

Х.М. Крус-Фернандес¹, Л. Лопес-Бескос², Д. Гарсия-Дорадо³, В. Лопес Гарсия-Аранда¹, А. Кабадес⁴, Л. Мартин-Хардаке⁵, Х.А. Веласко⁶, А. Кастро-Бейрас⁷, Ф. Торрес⁸, Ф. Марфил⁹, Е. Наварро¹⁰ и исследователи трифлузала при инфаркте миокарда (TIM)

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРИФЛУЗАЛА И АСК ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

¹Кафедра кардиологии, университетская больница Вирхен де ла Макарена, Севилья; ²Кафедра кардиологии, университетская больница Хетафе, Мадрид; ³Кафедра кардиологии, больница Валь Д'Эрбон, Барселона; ⁴Кафедра кардиологии, больница Ла Фе, Валенсия; ⁵Кафедра кардиологии, больница Ла Пас, Мадрид; ⁶Кафедра кардиологии, Главная Больница, Валенсия; ⁷Кафедра кардиологии, больница Хуан Каналехо, Ла Корунья; ⁸Лаборатория биостатистики и эпидемиологии, факультет медицины, Автономный Университет Барселоны, Барселона; ⁹Кафедра кардиологии, больница Торрекарденас, Алмерия; ¹⁰Кафедра кардиологии, больница Мигель Сервет, Сарагоса, Испания.

Резюме

В этом двойном слепом, многоцентровом последовательном исследовании пациенты в течение 24 ч после начала симптомов острого инфаркта миокарда были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала 600 мг трифлузала, а вторая – 300 мг АСК раз в день на протяжении 35 дней. Трифлузал и АСК одинаково эффективны для профилактики дальнейших сердечно-сосудистых событий после острого инфаркта миокарда, однако трифлузал продемонстрировал лучшие показатели безопасности. Трифлузал достоверно снижал количество нефатальных цереброваскулярных событий по сравнению с АСК.

Ключевые слова

Трифлузал, АСК, сердечно-сосудистые события, цереброваскулярные события, острый инфаркт миокарда.

Введение. АСК демонстрирует значительную клиническую пользу, снижая количество сердечно-сосудистых событий после острого инфаркта миокарда [1]. Исследование ISIS-2 впервые предоставило весомое свидетельство терапевтической роли раннего лечения АСК, причем риск смерти от сосудистого события в течение первых 5 недель острого инфаркта миокарда уменьшался на 23% по сравнению с плацебо. Количество не фатальных сердечно-сосудистых событий также достоверно снижалось [2].

Трифлузал (Дисгрэн[®], Уриак, Испания) – это препарат, по структуре напоминающий АСК, но имеющий несколько заметных различий в своем механизме действия. Трифлузал оказывает множественный эффект на агрегацию тромбоцитов [8]. Хотя трифлузал необратимо блокирует циклооксигеназу тромбоцитов таким же образом как и АСК [9], он ингибирует эндотелиальную циклооксигеназу незначительно, так что синтез простаглицина при этом снижается недостоверно [10]. Кроме того, трифлузал ускоряет синтез оксида азота в нейтрофилах, в результате увеличивая вазодилаторный потенциал [14]. Следовательно, можно предположить, что трифлузал оказывает антитромботическое действие [11].

Трифлузал продемонстрировал эффективность при ряде сердечно-сосудистых заболеваний,

включая нестабильную стенокардию [15], заболевания периферических сосудов [16], инсульт [17, 18], тромбозмобилические состояния [19, 20], а также коронарную ангиопластику и шунтирование [22]. Клинические данные предполагают, что трифлузал может быть эффективнее, чем АСК в таких показаниях, и что возникновение кровотечений может быть более редким, чем при лечении АСК [17, 19, 20, 22]. Тот факт, что трифлузал – более слабый ингибитор циклооксигеназы, чем АСК, частично объясняет это различие [10].

Данное исследование было проведено для того, чтобы определить, эффективнее ли трифлузал, чем АСК для профилактики сосудистых осложнений (смерть, повторный инфаркт и т.п. после острого инфаркта миокарда, и чтобы определить показатели безопасности препаратов.

Методы. Двойное слепое, рандомизированное, последовательное исследование в параллельных группах было проведено у пациентов с подтвержденным острым инфарктом миокарда в течение 24 часов после начала симптомов. Исследование было проведено в 29 центрах трех стран (Испания, Португалия, Италия), в период с февраля 1993 по март 1997. Критерии включения и исключения представлены в табл. 1.

