Ишемическая болезнь сердца

«Опережающее» применение клопидогреля и эффективность и безопасность лечения эптифибатидом у пациентов с острым коронарным синдромом

Анализ раннего ингибирования гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Исследование (EARLY ACS)

Tracy Y. Wang, MD, MHS, MSc; Jennifer A. White, MS; Pierluigi Tricoci, MD, PhD, MHS; Robert P. Giugliano, MD, SM; Uwe Zeymer, MD; Robert A. Harrington, MD; Gilles Montalescot, MD, PhD; Stefan K. James, MD, PhD; Frans Van de Werf, MD, PhD; Paul W. Armstrong, MD; Eugene Braunwald, MD; Robert M. Califf, MD; L. Kristin Newby, MD, MHS

Предпосылки. В исследовании раннего ингибирования гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (EARLY ACS) было показано, что рутинное применение эптифибатида перед ангиографией не имеет превосходства перед отсроченным избирательным использованием, но чревато большим риском кровотечений. В настоящем анализе изучены эффективность и безопасность раннего применения эптифибатида в условиях одновременного опережающего использования клопидогреля.

***Результаты и методы***. В исследовании EARLY-ACS применение и время назначения клопидогреля определялись лечащими врачами, однако рандомизация в группу раннего использования эптифибатида в сравнении с плацебо была стратифицирована по намерению использовать клопидогрель в опережающем режиме. Среди 9166 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, которым проводилась коронароангиография, намерение применить клопидогрель в опережающем режиме было заявлено у 6895 (75%), при этом получали клопидогрель в опережающем режиме 7068 пациентов (77%). После внесения поправки на многофакторный характер анализа было показано, что намерение применять клопидогрель в опережающем режиме не оказывало дифференцированного влияния на эффект раннего назначения эптифибатида в отношении главного анализируемого показателя - смерти/инфаркта миокарда/рецидива ишемии, требующего экстренной реваскуляризации/экстренного противотромботического лечения в течение 96 часов (Р для взаимодействия = 0,988). Раннее применение эптифибатида обеспечивало снижение риска смерти/инфаркта миокарда в течение 30 дней среди пациентов с намерением опережающего применения клопидогреля (скорректированное отношение шансов 0,85; 95% доверительный интервал 0,73-0,99), но не среди тех пациентов, у которых не было намерения применить клопидогрель в опережающем режиме (скорректированное отношение шансов 1,02; 95% доверительный интервал 0,80-1,30). Однако применение клопидогреля не было значимым при учете взаимодействия с рандомизированным лечением (Р=0,23). Риск серьезных кровотечений при тромболизисе в связи с инфарктом миокарда при раннем применении эптифибатида возрастал в условиях опережающего использования клопидогреля. Результаты были сходными в стратах с фактическим применением клопидогреля.

***Выводы***. Рутинное раннее применение эптифибатида (в сравнении с отсроченным избирательным применением) может ассоциироваться со снижением риска ишемии в течение 30 дней у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST, получавших также терапию клопидогрелем до проведения ангиографии. Соотношение пользы и риска интенсивного ингибирования тромбоцитов в сочетании с ранним применением антитромбоцитарных препаратов требует дальнейшей оценки в проспективных рандомизированных исследованиях.

Регистрация на сайте «Клинические исследования»—http://www.clinicaltrials.gov. Уникальный идентификатор: NCT00089895.

(Circulation. 2011;123:722-730.)

Ключевые термины: тромбоциты, антикоагулянты, эптифибатид, клопидогрель, острый коронарный синдром.

Получена 31 марта 2010 года; принята в печать 17 декабря 2010 года.

Институт клинических исследования им. Дьюка (T.Y.W., J.A.W., P.T., R.A.H., L.K.N.), Дарем, Северная Каролина; исследовательская группа TIMI (R.P.G., E.B.), Больница Брайам энд Уимин, Бостон, Массачусетс; Herzzentrum Ludwigshafen (U.Z.), Людвигсхафен, Германия; Institut de Cardiologie (G.M.), больница Питье-Сальпетриер, Париж, Франция; больница университета Упсала (S.K.J.), Упсала, Швеция; университетская клиника, координационный центр Гатуисберга и Левена (F.V.W.), Левен, Бельгия; университет штата Альберта (P.W.A.), Эдмонтон, Альберта, Канада; и Институт трансляционной медицины им. Дьюка (R.M.C.), Дарем, Северная Каролина.

Приглашенным редактором для этой статьи был Eric R. Bates, MD.

Адрес для корреспонденции: Tracy Y. Wang, MD, MHS, MSc, Duke Clinical Research Institute, 2400 Pratt St, Durham, NC 27705. Электронная почта: tracy.wang@duke.edu

© 2011 American Heart Association, Inc.

Журнал Circulation доступен на сайте: <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958041

Получено посетителем сайта http://circ.ahajoiiIjn2ls.org/ 11 марта 2015 года.

В актуальном руководстве по клинической практике, составленном Американской коллегией кардиологов / Американской кардиологической ассоциацией и Европейским обществом кардиологов, рекомендуется у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (NSTE ACS), у которых применяется тактика ранних инвазивных вмешательств, осуществлять антитромбоцитарную терапию с использованием либо клопидогреля, либо ингибитора гликопротеина IIb/IIIa в опережающем режиме, до проведения диагностической ангиографии (рекомендация I класса, уровень доказательств А).1,2

Среди пациентов с характеристиками, указывающими на высокий риск, можно рассмотреть целесообразность опережающего применения как клопидогреля, так и ингибитора гликопротеина IIb/IIIа до коронароангиографии (рекомендация IIa класса, уровень доказательств В).

Состояние острого коронарного синдрома (ОКС) характеризуется усиленной активацией и агрегацией тромбоцитов,3 при этом применение более мощных антитромбоцитарных препаратов способствует улучшению клинического исхода.4,5 Данные, полученные у пациентов с ОКС, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), убедительно свидетельствуют о том, что раннее опережающее применение клопидогреля препятствует возникновению послеоперационных ишемических осложнений.6-8 Однако в этих исследованиях ингибиторы гликопротеина IIb/IIIа либо использовались редко, либо назначались позднее в течение периинтервенционного периода.

В исследовании «Раннее применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIа у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST» (EARLY ACS) пациенты с NSTE ACS высокого риска, у которых планировалась инвазивная стратегия, были рандомизированы в группы опережающего применения плацебо или эптифибатида вместе с отсроченным избирательным применением эптифибатида в период ЧКВ. Первоначальные результаты показали, что применение эптифибатида за 12 часов и более до ангиографии не имело превосходства перед отсроченным избирательным применением эптифибатида во время ЧКВ, но сопровождалось большей частотой кровотечений и необходимостью гемотрансфузии.9 В исследовании применялась стратификации рандомизированных пациентов по заявленному намерению опережающего применения клопидогреля. В общей популяции исследования значимых межгрупповых взаимодействий по первичным и ключевым вторичным показателям эффективности не наблюдалось. В этом анализе мы провели оценку пациентов, которым проводилась коронарная ангиография, для того чтобы определить, влияло ли предварительное назначение клопидогреля на положительный эффект и безопасность рутинного опережающего применения эптифибатида до ангиографии, при этом применение клопидогреля учитывалось как по намерению его использования, так и по факту применения.

