

Модерен подход за превенцията на тромботичните усложнения при пациенти с остър коронарен синдром без ST-елевация

Проф. д-р Татяна Попонина, д-р Наталия Капилевич
Сибирски държавен медицински университет

Цел на проучването

Целта на проучването е да се проследи влиянието на антитромбоцитната терапия върху клиничното състояние и тромбоцитната хемостаза при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) без елевация на ST-сегмента.

Материали и методи

Първата фаза на проучването включва сравняване на ефективността на оригиналния клопидогрел и неговия генеричен аналог Zyllt (клопидогрел, произвеждан от KRKA) при пациенти с остър коронарен синдром без ST-елевация.

160 пациенти с нестабилна ангина и ОКС без ST-елевация са включени в рандомизирано, отворено, сравнително, проспективно проучване. Проучването включва пациенти с нестабилна ангина клас III B^o, със симптоми, които се развиват в предходните 24 часа и са съпроводени с промени в ЕКГ (транзиторни или персистиращи промени, исхемични депресии на ST сегмента от 0.1 mV или повече; инверсия на T-вълната 0.1 mV или повече в най-малко две последователни ЕКГ отвеждания без патологична Q-зъбец). Пациентите от двете групи бяха третирани с интравенозен нефракциониран хепарин болус (UFH) (5000 U) с последваща ин-

травенозна инфузия на хепарин за период от 2–8 дни под контрола на активирано парциално тромбoplastиново време (АРТТ).

Пациентите от двете групи след това са лекувани с хепарин перкутанно (30 000 U през ден за 3–5 дни) с последваща редукция на дозата. На пациентите от двете групи е прилагана комбинирана терапия (ацетилсалицилова киселина с магнезиев хидроксид от NYCOMED) в доза 300 mg при постъпване в болницата, а след това – 75 mg/ден. Пациентите са разделени на случаен принцип на две групи: пациентите от първата група приемат в допълнение оригиналния клопидогрел, докато пациентите от втората група приемат Zyllt. И двете клопидогрела са давани в начална доза 300 mg, последвана от продължителен прием на 75 mg/ден.

В нашето пилотно проучване анализирахме честотата на следните събития (крайна точка): повторна ангина пекторис, смърт, миокарден инфаркт с Q-зъбец, необходимостта от перкутанна интервенция или аортокоронарен байпас (АКБ) на 8, 15, 30 и 150-ия ден от проследяването. Безопасността на терапията беше вторият критерий за оценка. Основните проследени показатели бяха силно или слабо кървене, тромбоцитопения (тромбоцити $100 \times 10^9/L$), алергични реакции. Клиничното протичане на ОКС се оценява с физикални,

радиологични, електрокардиографски, ехографски и лабораторни методи.

Втората фаза проучва тромбоцитната хомеостаза при пациенти с ОКС без ST-елевация. 336 пациенти са разделени на пет групи: първа група (n=87) – ацетилсалицилова киселина + магнезиев хидроксид; втора група (n=43) – Zyllt в натоварваща доза 300 mg/ден в болницата, а след това – 75 mg/ден. Третата група (n=46) – оригинален клопидогрел в натоварваща доза 300 mg/ден в болницата, а след това 75 mg/ден. Четвъртата група (n=100) – оригинален клопидогрел в доза 75 mg/ден и ацетилсалицилова киселина + магнезиев хидроксид 75 mg/ден. Петата група (n=60) – Zyllt в доза 75 mg/ден и ацетилсалицилова киселина + магнезиев хидроксид 75 mg/ден. Нивата на тромбоцитната агрегация са оценявани на 7-ия ден от терапията. На 50 пациенти, които не са били на терапия с антитромбоцитен медикамент, агрегацията е проследена веднага при постъпване в болницата. Като резултат 386 агрегометри са анализирани. Оценка на тромбоцитната хемостаза е направена за всички пациенти: тромбоцитната агрегация е индуцирана с аденозиндифосфат (ADP) в концентрация от 2.5 µg/ml и адреналин 5.0 µg/ml, произведени от Technologia-standard¹. Мониторингът на тромбоцитната функция по време на антитромбоцитната терапия е направено с лазерен тромбоцитен анализатор 230-LA (NPF Viola). Статистически анализ на изследванията е направен като е използвана програма SAS 8. За да се сравнят изследваните групи с контролната група, са използвани критерии на Dapnet. Разлики със стойност p<0.05 са считани за статистически сигнификантни.

