденти, миокардния инфаркт и инсулта към 12 месец с 9.3% в сравнение с 11.4% за пациентите на монотерапия с аспирин.

### Коронарен стент

Комбинираната терапия е от особена важност при пациентите с коронарен стент. При тези пациенти терапията се прилага за минимум 28 дни перипост-процедурно и води до понижение на честотата на острата (до 24 часа) и подострата (от 1 до 30 ден) тромбоза на стента.<sup>8</sup> При пациентите на терапия с клопидогрел и аспирин за 1 година след перкутанна коронарна интервенция общата честота на смъртността, миокардния инфаркт и инсулта е 8.5% в сравнение с 11.5% при пациентите, получавали комбинираната терапия за 28 дни и продължили след това монотерапията си с аспирин.<sup>9</sup>

Тези проучвания са проведени преди въвеждането в практиката на стентовете, освобождаващи медикаменти. Стентовете, освобождаващи sirolimus, бяха въведени в САЩ през 2003 г., стентовете, освобождаващи raplaxel – през 2004 г. Те навлязоха много бързо в клиничната практика. Това усложни въпроса за дефиницията на комбинираната терапия.

В началото стентовете бяха разработени, за да редуцират честотата на острата и подострата реоклузия на мястото на балонната ангиопластика. Двойната антитромбоцитна терапия е насочена към превенция на острата и подострата тромбоза, настъпваща при руптура на плаката и експозиция на нейното ядро, активираща тромбоцитната активация. Реоклузията настъпва поради съкращение на еластичните влакна и задебеляване и контракция на мускулатурата в резултат от образуването на цикатрикс. Стабилната

структура на стената предотвратява тези усложнения. Откритите метални стентове обаче позволяват растежа на интимата през тази структура. При ексцесивна неointимална пролиферация може да настъпи рестеноза, която може да не доведе задължително до настъпване на остър инцидент, но може да възстанови ангиозната симптоматика и да повлияе качеството на живот до степен, при която да е необходимо провеждането на повторна процедура.

Стентовете, освобождаващи медикаменти, разрешават този проблем чрез инхибиция на неointималната пролиферация, рестенозата и необходимостта от последваща реваскуларизационна процедура. Неointималната пролиферация обаче има протективна роля по отношение на подлежащата структура. При отсъствието ѝ съдържимото на плаката, експонирано на действието на плазмените фактори при наличие на метален стент, води до развитие на тромбоза в рамките на първия месец, а за медикамент-излъчващите стентове този период обикновено продължава до 3–6 месеца. Неуспехът на комбинираната терапия в този период от време е един от най-силните рискови фактори за развитие на тромбоза в стента. Постмортални патологични проучвания показаха, че възстановяването на ендотела на съда може да е непълно и да персистира в продължение на години след поставяне на медикамент-излъчващ стент.<sup>11</sup> Непълното възстановяване на ендотела може да се дължи на действието на освобождаваните от стента медикаменти – те са липофилни и могат да бъдат акумулирани локално за известно време; възможно е отношение да имат и възпалителни процеси, насочени към нерезорбтивния полимер.

Множество нови публикации – от единични регистрарционни данни<sup>12</sup> до обширни мета-анализи на клинични проучвания,<sup>13</sup> предоставиха данни за честотата на късната (след 1 година след процедурата) тромбоза при медикамент-излъчващи стентове. Въпреки че резултатите не са напълно еднозначни, те показват леко повишение на късната смъртност при медикамент-излъчващи стентове в сравнение с откритите метални стентове. Предвид естеството на тромбозата, интересна е и липсата на тенденция за повишена честота на миокардния инфаркт и смъртността. Въз основа на тези данни Food and Drug Administration<sup>2</sup> и American College of Cardiology/American Heart Association<sup>14</sup> предлагат в препоръките си приложение на комбинирана антитромбоцитна терапия за „минимален период от 1 година“ при пациенти с медикамент-освобождаващи стентове.

Стентовете, освобождаващи медикамент, често се използват при перкутанна коронарна интервенция при пациенти с диабет, тъй като понижават честотата на рестеноза и необходимостта от последваща реваскуларизация в сравнение с откритите метални стентове. Това предимство на медикамент-излъчващите стентове обаче е свързано с повишена честота на късната тромбоза в стента, особено при прежде-

временно преустановяване на терапията с клопидогрел, показват резултатите от проучването BASKET-LATE (Basel Stent Kosten-Effektivitats-Late Thrombotic Events) и данните от регистъра PREMIER (Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery). Диабетът е предиктор за късно тромбозирание на стента и пациентите с диабет и с медикамент-излъчващ стент са с повишен риск за развитие на това усложнение. Следователно въпросът за продължителността на терапията с клопидогрел е от първостепенно значение при пациентите с диабет след перкутанна интервенция.