Методы

Исследуемая популяция

Дизайн исследования EARLY ACS был подробно описан ранее.9,10 Вкратце, пациенты с ишемическими симптомами, сохранявшимися не менее 10 минут и возникшими в пределах 24 часов перед рандомизацией, могли быть включены в исследование, если у них выполнялось 2 и более из нижеперечисленных критериев: вновь возникшая депрессия сегмента ST или преходящая элевация сегмента ST ≥ 0,1 мВ в 2 и более смежных отведениях; повышение уровня тропонина или креатинкиназы MB; возрасте 60 лет и более или возраст от 50 до 59 лет при наличии документально подтвержденного поражения коронарных, церебральных или периферических артерий (в возрастной группе 50-59 лет требовалось повышение уровня маркеров ишемии). Основными критериями исключения были повышенный риск кровотечений, аллергия на гепарин или эптифибатид, беременность, проведение почечного диализа в течение предшествующих 30 дней, недавнее применение ингибитора гликопротеина IIb/IIIa или другие состояния, создающие повышенный риск для пациента. Всего 9492 пациента были рандомизированы в течение 12 часов после госпитализации, и им было проведено либо раннее введение болюса и инфузии эптифибатида, либо раннее введение плацебо вместе с отсроченным избирательным введением эптифибатида после ангиографии, но до того, как пациенту, по решению лечащего врача, было проведено ЧКВ. Среди них у 9406 пациентов имелась возможность провести оценку основных и дополнительных показателей эффективности (подробности см. в статье Giugliano и соавт.9), но у 240 пациентов катетеризация не была выполнена, в результате чего в настоящий анализ вошло 9166 пациентов.

Лечение эптифибатидом и клопидогрелем

В исследовании EARLY ACS выполнялась блочная рандомизация по исследовательским центрам; стратификация проводилась по такому параметру, как намерение исследователя применить клопидогрель в опережающем режиме (то есть до проведения коронарной ангиографии). По протоколу, ангиография должны была быть проведена не менее чем через 12 часов после первого введения исследуемого препарата. Использование клопидогреля и время начала терапии определялись лечащими врачами. Если клопидогрель использовался на раннем этапе, то рекомендуемая нагрузочная доза составляла 300 мг. Нагрузочную дозу 600 мг разрешалось вводить во время ЧКВ, если ранее нагрузочная доза не вводилась. Рекомендованная поддерживающая доза клопидогреля составляла 75 мг в сутки. Одновременно пациенты получали аспирин (162-325 мг перорально или 150-500 мг внутривенно болюсом, а затем 75 мг ежедневно) и, по предпочтению исследователя, скорректированную по массе тела дозу нефракционированного гепарина, эноксапарина, бивалирудина или фондапаринукса. Другие лекарственные препараты вводились в соответствии со стандартной практикой и общепринятыми руководствами.

Определение опережающего применения клопидогреля

Для целей основного анализа под опережающим применением клопидогреля подразумевалось заявленное при рандомизации намерение применить препарат; эту информацию получали из электронных записей интерактивной голосовой системы, использовавшейся при рандомизации. Далее в ходе анализа чувствительности мы определяли опережающее применение клопидогреля по фактическому проведению лечения этим препаратом до ангиографии. Факт проведения лечения устанавливали по индивидуальной регистрационной карте; в анализ включали пациентов, уже получавших клопидогрель на момент рандомизации, а также тех, у которых дата и время первого введения клопидогреля предшествовали времени проведения коронарной ангиографии.

Статистические методы

Исходные клинические характеристики, одновременно применяемые лекарственные препараты и индексные процедуры представлены по группам, соответствующим проведению или отсутствию опережающей терапии клопидогрелем, с использованием медиан (25-х и 75-х процентилей) для непрерывных переменных и значений частот и процентных долей - для категориальных данных. Значения Р для категориальных переменных были получены с помощью критерия χ2. Для непрерывных переменных при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, а для данных, не соответствующих нормальному распределению, - непараметрические критерии Уилкоксона.

Изученные показатели эффективности включали первичный составной показатель частоты смерти/инфаркта миокарда (ИМ) / рецидива ишемии, требующего экстренной реваскуляризации (РИЭР) / применения антитромботической терапии спасения (thrombotic bailout - TBO) в течение 96 часов, и дополнительный критерий - смерть или ИМ в течение 30 дней. К анализируемым параметрам безопасности относились серьезное внутригоспитальное кровотечение (по классификации TIMI), тяжелое кровотечение /трансфузия по классификации GUSTO (Глобальное использование стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий - Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator in Occluded coronary arteries) и только гемотрансфузия. Анализируемые критерии были определены в основном исследовании и приняты Комитетом по нежелательным явлениям. При сравнении частоты событий между группами с ранним применением эптифибатида и с отсроченным выборочным применением эптифибатида для анализа каждого из показателей эффективности и безопасности использовалась стратификация, основанная на применении клопидогреля. Была определена фактическая частота событий, и при помощи метода Каплана-Мейера построены кривые «время до события».

Несмотря на то, что намерение применить клопидогрель в опережающем режиме было частью схемы стратифицированной рандомизации, настоящий анализ сосредоточивался на пациентах, проходящих коронароангиографию, и включал в себя также фактическое опережающее использование клопидогреля. Таким образом, для оценки скорректированного сравнения между группами раннего применения эптифибатида и отсроченного выборочного применения эптифибатида в связи с ишемическими событиями и эпизодами кровотечения в зависимости от подгруппы применения клопидогреля (опережающее или неопережающее) использовались модели многофакторной логистической регрессии. Эти модели были использованы повторно для сравнения заявленного намерения или фактического применения клопидогреля. Модели для коррекции были разработаны независимо для каждого из анализируемых критериев в рамках совокупности данных исследования EARLY ACS с использованием всех имеющихся исходных характеристик. Значимые параметры определяли с помощью бутстрэппинга и пошагового выбора. Перечень ковариат, использованных при коррекции каждого анализируемого критерия, приведен в примечаниях к рисункам 1 и 3. В каждую модель был включен параметр опережающего применения клопидогреля по взаимодействию с исследуемым препаратом, для того чтобы изучить влияние взаимодействия между опережающим применением клопидогреля и лечением на эти клинические исходы.