Резултати и заключения

През първата фаза се сравнява ефективността на оригиналния клопидогрел и Zyllt. Няма статис-

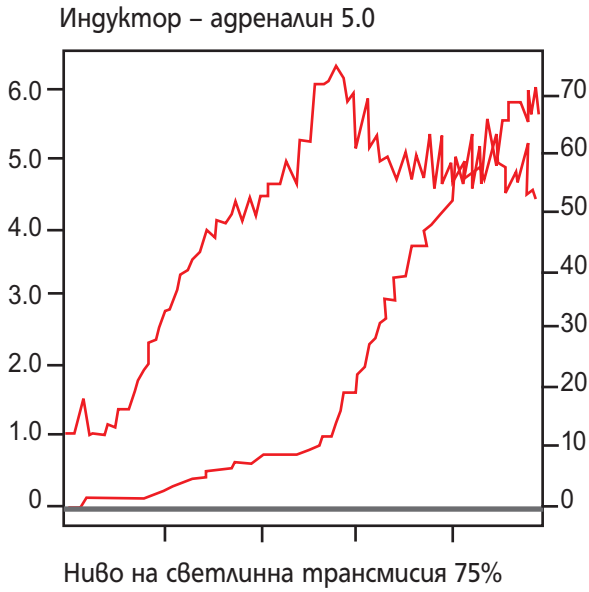
тически значима разлика в клинично-географските характеристики между двете групи (възраст, пол, ЕКГ промени, предхождащи рискови фактори за коронарни събития). През целия период на проследяване не е установена статистически сигнификантна разлика в честотата на нежеланите коронарни събития при двете групи на 8-ия, 15-ия, 30-ия и 150-ия ден след рандомизирането (табл. 1).

Това доказва терапевтичната еквивалентност на Zyllt и оригиналния клопидогрел. Според препоръките на ESC, ACC/AHA, Асоциацията на кардиолозите в Руската федерация^{4, 6, 7} всички пациенти с ОКС трябва незабавно (още в доболнични условия) да приемат клопидогрел 300 mg с последваща дълготрайна употреба на 75 mg/ден. Лечението с клопидогрел би трябвало да продължава поне два месеца. За да се достигне бърза инхибция на тромбоцитната активност при пациенти с планирана интервенция, насищащата доза може да бъде и 600 mg. За да се редуцират разходите, при продължителната употреба не би трябвало да забравяме възможността за използване на генерични медикаменти с много по-ниски цени¹⁰. В един мета-анализ на проучванията относно ефикасността и безопасността на оригинални и генерични медикаменти, Kesselheim A. S. et al. (2008) не откриват никакви статистически значими разлики между оригиналния клопидогрел и генеричните такива¹⁵. Внимание се обръща на комплайънса при употреба на антитромбоцитни медикаменти при пациенти с ОКС, след коронарна ангиопластика или АКБ, във връзка с увеличавения риск от тромбози при прекъсване на комбинираната антитромбоцитна терапия^{3, 5, 9}. Високата ефикасност и безопасност, както и достъпната цена без съмнение са фактор за много по-добър комплайънс при пациенти с ОКС.