Пациенты были рандомизированы на две группы, получавшие перорально 600 мг трифлу-

Таблица 1. Критерии включения и исключения

Критерии включения:	Критерии исключения:
<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты обоих полов, возраст от 18 до 80 лет • Признаки и симптомы ОИМ, появившиеся не меньше чем за 24 часа до включения и хотя бы 1 из 2 следующих критериев: <ol style="list-style-type: none"> 1. Подъем ST > 1 мм в двух отведениях ЭКГ от конечностей, или > 2 мм в двух последовательных грудных отведениях, или Q-волна или новая Q-волна (длиннее, чем 0,04 s или длиннее, чем 25% QRS) как минимум в одной ЭКГ, проведенной в течение первых 24 часов с момента появления симптомов, или 2. Повышение креатинфосфокиназы сыворотки как минимум вдвое больше верхней границы нормы в течение 24 часов с момента появления симптомов. • Информированное согласие пациента в письменном виде. 	<ul style="list-style-type: none"> • Принятие препаратов с антиагрегантным действием в предыдущие 15 дней. • Невозможность перорального приема препарата. • Начало симптомов более чем за 24 часа до включения. • Анамнез и/или наличие активной язвы желудка или патологических изменений крови. • Патология печени или почек. • История цереброваскулярного кровотечения. • Наличие в истории болезни гиперчувствительности или серьезных побочных эффектов в общем, и к салицилатам в частности. • Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (диастолическое артериальное давление > 115 мм рт.ст). • Беременность, кормление грудью или женщины, не использующие надежные контрацептивы. • Ожидаемая продолжительность жизни меньше 1 года по причинам, не связанным с исследованием. • Патологические процессы, которые требуют длительного применения НПВП. • Зависимость от препаратов в анамнезе. • Пациенты со СПИДом (СПИД-ассоциированный комплекс или известная ВИЧ-инфекция). • Участие в других клинических исследованиях в течение предыдущих 3 месяцев. • Любой признак отклонения от норм протокола.

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

зала и 300 мг АСК, один раз в день в течение 35 дней. Препарат принимали во время основной еды в одинаковых капсулах для того, чтобы обеспечить «слепое» исследование.

Среди разрешенных препаратов сопутствующей терапии – те, которые обычно назначают при остром инфаркте миокарда, включая тромболитики. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов и антиагрегантов во время исследования было запрещено.

Оценка эффективности и безопасности. Первичной конечной точкой исследования был составной показатель, отражающий смертность или случаи не фатального инфаркта миокарда или не фатальных цереброваскулярных событий в течение 35 дней после острого инфаркта миокарда. Наличие любого из компонентов этой конечной точки считалось неудачным результатом.

Нефатальный повторный инфаркт определялся как повторение в период лечения признаков и симптомов острого инфаркта миокарда, подтвержденного электрокардиограммой и/или ферментным анализом в последующие 72 ч. Цереброваскулярное событие было определено как обнаруженное неврологическое отклонение от нормы по причине ишемического или геморрагического церебрального события, подтвержденно компьютерной томографией.

Вторичные конечные точки определялись индивидуально: случаи смерти, нефатальный повторный инфаркт, не фатальные цереброваскулярные события и срочная реваскуляризация в течение первых 35 дней острого инфаркта миокарда.

Также была оценена переносимость и безопасность препарата, принимая во внимание возникновение кровотечений. Безопасность оценивалась на основе сообщенных побочных эффектов,

которые классифицировали согласно с их природой, степенью тяжести, продолжительностью и результатом. Кроме того, переносимость оценивалась с помощью опроса пациентов касательно известных признаков и симптомов какого-либо лечения. Все побочные эффекты, определенные с помощью опроса, считались связанными с лечением.

Пациентов оценивали на каждом из трех визитов: в день включения в исследование, на 15-й день или в день выбывания из исследования (в зависимости от того, что происходило раньше) и на 35-й день. При включении в исследование острый инфаркт миокарда был подтвержден ЭКГ и определением креатинфосфокиназы, также пациенты проходили медицинский осмотр, который акцентировался на сердечно-сосудистой системе, биохимии крови и рентгенографии грудной клетки. Клиническая история и детали текущего события также были зафиксированы. На втором и третьем визите были проведены клинический опрос, медицинский осмотр и ЭКГ, была оценена эффективность, переносимость и безопасность препарата, а также были подсчитаны капсулы для подтверждения комплаенса. Прерывание лечения на ≥ 3 день считалось отклонением от протокола и требовало выбывания пациента из исследования.

Результаты. Популяция, вошедшая в исследование: 4340 пациентов из 6615 не были включены в исследование. Наиболее частыми причинами непригодности для исследования были: текущее лечение препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов, возраст > 80 лет и задержки в диагнозе острого инфаркта миокарда > 24 часов после начала симптомов. Критериям включения соответствовали 2275 пациентов, которых рандомизировали на группы, получавшие АСК (1140 пациентов) или трифлузал (1135 пациентов). Оценка

безопасности и переносимости была проведена у 2270 пациентов, которые приняли как минимум одну дозу исследуемого препарата. Комитет по надзору исключил из последовательного мониторинга пациентов с существенным нарушением протокола (146 человек), оставив утвержденную популяцию 2124 пациентов.