Значения P ≤ 0,05 считались статистически значимыми для всех тестов. Поправка на множественные сравнения не проводилась. Все анализы проводили с использованием программы SAS® в версии 9.1 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании EARLY ACS. Анализ базы данных EARLY ACS был одобрен экспертным советом университета Дьюка.

Таблица 1. Заявленное намерение опережающего применения клопидогреля против фактического опережающего применения клопидогреля

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Фактическое опережающее применение клопидогреля | Фактическое отсутствие опережающего применения клопидогреля | Отсутствие данных о применении /времени применения клопидогреля | Итог по строке, n (%) |
| Заявленное намерение использовать клопидогрель в опережающем режиме, n | 6668 | 208 | 19 | 6895 (75,2) |
| Заявленное намерение не использовать клопидогрель в опережающем режиме, n | 400 | 1856 | 15 | 2271 (24,8) |
| Итог по столбцу, n (%) | 7068 (77,1) | 2064 (22,5) | 34 (0,4) | 9166 |

Результаты

Из 9406 пациентов с доступными для оценки данными, включенных в исследование EARLY ACS, у 9166 (97,4%) на протяжении индексной госпитализации была проведена коронарная ангиография с медианой 21,4 часа (16,8; 32,7) после рандомизации. Намерение использовать клопидогрель в опережающем режиме было заявлено у 6895 пациентов (75,2%) на момент рандомизации; у 2271 (24,8%) исследователь заявил о намерении не использовать опережающую терапию клопидогрелем. В общей сложности 7068 пациентов фактически получали опережающую терапию клопидогрелем (5592 до рандомизации, 1476 после рандомизации, 251 - менее чем за 12 часов до катетеризации). В общей сложности 1223 пациента начали применение клопидогреля после ангиографии, а 841 пациент вообще не получал клопидогрель. В таблице 1 представлено сравнение заявленного исследователем намерения применить опережающую терапию клопидогрелем и фактического использования клопидогреля в каждой страте с заявленным намерением. Среди пациентов, у которых было заявлено о намерении использовать опережающую терапию клопидогрелем, 208 пациентов (3%) не получали опережающую терапию клопидогрелем, а среди пациентов, у которых было заявлено о намерении не использовать опережающую терапию клопидогрелем, 400 (18%) в действительности получали клопидогрель до ангиографии.

Среди пациентов, получавших клопидогрель в опережающем режиме, 16,1% (n = 1023) получали нагрузочную дозу 600 мг, 72,7% (n = 4613) - нагрузочную дозу 300 мг, 11,2% (n = 712) не получали нагрузочную дозу. Среди пациентов, у которых лечение клопидогрелем было начато после рандомизации, медиана времени от рандомизации до назначения клопидогреля составила 0,80 часа (0,27; 3,17), а медиана времени от первой дозы клопидогреля до катетеризации сердца была равна 19,7 часа (от 14,5 до 29,0).

Клинические характеристики и лечение в стационаре

Характеристики пациентов, относившихся к группам с намерением и без намерения проведения опережающего лечения клопидогрелем, представлены в таблице 2. При намерении проведения опережающей терапии клопидогрелем отмечалась существенная географическая гетерогенность: 51% среди пациентов, набранных в исследование в североамериканских центрах, в сравнении с 86% среди пациентов, набранных в центрах с другим географическим расположением (P < 0,001). Пациенты, у которых планировалось провести опережающую терапию клопидогрелем, были несколько моложе, среди них чаще встречались мужчины, была ниже вероятность наличия сахарного диабета, гипертензии, дислипидемии, ранее перенесенного ИМ, ранее перенесенного шунтирования коронарных артерий, нарушения функции почек, в то время как прочие клинические характеристики в группах были сходными. ЧКВ во время индексной госпитализации было проведено у 62,8% пациентов с планируемым опережающим применением клопидогреля, в сравнении с 53,5% пациентов, у которых не планировали использовать клопидогрель в опережающем режиме. Шунтирование коронарных артерий было выполнено у 11,6% и 18,8% пациентов в группах, где соответственно планировалось и не планировалось опережающее использование клопидогреля.

Ишемические эпизоды, стратегия лечения и опережающее применение клопидогреля

В когорте пациентов, подвергшихся коронарной ангиографии, которая была включена в наш анализ, результаты сравнения между группами с ранним и отсроченным выборочным применением эптифибатида согласовались с результатами основного исследования. Главный оценочный показатель (смерть/ИМ/РИЭР/TBO в течение 96 часов) имел место у 9,2% пациентов, получавших раннюю терапию эптифибатидом, и у 9,9% пациентов, которым проводилась отсроченная выборочная терапия (скорректированное отношение шансов [OR] 0,94; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,81; 1,08), а вторичный оценочный показатель (смерть/ИМ в течение 30 дней) наблюдался у 10,9% пациентов в сравнении с 12,1% соответственно (скорректированное OR 0,90; 95% ДИ 0,79; 1,02).

Частота ишемических эпизодов в зависимости от рандомизационной группы лечения и в соответствии со стратами планируемого применения клопидогреля представлены в таблице 3. Скорректированное OR и 95% ДИ для сравнения раннего и отсроченного выборочного применения эптифибатида в соответствии со стратами планируемого применения клопидогреля показаны на рисунке 1. После внесения поправок на клинические характеристики раннее применение эптифибатида в сравнении с отсроченной выборочной стратегией не сопровождалось статистически значимым снижением риска смерти/ИМ/РИЭР/ТВО в течение 96 часов ни у пациентов, у которых планировалось опережающее применение клопидогреля (скорректированное OR 0,93; 95% ДИ 0,79; 1,10), ни у пациентов, у которых применение клопидогреля не планировалось (скорректированное OR 0,94; 95% ДИ 0,72; 1,22). Показатель взаимодействия между стратами применения клопидогреля и рандомизированным лечением не был значимым (Р = 0,99).

У пациентов, рандомизированных в группе раннего применения эптифибатида, отмечалось значимое снижение риска смерти или ИМ в течение 30 дней, в сравнении с пациентами с отсроченным выборочным применением эптифибатида в страте опережающего использования клопидогреля (скорректированное OR 0,85; 95% ДИ 0,73-0,99), однако разница в степени риска у пациентов, которым назначение опережающей терапии клопидогрелем не планировалось, отсутствовала (скорректированное OR 1,02; 95% ДИ 0,80-1,30). Как показано на рисунке 2, кривые событий в группе с планируемым опережающим применением клопидогреля рано расходились и оставались раздельными до 30 дней. Однако показатель взаимодействия между стратами планируемого применения клопидогреля и рандомизированным лечением не был значимым (Р = 0,23).