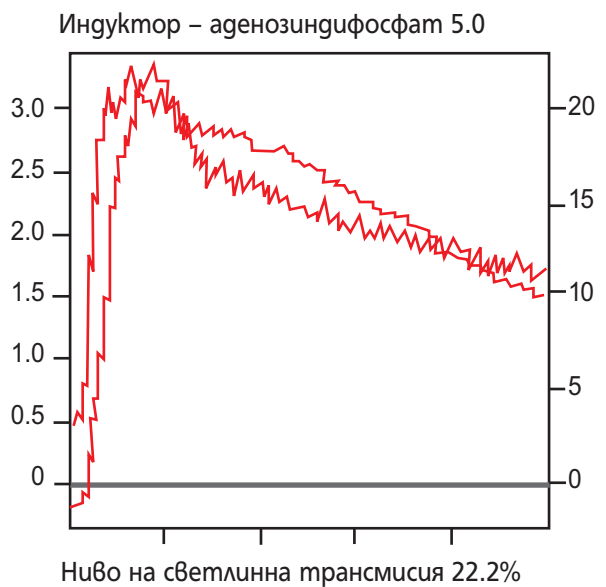
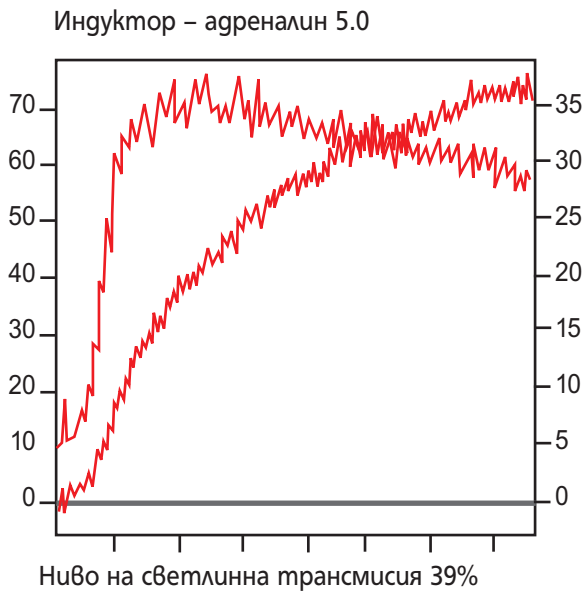
Втората част от проучването е посветена на това да сравни няколко антитромбоцитни медикаменти и тяхното влияние върху тромбоцитите

	8 ден		15 ден		30 ден		150 ден	
	I гр., n=100	II гр., n=60	I гр., n=100	II гр., n=60	I гр., n=100	II гр., n=60	I гр., n=96	II гр., n=60
Комбинирани критерии, n (%)	16 (16)	9 (15)	25 (25)	12 (20)	30 (30)	15 (25)	38 (39.9)	23 (38.3)
Смърт, n (%)	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0
МИ, n (%)	4 (4)	3 (5)	4 (4)	3 (5)	4 (4)	3 (5)	6 (6.25)	5 (8.3)
Повторна АП, n (%)	10 (10)	3 (5)	17 (17)	6 (10)	20 (20)	9 (15)	22 (22.9)	12 (20)
Реваскуларизация, n (%)	2 (2)	3 (5)	4 (4)	3 (5)	6 (6)	3 (5)	8 (8.3)	6 (10)

Табл. 1. Честота на неблагоприятни коронарни събития в двете групи за период от 150 дни



Фиг. 1.



Фиг. 2.

при пациенти с ОКС без ST-елевация. Резултатите от проучването, които показват активация на тромбоцитите, са съобразени с литературните данни^{1-3, 8}.

На терапия с клопидогрел са подложени 89 пациенти: 43-ма приемат Zyllt и 46 приемат оригиналния клопидогрел. Трябва да се отбележи, че както Zyllt, така и оригиналният клопидогрел ефективно редуцират ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация: (средната светлинна трансмисия беше 23% и 24% съответно) и е статистически сигнификантно под началните нива ($p < 0.01$), но адреналин-индуцираната агрегация остава на доста високи

нива при някои пациенти (светлинна трансмисия 52% и 50.3% съответно) (фиг. 1 и 2).

Това може да се обясни с механизма на действие на клопидогрел¹⁴. Трябва да се отбележи, че индексите на тромбоцитната агрегация при групата с Zyllt са същите като индексите при групата, лекувана с оригиналния клопидогрел – няма статистически значима разлика в поддържането на максимални нива на агрегацията с Zyllt и оригиналния клопидогрел (табл. 2).

По отношение на безопасността на анти-тромботичната терапия не са наблюдавани кръвене и тромбоцитопения в нашето проучване.