### Препоръки за продължителността на терапията с клопидогрел след стентирание

Първоначалната препоръка на FDA бе за продължителност на терапията с клопидогрел поне 3 месеца след поставяне на стент с покритие от сиролимус и 6 месеца след поставяне на стент с покритие от паклитаксел и бе базирана на резултатите от проучванията SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in Coronary Lesions) и TAXUS IV. Все повече обаче нараства приложението на медикамент-излъчващи стентове извън индикациите, посочени в тези две проучвания, което води до повишен риск за възникване на усложнения. Това довежда до ревизиране на становището на American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) за приложение на клопидогрел; понастоящем се препоръчва минимална продължителност на терапията с клопидогрел 12 месеца при доза 75 mg дневно за пациентите с медикамент-излъчващ стент и минимална продължителност на терапията с клопидогрел 1 месец (в оптималния вариант до 12 месеца) за пациентите с открит метален стент при липса на риск за настъпване на кръвоизлив. Това становище бе възприето и от FDA.

Резултатите от проучванията PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention in the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) и CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) са в подкрепа на становището за 1-годишна терапия с клопидогрел след поставяне на открит стент. Данните за дългосрочната терапия при пациентите с медикамент-излъчващ стент обаче са в известна степен условни поради липсата на големи рандомизирани клинични проучвания. Резултатите от два големи обсервационни анализа обаче потвърдиха значението на дългосрочната терапия с клопидогрел при пациенти след перкутанна интервенция с медикамент-излъчващ стент.

### Нови данни

Brag et al. провеждат обсервационен анализ за оценка на преживяемостта при 749 последователни пациенти с диабет, при които е извършена перкутанна коронарна интервенция с имплантиран открит или покрит стент. Честотата на не-фаталния миокарден инфаркт и смъртността (първичен критерий) е много по-ниска при дългосрочна терапия с клопидогрел

(наг 6 месеца след перкутанната интервенция) в сравнение с краткосрочната терапия при пациентите с открит стент (съответно 3.5% спрямо 12.2%;  $p=0.01$ ). Подобна тенденция е наблюдавана и при пациентите с медикамент-излъчващ стент (съответно 2.2% спрямо 5.5%;  $p=0.07$ ). Кумулативната смъртност е по-ниска при дългосрочна терапия с клопидогрел в сравнение с краткосрочната терапия при пациенти с открит метален стент (съответно 2% спрямо 6.8%;  $p=0.07$ ) и при пациенти с медикамент-излъчващ стент (съответно 1.0% спрямо 3.9%;  $p=0.03$ ). За цялата популация на проучването смъртността и комбинираната честота на миокарден инфаркт и смърт е по-ниска за пациентите на терапия с клопидогрел с продължителност наг 9 месеца. Честотата на комбинирания критерий миокарден инфаркт и смърт е 16.5% при пациентите на терапия с клопидогрел < 6 месеца, 9.4% при продължителност на терапията 6-9 месеца и 3.2% при продължителност на терапията > 9 месеца ( $p<0.001$ ). Резултатите за смъртността са 10.0%, 4.3% и 0.5% съответно за всяка от посочените групи ( $p<0.001$ ).

Тези нови резултати са сходни с по-ранни данни на Eisenstein et al. При проследяване на 4 666 последователни пациенти с перкутанна коронарна интервенция и медикамент-излъчващ стент за период от 24 месеца и анализ на данните към 6 и 12 месец, към 24 месец изследователите установяват понижение на честотата на смъртните случаи (2.0% спрямо 5.3%,  $p=0.03$ ) и смъртните случаи и настъпилите миокардни инфаркти (3.1% спрямо 7.2%,  $p=0.02$ ) в групата на пациентите, приемали клопидогрел наг 9 месеца, в сравнение с тези, приемали клопидогрел за по-кратко време.

И двете проучвания потвърждават благоприятните ефекти на дългосрочната терапия с клопидогрел при пациенти след перкутанна интервенция, особено при наличие на медикамент-излъчващ стент. Освен останалите ограничения на тези проучвания обаче, пациентите не са рандомизирани към краткосрочна или дългосрочна терапия с клопидогрел в тези проучвания. Необходими са допълнителни рандомизирани проучвания, които да предоставят повече информация по този важен въпрос.

### Благоприятни ефекти на дългосрочната комбинирана терапия

Литературните източници относно дългосрочната терапия с клопидогрел и аспирин (наг 1 година) предоставят противоречиви данни. Обсервационно проучване на Duke Medical Center,<sup>15</sup> изследващо дългосрочната терапия при пациенти с медикамент-излъчващ стент, показва, че при пациентите на комбинирана терапия за поне 1 година (повечето от които продължават терапията си и след това) не се наблюдават случаи на не-фатален миокарден инфаркт и смърт (първичен критерий на проучването) през



следващите 12 месеца. 4.5% от пациентите, преустановили терапията си с клопидогрел преди 12 месец, но продължили терапията си с аспирин, достигат първичния критерий на проучването в периода между 12 и 14 месец след поставяне на стента. Не се наблюдава разлика в честотата на инцидентите през 2 година при пациентите с открит метален стент (4.7% за пациентите, приемали клопидогрел през първите 12 месеца спрямо 3.6% за пациентите, не приемали клопидогрел до края на първата година).