Эпизоды кровотечений, стратегия лечения и опережающее применение клопидогреля

Раннее применение эптифибатида, в сравнении с отсроченным выборочным применением на этапе ЧКВ, ассоциировалось с более высокой частотой тяжелых внутригоспитальных кровотечений (по классификации TIMI) у тех пациентов, к которым относилось заявление о намерении опережающего использования клопидогреля (рисунок 3). Однако внутригоспитальный риск тяжелых кровотечений/трансфузий по классификации GUSTO и только трансфузий существенно возрастал в группе раннего применения эптифибатида как в страте с планируемым применением клопидогреля, так и в страте, где использование клопидогреля не планировалось. Показатель взаимодействия между стратой планируемой терапии клопидогрелем и рандомизированным лечением не был значимым ни для одного из анализируемых параметров, связанных с кровотечениями.

Таблица 2. Исходные характеристики, стратифицированные по намерению опережающего применения клопидогреля

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Опережающая терапия клопидогрелем  (n = 6895) | Без опережающей терапии клопидогрелем  (n = 2271) | P |
| Демографические данные |  |  |  |
| Возраст, годы\* | 67,1 (59,9; 74,5) | 68,2 (60,7; 76,0) | < 0,001 |
| Женский пол % | 30,6 | 34,3 | 0,001 |
| Область, % |  |  | < 0,001 |
| Северная Америка | 20,6 | 60,4 |  |
| Западная Европа | 48,0 | 17,7 |  |
| Восточная Европа | 11,4 | 9,1 |  |
| Средний Восток / Африка / Тихоокеанская Азия | 19,9 | 12,8 |  |
| Раса, % |  |  | <0,001 |
| Европеоидная | 88,9 | 88,9 |  |
| Негроидная | 1,8 | 6,4 |  |
| Монголоидная | 8,9 | 3,2 |  |
| Другие | 0,3 | 1,5 |  |
| Клинические характеристики |  |  |  |
| Масса тела, кг\* | 79,0 (69,0; 90,0) | 81,0 (70,0; 94,0) | < 0,001 |
| Рост, см\* | 170 (163; 176) | 170 (163; 178) | 0,002 |
| Сахарный диабет, % | 29,4 | 32,4 | 0,006 |
| Гипертензия, % | 70,2 | 73,7 | 0,001 |
| Дислипидемия, % | 57,1 | 59,9 | 0,018 |
| Ранее перенесенный инфаркт миокарда, % | 26,9 | 29,2 | 0,037 |
| Ранее перенесенное ЧКВ, % | 24,9 | 24,0 | 0,378 |
| Ранее перенесенное АКШ, % | 12,5 | 16,2 | <0,001 |
| Ранее имевшаяся сердечная недостаточность, % | 11,8 | 11,9 | 0,915 |
| Ранее перенесенный инсульт, % | 4,8 | 5,6 | 0,107 |
| Заболевания периферических сосудов, % | 10,1 | 9,4 | 0,344 |
| Активный статус курильщика, % | 26,5 | 27,4 | 0,36 |
| Индекс риска TIMI, % |  |  | < 0,001 |
| 0-2 | 17,4 | 13,9 |  |
| 3-4 | 48,0 | 48,8 |  |
| > 4 | 34,6 | 37,3 |  |
| Имеющиеся признаки |  |  |  |
| Класс Киллипа, % |  |  |  |
| I | 89,7 | 87,5 | 0,071 |
| II | 8,4 | 9,9 |  |
| III | 1,7 | 2,0 |  |
| IV | 0,3 | 0,4 |  |
| Частота сердечных сокращений при поступлении, уд/мин\* | 76 (66; 88) | 79 (67; 92) | < 0,001 |
| Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст. \* | 143 (129, 160) | 145 (130, 165) | 0,002 |
| Исходный клиренс креатинина, мл/мин\* | 74,5 (56,9; 96,5) | 72,9 (53,7; 95,1) | 0,011 |
| Исходный уровень гемоглобина, г/л\* | 14,1 (13,0; 15,1) | 14,1 (12,9; 15,1) | 0,905 |

\* Значения представлены в виде медиан (с 25-м и 75-м процентилями).

АД = артериальное давление.

Анализ чувствительности в зависимости от фактического опережающего применения клопидогреля

Несмотря на то, что фактическое применение клопидогреля довольно четко совпадало с высказанным намерением назначить опережающую терапию клопидогрелем (97% пациентов, у которых планировалось использовать клопидогрель, в действительности получали опережающую терапию клопидогрелем; 17,7% пациентов, у которых не планировалось назначать опережающую терапию клопидогрелем, получали эту терапию), был проведен анализ чувствительности с использованием групп фактического применения препарата. Эти результаты, представленные в таблице 4, не имели существенных отличий от представленных выше результатов в стратах предполагаемого использования клопидогреля.

Таблица 3. Частота событий, связанных с эффективностью и безопасностью, в зависимости от рандомизированного лечения и страты предполагаемого применения клопидогреля

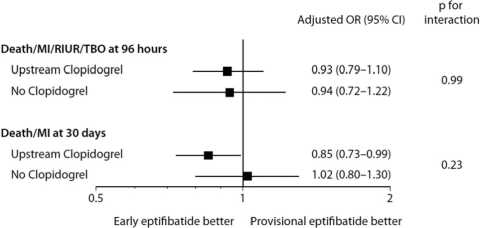
|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Опережающая терапия клопидогрелем | | | Отсутствие опережающей терапии клопидогрелем | | |
|  | Раннее применение  эптифибатида,  n/N (%) | Отсроченное выборочное применение эптифибатида,  n/N (%) | Скорректиро­ванное  OR (95% ДИ) | Раннее применение  эптифибатида,  n/N (%) | Отсроченное выборочное применение эптифибатида,  n/N (%) | Скорректиро­ванное  OR (95% ДИ) |
| Смерть/ИМ/РИЭР/ТВО в течение 96 часов, n/N (%) | 302/3443 (8,8) | 324/3452 (9,4) | 0,93  (0,76; 1,10) | 120/1157 (10,4) | 125/1114 (11,2%) | 0,94  (0,72; 1,22) |
| Смерть/ИМ в течение 30 дней | 348/3443 (10,1) | 406/3452 (11,8) | 0,85  (0,73; 0,99) | 152/1157 (13,1) | 143/1114 (12,8) | 1,02  (0,80; 1,30) |
| Внутригоспитальное тяжелое кровотечение по TIMI | 75/3371 (2,2) | 48/3393 (1,4) | 1,54  (1,07; 2,24) | 39/1140 (3,4) | 31/1100 (2,8) | 1,13  (0,69; 1,84) |
| Внутригоспитальное тяжелое кровотечение/трансфузия по GUSTO | 245/3386 (7,2) | 203/3397 (6,0) | 1,41  (1,07; 1,87) | 152/1135 (13,4) | 102/1097 (9,3) | 1,26  (1,03; 1,54) |
| Внутригоспитальная трансфузия | 235/3419 (6,8) | 196/3431 (5,7) | 1,38  (1,04; 1,83) | 150/1149 (13,1) | 102/1108 (9,2) | 1,23  (1,01; 1,51) |

Обсуждение

Тромбоциты играют основополагающую роль в патофизиологии ОКС. В условиях острого повреждения эндотелия активация и агрегация тромбоцитов являются начальными моментами в развитии блокирующих кровоток артериальных тромбов. У пациентов, которым проводится ЧКВ, обусловленная этой процедурой активация тромбоцитов создает дополнительный риск тромботических эпизодов, 11,12 при этом степень гиперреактивности тромбоцитов коррелирует со степенью повреждения миокарда.13,14 По этой причине использование тиенопиридинов и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, нацеленное на различные уровни гемостатического механизма, может способствовать улучшению краткосрочных и долгосрочных результатов.