Вид терапия (брой анализирани агрегатограми)	Максимално ниво на агрегация, %
Преди лечението (n=50)	71.5 ± 7.4 66.6 ± 5.2
Комбиниран медикамент (Ацетилсалицилова киселина + магнезиев хидроксид) (n=87)	41.7 ± 4.5 23.4 ± 2.8 *
Zyllt (n=43)	24.0 ± 4.3 50.3 ± 9.1
Оригинален клопидогрел (n=46)	23.0 ± 4.4 * 52.0 ± 9.7
Оригинален клопидогрел + комбиниран медикамент (Ацетилсалицилова киселина + магнезиев хидроксид) (n=100)	23.2 ± 3.1 * 29.2 ± 2.2 *
Zyllt + комбиниран медикамент (Ацетилсалицилова киселина + магнезиев хидроксид) (n=60)	23.0 ± 4.1 * 20.9 ± 4.0 *

Табл. 2. Индекси на тромбоцитна агрегация при пациенти с ОКС без ST-елевация в зависимост от типа антиагрегантна терапия

Заключение

Проучването направи важни изводи: ние не открихме статистически значима разлика в терапевтичната еквивалентност (влияние върху крайните точки), безопасността, както и върху влиянието на тромбоцитната агрегация между оригиналния клопидогрел и генеричния аналог Zyllt. Резултатите от нашето пилотно проучване потвърждават резултатите на американските учени Kesselheim A. S., A. S. Misono, J. L. Lee et al. (2008), които представят мета-анализ от проучвания относно ефективността и безопасността на оригиналния клопидогрел и неговите генерични форми и не откриват статистически значима разлика между тях. Високата ефикасност и безопасност, както и гостъпната цена на Zyllt, без съмнение осигуряват по-лесно възприемане на терапията при повече пациенти с остър коронарен синдром и след реваскуларизационни процедури. Контролът на антитромбоцитната терапия при пациенти с ОКС без ST-елевация, чрез мониториране на тромбоцитната функция, осигурява по-големи възможности за избор на най-ефективна индивидуализирана терапия.

Книзопис

1. Баркаган, З. С., А. П. Момот. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюгуамед, 2001, с. 296.
2. Панченко, Е. П., А. Б. Добровольский. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Предисловие акад. Е. И. Чазова. М.: Спорт и культура, 1999, с. 464.
3. Попонина, Т. М. Патогенетические аспекты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. – *Сибирский медицинский журнал*, 2003, № 1–2, 77–83.
4. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Приложение 1 к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, № 8 (5), 1–29.
5. Эрлих, А. Д., Н. А. Грацианский и участники регистра РЕКОРД. Лечение больных с острым коронарным синдромом с подъемом ST в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения чрезкожных коронарных вмешательств (данные регистра „РЕКОРД“). – *Атеротромбоз*, 2009, №1 (2), 120–122.
6. Anderson, J. L., C. D. Adams, E. M. Antman et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Guideline Revision. – *J Am Coll Cardiol*, 2007, № 50 (7), 1–15.
7. Bassand, J. P., C. W. Hamm, D. Ardissino et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. – *Eur Heart J*, 2007, № 28, 1598–1660.
8. Bijsterveld, N. R., A. H. Moons, J. C. Meijers et al. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. – *J Am Coll Cardiol*, 2002, № 39 (5), 811–817.
9. Birkhead, J. S., L. Walker, M. Pearson et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). – *Heart*, 2004, № 90, 1004–1009.
10. Chobanian, A. V., G. L. Bakris, H. R. Black et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. – *JAMA*, 2003, № 289 (19), 2560–2572.
11. Eagle, K. A., M. J. Lim, O. H. Dabbous et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. – *JAMA*, 2004, № 291, 2727–2733.
12. Fox, K. A., S. G. Goodman, W. Klein et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). – *Eur Heart J*, 2002, № 23, 1177–1189.
13. Gusu, P. A., K. Kottke-Marchant, E. D. Poggio et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. – *Am. J. Cardiol.*, 2001, № 88, 230–235.

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