Различни са резултатите от 2 големи регистъра за пациенти с медикамент-излъчващ стент – късната терапия с клопидогрел няма ефект върху тромбозата на стента. 23%<sup>16</sup> до 50%<sup>17</sup> от случаите на късна тромбоза настъпват при наличие на комбинирана терапия.

Проучването Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance<sup>17</sup> не потвърди благоприятни ефекти от дългосрочната комбинирана терапия (28 месеца) при пациенти с висок-сърдечно съдов риск. Вторичен анализ<sup>18</sup> на данните от това проучване обаче показва, че комбинираната терапия не само не понижава честотата на сърдечно-съдовата смърт, миокардния инфаркт и инсулта при пациенти със стабилна сърдечно-съдова болест и без анамнеза за тромботични инциденти в сравнение с монотерапията с аспирин, но може да има и увреждащ ефект (6.6% спрямо 8.3%). Обратно, при пациенти предходен миокарден инфаркт комбинираната терапия редуцира честотата на инцидентите в по-голяма степен спрямо монотерапията с аспирин.

## Риск от настъпване на кръвоизлив при комбинирана терапия

Въпреки че няма постигнат консенсус по отношение на ползата от дългосрочната комбинирана анти-тромбоцитна терапия, има становище, че тя повишава риска за настъпване на кръвоизлив. Проучване при пациенти с тежки стомашно-чревни кръвоизливи показва честотни отношения 1.1, 1.8 и 7.4 съответно за монотерапията с клопидогрел, монотерапията с аспирин и комбинираната терапия в сравнение с липсата на терапия.<sup>19</sup> Друго проучване с подобен дизайн съобщава честотни отношения 1.67, 1.39 и 3.90 съответно за монотерапията с клопидогрел, монотерапията с аспирин и комбинираната терапия в сравнение с липсата на терапия.<sup>20</sup>

Резултатите от проучването TRITON показват честота на тежките кръвоизливи 2.4% и честота на леките кръвоизливи 2.6% при 15-месечна комбинирана терапия с аспирин и празугрел, нов тиенопиридинов препарат, и честота на тежките кръвоизливи 1.8% и честота на леките кръвоизливи 2.0% при комбинирана терапия с аспирин и клопидогрел в продължение на 15 месеца.<sup>18</sup>

## Заклучение

Въз основа на наличните данни могат да се направят няколко препоръки (табл. 2).

Индикации	Продължителност	SORT
Първична профилактика на СС събития	Да се избягва	B
Вторична профилактика на инсулт	Да се избягва	B
ОКС без стент	1–12 месеца	A
Метален стент	1–12 месеца	A
Медикамент-излъчващ стент	12 месеца	C

Табл. 2. Препоръки за използване на Clopidogrel с Aspirin. SORT, strength of recommendation taxonomy;<sup>21</sup> ОКС – остър коронарен синдром

При пациентите с остър коронарен синдром без стент се препоръчва комбинирана терапия с аспирин и клопидогрел поне през 1 месец, като има основания тази терапия да бъде продължена до края на 1 година след инцидента.

Предвид наличните противоречиви данни за приложението на стентове, вероятно ще нарасне приложението на открити стентове. Въпреки че лекарите от първичната помощ обикновено нямат отношение към избора на типа стент, те трябва да бъдат запознати с тази информация. За пациентите с метален открит стент се препоръчва комбинирана терапия през първия месец; удължението на терапията до края на 1 година може да бъде полезно, но не се препоръчва продължението ѝ след това. При пациентите с медикамент-излъчващ стент се препоръчва 1-годишна комбинирана терапия. Продължение на терапията над 1 година може да се има предвид при пациентите с протромботична предиспозиция (напр. анамнеза за предходен миокарден инфаркт) и относително нисък риск за настъпване на кръвоизлив.

За съжаление, все още не разполагаме със стандартен метод за идентифициране на пациентите с нисък риск за настъпване на кръвоизлив. Рискът за кръвоизлив е изразено висок при пациентите с анамнеза за тежък кръвоизлив, напреднала възраст, тромбоцитопения, пресен инсулт или преходна исхемична атака, а така също и при пациентите на терапия с антикоагуланти и нестероидни противовъзпалителни медикаменти. Други фактори, които могат да допринесат за повишение на риска за настъпване на кръвоизлив, са ниското телесно тегло, злоупотребата с алкохол, субоптималният контрол на хипертонията и влошената бъбречна функция.

Лекарите от първичната помощ могат спокойно да преустановят терапията с клопидогрел 1 година след инцидента.

## Книгопис

1. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706–17.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.