Положительный эффект опережающей терапии клопидогрелем у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ, первоначально был установлен в исследованиях «Чрескожные коронарные вмешательства и клопидогрель при нестабильной стенокардии для предотвращения рецидивирующих эпизодов» (PCI-CURE) и «Клопидогрель для снижения риска тромботических эпизодов в период наблюдения» (CREDO). Оба эти исследования показали, что применение клопидогреля до ЧКВ способствует снижению риска сердечно-сосудистых эпизодов в сравнении с плацебо.6,7 В исследовании CREDO у пациентов. которые получали клопидогрель как минимум за 6 часов до ЧКВ, снижение риска составило 38,6% в сравнении с пациентами, которым лечение было начато позднее; кривые частоты явлений начинали расходиться через 3-4 дня после рандомизации.7 Интересно, что, хотя показатели применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в этом исследовании были низкими, преимущество предварительно терапии клопидогрелем отмечалось только у пациентов, одновременно получающих ингибитор гликопротеина IIb/IIIa (относительное снижение риска - 30%; Р = 0,12). Во втором исследовании «Интракоронарное стентирование и антитромботический режим: ранние мероприятия коронарной терапии» (ISAR-REACT 2) у пациентов с ОКС, получивших 600-мг нагрузочную дозу клопидогреля как минимум за 2 часа до ЧКВ, наблюдалось снижение риска первичного оценочного показателя (смерть/ИМ/реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней) на 25% при периоперационном применении ингибитора гликопротеина IIb/IIIa.8 Эти результаты не различались в зависимости от длительности предварительной терапии клопидогрелем, однако в указаных исследованиях не было возможности оценить более выраженный положительный клинический эффект при раннем начале терапии ингибитором гликопротеина IIb/IIIa (до коронарной ангиографии и ЧКВ).

Напротив, в исследовании EARLY ACS не было обнаружено значимых различий по ишемическим показателям между группами с ранним или отсроченным выборочным назначением терапии эптифибатидом среди пациентов с NSTE ОКС, у которых предполагалось применение стратегии раннего инвазивного вмешательства.9 В представленном в этой работе анализе по предварительно выделенным подгруппам обнаружено, что результаты сравнения между ранним и отсроченным выборочным применением эптифибатида по оценочному показателю (смерть/ИМ/РИЭР/ТВО в течение 96 часов) существенно не различаются в зависимости от планируемого или фактического опережающего применения клопидогреля в сравнении с отсутствием планируемого или фактического опережающего лечения этим препаратом. Однако, несмотря на ограниченную мощность анализа подгрупп, мы показали, что раннее начало применения клопидогреля может ассоциироваться со снижением риска ишемии в течение 30 дней. Раннее применение эптифибатида сопровождалось повышением риска кровотечений, несмотря на опережающее применение клопидогреля.

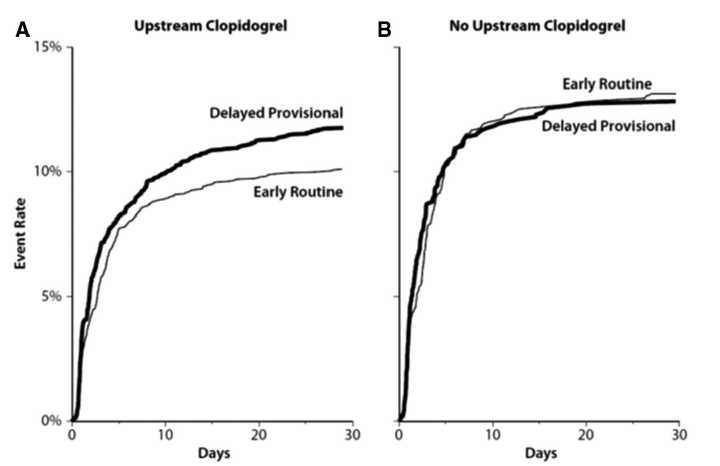


|  |  |
| --- | --- |
| Death/MI/TBO at 96 hours | Смерть/ИМ/ТВО в течение 96 часов |
| Upstream Clopidogrel | Опережающая терапия клопидогрелем |
| No Clopidogrel | Отсутствие терапии клопидогрелем |
| Death/MI at 30 days | Смерть/ИМ в течение 30 дней |
| Upstream Clopidogrel | Опережающая терапия клопидогрелем |
| No Clopidogrel | Отсутствие терапии клопидогрелем |
| Early eptifibatide better | Раннее применение эптифибатида лучше |
| Provisional eptifibatide better | Выборочное применение эптифибатида лучше |
| Adjusted OR (95% CI) | Корректированное отношение шансов (95% ДИ) |
| p for interaction | Р для взаимодействия |

Рисунок 1. Скорректированные риски в соответствии со стратами планируемого применения клопидогреля при раннем рутинном против отсроченного выборочного применения эптифибатида у пациентов с NSTE ОКС, подвергающихся коронарной ангиографии. Оценочный показатель (смерть/ИМ/РИЭР/ТВО в течение 96 часов) был скорректирован по таким параметрам, как положительный результат анализа на тропонин, изменения сегмента ST на ЭКГ, характеризующей изучаемый эпизод ишемии, возраст, частота сердечных сокращений, диастолическое артериальное давление и расчетный клиренс креатинина, оцененный по методу Кокрофта-Голта. Оценочный показатель «смерть/ИМ в течение 30 дней» был скорректирован по таким параметрам, как положительный результат анализа на тропонин, изменения сегмента ST на ЭКГ, класс по Киллипу, возраст, расчетный клиренс креатинина, масса тела и наличие в анамнезе заболевания периферических сосудов.

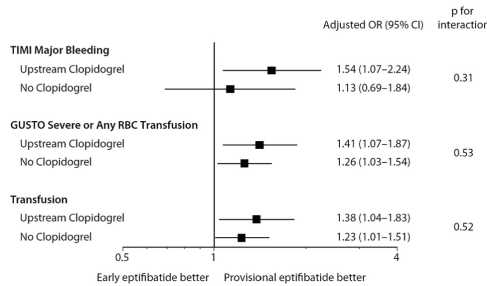
Паттерны применения клопидогреля

В исследовании EARLY ACS решение об опережающем применении клопидогреля не было рандомизированным. Пациенты, получавшие клопидогрель, были моложе, у них было меньше сердечно-сосудистых факторов риска (ниже индекс риска TIMI), то есть, по данным коронарной ангиографии, была ниже вероятность наличия многососудистого поражения и, следовательно, ниже вероятность того, что им потребуется хирургическая реваскуляризация. В этом крупном международном исследовании была очевидной региональная вариабельность практических подходов, которая отмечалась и в других географически неоднородных исследованиях15,16 и связана с различными характеристиками пациентов, предпочтениями врачей и культурой лечения. Следует отметить, что в североамериканских центрах чаще наблюдалась тенденция к отсрочке решения о применении клопидогреля до получения результатов ангиографии, в сравнении с центрами в других регионах. Как указывали и данные реестра, существенная гетерогенность отмечалась в величине нагрузочной дозы клопидогреля.17 Хотя в руководствах рекомендовано использование по меньшей мере 300-мг нагрузочной дозы, 11% пациентов, которые еще не получали клопидогрель до рандомизации, начали лечение клопидогрелем без нагрузочной дозы.



|  |  |
| --- | --- |
| A | A |
| Upstream Clopidogrel | Опережающая терапия клопидогрелем |
| Event Rate | Частота событий |
| Days | Дни |
| Early Routine | Раннее рутинное |
| Delayed Provisional | Отсроченное выборочное |
| B | B |
| No Upstream Clopidogrel | Отсутствие опережающей терапии клопидогрелем |
| Days | Дни |
| Early Routine | Раннее рутинное |
| Delayed Provisional | Отсроченное выборочное |

Рисунок 2. Кривые событий для сравнения раннего рутинного и отсроченного выборочного применения эптифибатида у пациентов с NSTE ОКС, которым проводилась коронарная ангиография, (А) с заявленным намерением применения опережающей терапии клопидогрелем и (В) без заявленного намерения применить опережающую терапию клопидогрелем.



|  |  |
| --- | --- |
| TIMI Major Bleeding | Серьезные кровотечения по TIMI |
| Upstream Clopidogrel | Опережающая терапия клопидогрелем |
| No Clopidogrel | Отсутствие терапии клопидогрелем |
| GUSTO Severe or Any RBC Transfusion | Тяжелое кровотечение по GUSTO или любая гемотрансфузия |
| Upstream Clopidogrel | Опережающая терапия клопидогрелем |
| No Clopidogrel | Отсутствие терапии клопидогрелем |
| Transfusion | Трансфузия |
| Upstream Clopidogrel | Опережающая терапия клопидогрелем |
| No Clopidogrel | Отсутствие терапии клопидогрелем |
| Early eptifibatide better | Раннее применение эптифибатида лучше |
| Provisional eptifibatide better | Выборочное применение эптифибатида лучше |
| Adjusted OR (95% CI) | Корректированное отношение шансов (95% ДИ) |
| p for interaction | Р для взаимодействия |

Рисунок 3. Скорректированные риски в соответствии со стратами планируемого применения клопидогреля при раннем рутинном в сравнении с отсроченным выборочным применением эптифибатида у пациентов с NSTE ОКС, подвергающихся коронарной ангиографии. Составные оценочные показатели кровотечений и трансфузии были скорректированы по таким параметрам, как исходный уровень гемоглобина, исходный гематокрит, количество лейкоцитов, сывороточный креатинин, характеризующие эпизод ишемии изменения сегмента ST на ЭКГ, пол, частота сердечных сокращений, класс по Киллипу, положительные кардиологические маркеры, предшествующая стенокардия, возраст, взаимодействие между полом и возрастом и взаимодействия между возрастом и классом Киллипа. Показатель трансфузии был скорректирован по таким параметрам, как возраст, исходный уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, исходный гематокрит, время от обращения до рандомизации, класс Киллипа, частота сердечных сокращений и клиренс креатинина; при оценке тяжелых кровотечений по классификации TIMI мы осуществляли поправку на возраст, предшествующую стенокардию, массу тела, частоту сердечных сокращений, характеризующее эпизод ишемии изменение сегмента ST на ЭКГ, получаемый исследуемый препарат и взаимодействие между возрастом и исследуемым препаратом.

Таблица 4. Эффективность лечения при раннем применении эптифибатида в сравнении с отсроченным выборочным применением эптифибатида со стратификацией по стратам фактического опережающего применения клопидогреля

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Корректированное отношение шансов (95% ДИ) | | Значение р для взаимодействия |
| Фактическая  опережающая терапия  клопидогрелем | Фактическое отсутствие  опережающей терапии  клопидогрелем |
| Анализируемые показатели ишемии |  |  |  |
| Смерть/ИМ/РИЭР/ТВО в течение 96 часов | 0,88 (0,75; 1,04) | 1,10 (0,84; 1,45) | 0,165 |
| Смерть/ИМ в течение 30 дней | 0,83 (0,71; 0,97) | 1,11 (0,86; 1,43) | 0,058 |
| Анализируемые показатели безопасности |  |  |  |
| Внутригоспитальное тяжелое кровотечение по TIMI | 1,44 (1,01; 2,07) | 1,26 (0,76; 2,11) | 0,67 |
| Внутригоспитальное тяжелое кровотечение/трансфузия по GUSTO | 1,26 (1,03; 1,53) | 1,42 (1,07; 1,88) | 0,50 |
| Внутригоспитальная трансфузия | 1,39 (1,05; 1,85) | 1,22 (1,00; 1,50) | 0,471 |

Опережающая терапия клопидогрелем и эффективность раннего в сравнении с отсроченным выборочным применением эптифибатида

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa блокируют заключительный общий путь агрегации тромбоцитов, предотвращая образование поперечных сшивок фибриногена на поверхности активированных тромбоцитов. Можно предполагать наличие синергического эффекта ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и клопидогреля, поскольку действие клопидогреля направлено на относящийся к более раннему этапу процесса рецептор P2Y12, что приводит к ингибированию АДФ-зависимой стимуляции экспрессии рецепторов гликопротеина IIb/IIIa.18-19

Раннее применение эптифибатида не ассоциировалось с преимуществом лечения в течение 96 часов, независимо от опережающего применения клопидогреля. Напротив, при раннем применении эптифибатида у пациентов, получавших опережающую терапию клопидогрелем, наблюдалось существенное снижение риска смерти/ИМ в течение 30 дней. Несмотря на то, что значение Р для показателя взаимодействия между опережающей терапией клопидогрелем и рандомизированным лечением не было статистически значимым при оценке как планируемого, так и фактического применения клопидогреля, показатель взаимодействия для фактического использования клопидогреля был номинально почти значимым (Р для взаимодействия = 0,058) в условиях анализа подгрупп, не обладающего достаточной мощностью. Эти результаты указывают на потенциальную эффективность раннего комбинированного лечения, которая проявляется далеко за пределами фактического периода лечения эптифибатидом.

В предшествующих исследованиях было продемонстрировано стойкое состояние гиперреактивности тромбоцитов в течение нескольких месяцев после явления ОКС, способствующее повышению риска рецидивирующих ишемических эпизодов.20 Кроме того, у 15-30% пациентов, получающих клопидогрель, после нагрузочной дозы клопидогреля уровень ингибирования тромбоцитов недостаточен,21 что ассоциируется с повышенным риском тромбоэмболических эпизодов, таких как ИМ, тромбоз стента и сердечно-сосудистая смерть.22-24 Можно предположить, что устойчивость острой активации тромбоцитов отчасти определяет величину долгосрочной реактивности. В связи с тем, что ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa характеризуются быстрым началом действия и обеспечивают высокий уровень ингибирования тромбоцитов,25 раннее применение клопидогреля может способствовать существенному снижению как острого, так и длительного уровня повышенной реактивности тромбоцитов (в большей степени, чем каждый из препаратов в отдельности) и обеспечить синергический эффект снижения долгосрочного риска сердечно-сосудистых эпизодов. Напротив, более мощное и стойкое ингибирование тромбоцитов такими пероральными препаратами, как прасугрель, предположительно не должно характеризоваться и не характеризуется значимым взаимодействием с применением ингибитора гликопротеина IIb/IIIa (Pвзаимодействия = 0,83).26 Для тестирования этой гипотезы требуется проведение рандомизированных клинических исследований с долгосрочным последующим наблюдением, в частности, для изучения вопроса о том, каким должен быть лучший препарат, подходящий для пациентов, у которых планируется применение стратегии раннего инвазивного вмешательства. Интересно, что, хотя в ранних исследованиях было продемонстрировано положительное влияние ингибирования гликопротеина IIb/IIIa в отсутствие клопидогреля,27,28 в представленном анализе преимущества этой терапии у пациентов, не получавших предварительного лечения клопидогрелем, не отмечалось. Это может отчасти быть отражением различий исследуемой популяции в сравнении с предыдущими исследованиями. Несмотря на характеристики пациентов, свидетельствующие о повышенном риске (медиана возраста 67 лет в сравнении с 64 годами, частота сахарного диабета 31% в сравнении с 23%, положительный результат анализа на креатинкиназу МВ у 63% в сравнении с 46%), частота анализируемых эпизодов в исследовании EARLY ACS была ниже, чем в исследовании «Тромбоцитарный гликопротеин IIb/IIIa при нестабильной стенокардии: подавление рецепторов с использованием терапии интегрилином» (PURSUIT) (30-дневный риск смерти/им 11% в сравнении с 15%).

(Комментарий: в разделе «Опережающее применение клопидогреля и эффективность раннего в сравнении с отсроченным выборочным применением эптифибатида», третий параграф, просьба подтвердить расширенные фазы исследований PURSUIT и PRISM-PLUS.) Это различие может быть обусловлено также разницей в интенсивности терапии между исследованием EARLY ACS и ранними исследованиями: короткая инфузия ингибитора гликопротеина IIb/IIIa (медиана в исследовании EARLY ACS - 36 часов, а в исследовании PURSUIT - 72 часа), а также более ранней реваскуляризацией (медиана 21,4 часа после рандомизации в исследовании EARLY ACS и 48-96 часов в исследовании «Ингибирование тромбоцитарных рецепторов при лечении ишемического синдрома у пациентов с нестабильными признаками и симптомами» [PRISM-PLUS]). Наконец, в ранних исследованиях коронарная ангиография проводилась лишь у некоторых подгрупп основной популяции пациентов, причем в период проведения этих исследований опережающая терапия клопидогрелем еще не использовалась.

Раннее использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa сопровождалась повышением риска кровотечений, который несколько увеличивался при добавлении клопидогреля. По этой причине необходимы дальнейшие исследования, которые позволят выделить подгруппу пациентов, у которых наиболее вероятно получение положительного эффекта от более интенсивного ингибирования тромбоцитов без значимого избыточного риска кровотечений. В продолжающихся исследованиях изучаются клинические и лабораторные факторы риска, которые могут оказаться полезными в стратификации рисков ишемии и кровотечений у этих пациентов с ОКС.29,30

Ограничения исследования

В этом исследовании проведено сравнение эффективности рандомизированного лечения в пределах подгрупп, однако в исследовании EARLY ACS это ограничение было сглажено за счет схемы рандомизации, стратифицированной по заявленному намерению использовать клопидогрель в опережающем режиме, в результате чего страта лечения клопидогрелем являлась самостоятельной, предварительно выделенной подгруппой. Тем не менее имели место региональные различия в тактике назначения терапии клопидогрелем. В связи с высокой степенью влияния географической области на применение клопидогреля в многофакторной модели не было возможности провести коррекцию на географический регион. Во-вторых, пациенты, рандомизированные в клинических исследованиях, представляют особую когорту, клинические характеристики, лечение и результаты лечения которой не всегда отражают фактическую клиническую практику (в частности, они отличаются меньшим промежутком времени до проведения ангиографии). При этом, однако, в том, что касается времени до проведения ангиографии, когорта исследования EARLY ACS была на редкость близка к когортам пациентов в исследованиях Может ли быстрая стратификация рисков у пациентов с нестабильной стенокардией способствовать снижению риска неблагоприятных исходов при раннем внедрении руководства ACC/AHA (CRUSADE) и практических наблюдениях Глобального регистра острых коронарных явлений (BRACE), при том что пациенты исследования EARLY ACS были отобраны таким образом, что отражали популяции высокого риска, включающие пациентов пожилого возраста, которые в 84% имели положительные результаты анализа на тропонин.9,31,32 В-третьих, применение клопидогреля в течение >24 часов перед рандомизацией не учитывалось в индивидуальной регистрационной карте исследования EARLY ACS, этому мы не имели возможности оценить влияние долгосрочного предварительного применения препарата на исходы лечения. С учетом малого числа пациентов представленный анализ не мог дать дополнительных сведений об эффективности назначения клопидогреля в пределах 12 часов перед ангиографией. Наконец, в этом исследовании ограничена мощность возможности выявления взаимодействий. Например, снижение риска смерти/ИМ в течение 30 дней при раннем применении эптифибатида было статистически значимым как у пациентов с заявленным намерением использовать опережающую терапию клопидогрелем, так и у пациентов, действительно ранее получавших клопидогрель. Однако показатель взаимодействия между опережающим применением клопидогреля и назначенным согласно рандомизации лечением не достигал статистической значимости; следовательно, эти результаты представляют собой основу гипотезы и требуют подтверждения в будущих исследованиях.

Выводы

Раннее предпроцедурное использование эптифибатида у пациентов, которым проводится коронарная ангиография по поводу NSTE ОКС, не способствует улучшению краткосрочных результатов в отношении ишемии, однако может ассоциироваться со снижением риска ишемии в течение 30 дней после начала опережающей терапии клопидогрелем. Добавление клопидогреля повышает риск кровотечений, ассоциирующихся с ранним назначением эптифибатида. Эти данные служат подтверждением концепции о ценности комбинированной антитромбоцитарной терапии и указывают на необходимость дальнейших исследований, которые позволят выделить группу пациентов, получающих максимальное преимущество от более интенсивного ингибирования тромбоцитов без значимого избыточного риска кровотечений.

Благодарности

Мы благодарим Аманду Мак-Миллан (Amanda McMillan) за редакторскую поддержку при подготовке рукописи.

Источники финансирования

Исследование EARLY ACS и эта работа финансировались за счет исследовательских грантов компаний Schering-Plough Inc и Merck Pharmaceuticals.

Раскрытие конфликтов интересов

Доктор Ванг (Dr Wang) получил исследовательский грант от партнерства Bristol-Myers Squibb/ Sanofi, компаний Schering-Plough, The Medicines Company, Heartscape, Canyon Pharmaceuticals и Eli Lilly/Daiichi-Sankyo Alliance. Доктор Трикоси (Dr Tricoci) получал исследовательские гранты от компании Merck & Co Inc через институт клинических исследований им. Дьюка и входил в состав консультативного совета Merck & Co Inc. Доктор Джулиано (Dr Giugliano) получил грант на исследования от компаний Daiichi-Sankyo and Schering-Plough, гонорары от компаний Schering-Plough, Bristol-Myers Squib и Sanofi- Aventis и является членом консультативного совета компаний Schering-Plough и Merck & Co Inc. Доктор Займер (Dr Zeymer) получил гранты на исследования от компании Schering-Plough (ныне Merck). Доктор Харрингтон (Dr Harrington) получил финансовую поддержку для исследований и консультации от компании Schering-Plough (ныне Merck). Полный перечень финансовых взаимосвязей доктора Харрингтона с фармацевтической промышленностью приведен по ссылке: http://www.dcri.duke.edu/research/coi.jsp. Доктор Монталеско (Dr Montalescot) получил гранты на исследования (для своего учреждения) от компаний Bristol-Myers Squibb, Boston Scientific, Centocor, Cordis, Eli-Lilly, Французской кардиологической федерации, Фонда Франции, Guerbet Medical, INSERM, ITC Edison, Medtronic, Pfizer, Sanofi-Aventis Group и Французского кардиологического общества, а также осуществляет консультации и получает плату за чтение лекций для компаний Accumetrics, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol- Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli-Lilly, Menarini, MSD, Novartis, Portola, Sanofi-Aventis Group, Schering-Plough и The Medicines Company. Доктор Джеймс (Dr James) получил гранты на исследования и гонорар лектора от компаний Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly и Schering-Plough. Доктор Ван де Верф (Dr Van de Werf) получил гранты на исследования от компаний Schering-Plough (ныне Merck) и Roche, участвует в работе консультативного совета и получает лекторский гонорар от компаний Schering-Plough, Merck и Roche. Доктор Армстронг (Dr Armstrong) осуществлял консультации и оказывал иные услуги, послужившие источником личного дохода, для компаний Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb Canada, Merck Frosst Canada Ltd, Abbott Laboratories, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Regado Biosciences, и F. Hoffmann-La Roche Ltd, получил гранты на исследования или заключил контракты с компаниями Boehringer Ingelheim (Канада) Ltd, Sanofi-Aventis Canada, Eli Lilly, Schering-Plough Research Institute, Scios Inc/ Ortho-Biotech, GlaxoSmithKline, Portola Pharmaceutical Inc, Uppsala Clinical Research Center и AstraZeneca, а компания Merck & Company Inc частично оплачивает его университетскую заработную плату и/или исследовательские проекты. Доктор Браунвальд (Dr Braunwald) является председателем исследовательской группы TIMI в больнице Брайам-энд-Уимин, которая получает (или получала в течение последних 24 месяцев) поддержку грантами для исследовательской группы TIMI от следующих фармацевтических компаний (во всех случаях сумма составила >10 000 долларов): Eli Lilly, Merck & Co Inc, Schering-Plough Research Institute и Daiichi-Sankyo. Кроме того, доктор Браунвальд периодически (2-3 раза в год) участвует в проведении конференций, заседаний членов консультативного совета или консультациях, проводимых следующими компаниями, от которых он получает гонорары (всегда в сумме менее 10 000 долларов США) и компенсацию транспортных расходов: Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Merck & Co Inc. и Schering- Plough. Доктор Калифф (Dr Califf) получил финансовую помощь для проведения исследования и осуществляет консультации для компании Schering-Plough (ныне Merck; все средства, полученные за консультации, переданы некоммерческим организациям). Полный перечень финансовых взаимосвязей доктора Калиффа с фармацевтической промышленностью приведен по ссылке: http://www.dcri.duke.edu/ research/coi.jsp. Доктор Ньюбай (Dr Newby) получил гранты на исследования от компаний Schering-Plough и Merck & Co Inc через Институт клинических исследований им. Дьюка и гонорары за консультации от компании Schering-Plough. Полный перечень финансовых взаимосвязей доктора Ньюбай с фармацевтической промышленностью приведен по ссылке: http://www.dcri.duke.edu/research/coi.jsp. Дж. Уайт (J. White) заявил об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

По данным исследования Раннее ингибирование гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (EARLY ACS), рутинное раннее применение эптифибатида до ангиографии не имело превосходства перед отсроченным выборочным его использованием во время чрескожного коронарного вмешательства, но сопровождалось повышением риска кровотечений. Эффективность и безопасность раннего применения эптифибатида на фоне опережающего применения клопидогреля неизвестны. В исследовании у 9166 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, которым проводилась коронарная ангиография в рамках исследования EARLY ACS, мы обнаружили, что раннее предпроцедурное использование эптифибатида не способствует улучшению краткосрочных результатов в отношении ишемии, однако может ассоциироваться со снижением риска ишемии в течение 30 дней после начала опережающей терапии клопидогрелем. Добавление клопидогреля повышает риск кровотечений, ассоциирующихся с ранним назначением эптифибатида. Эти данные служат подтверждением концепции о ценности комбинированной антитромбоцитарной терапии и указывают на необходимость дальнейших исследований, которые позволят выделить группу пациентов, получающих максимальное преимущество от более интенсивного ингибирования тромбоцитов без значимого избыточного риска кровотечений.