Исходные характеристики популяции пациентов резюмированы в табл. 2 и 3. Пациенты женского пола были значительно старше, чем пациенты мужского пола (в среднем 66,82 vs 59,52 года; $P < 0,0001$). Между двумя группами не было достоверных различий в исходных характеристиках.

В общем, 441 пациент, утвержденный для участия в исследовании, не завершил 35-дневный период лечения по иным причинам, кроме смерти.

Эффективность. Всего в исследование было набрано 2124 пациента. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 105 из 1068 пациентов, получавших АСК и у 99 из 1056 пациентов, принимавших трифлузал, учитывая скорректированную оценку отношения шансов [95% ДИ] для неудачного результата 0,882 [0,634 – 1,227] ($P=0,582$) (табл. 4). Риск нефатальных цереброваскулярных заболеваний был достоверно ниже у трифлузала, чем у АСК ($P=0,03$). Значимых различий между методами лечения относительно риска смерти, нефатального инфаркта миокарда или процедуры реваскуляризации не было.

Таблица 2. Исходные характеристики утвержденных пациентов*

Характеристики	АСК (n=1068)	Трифлузал (n=1056)
Средний возраст +/- (СО)	60,96 +/- 11,67	60,74 +/- 11,65
Мужской пол (%)	80,99	82,67
Средняя масса +/- СО (кг)	74,81 +/- 10,84	74,69 +/- 11,26
<i>Клиническая картина (%)</i>		
Боль, свидетельствующая об ОИМ	95,6	96,78
Креатинфосфокиназа >2 верхняя граница нормы	95,01	96,2
Новая Q-волна на ЭКГ	73,3	73,11
Подтвержденный диагноз ОИМ	100	100
Факторы риска (%)		
Курящие на момент исследования	56,42	53,89
Гиперхолестеринемия	38,5	37,02
Диабет	21,44	22,57
Гипертензия	39,32	37,25
<i>Предшествующее сердечно-сосудистое заболевание (%)</i>		
Инфаркт миокарда	6,14	5,63
Сердечная недостаточность	6,5	6,92
Стенокардия	40,42	39,9
Цереброваскулярное событие	2,53	2,75
Реваскуляризация	0,47	0,66
Локализация ОИМ (%)		
Передний	35,02	35,7
Нижний	48,5	49,05
Другой	6,55	7,2
Не Q-волна	9,93	8,05

Примечания. ОИМ-острый инфаркт миокарда, СО-стандартное отклонение, * - значимой разницы между группами АСК и Трифлузала в любой исходной характеристике нет

Таблица 3. Сопутствующие сердечно-сосудистые препараты

Лечение	АСК (n=1068)	Трифлузал (n=1056)
Гепарин	88,01	88,92
Нитраты	79,21	80,21
Фибринолитики	70,79	70,74
β-адреноблокаторы	41,99	40,91
Ингибиторы АПФ	30,65	27,18
Антиаритмические препараты	22,4	21,12
Диуретики	18,46	16,67
Блокаторы Са-каналов	11,38	11,84
Негликозидные инотропные препараты	9,09	7,48
Гликозиды напестянки	5,82	4,45

Переносимость. Побочные явления, возможные связанные с исследуемыми методами лечения, были зафиксированы у 771 пациентов. Учитывая все побочные эффекты, связанные с лечением, наиболее часто поражаемые системы организма были: желудочно-кишечный тракт (главным образом, диспепсия, запор, метеоризм), центральная и периферическая нервная системы, частота случаев в обеих группах была одинакова (табл. 4). Однако, трифлузал вызывал достоверно меньше кровотечений, относящихся к ЦНС ($P=0,033$), и недостоверную тенденцию относительно уменьшения частоты кровотечений во всех органах ($P=0,090$) – см. табл. 4.

Всего 60 пациентов выбыли из исследования из-за побочных эффектов (34 пациента в группе АСК, 26 пациентов в группе трифлузала). У двадцати шести пациентов (14 в группе АСК и 12 в группе трифлузала) наблюдались серьезные побочные эффекты, возможно связанные с исследуемым препаратом с точки зрения временной последовательности.

Дискуссия. Самым эффективным способом ограничить размер инфаркта является быстрое восстановление проходимости сосуда, полностью (TIMI 3 полная перфузия) и без реокклюзии. Обычно это достигается с помощью внутривенного фибринолиза и все чаще с помощью первичной пластики сосудов. Во всех случаях наиболее важными были лечение антитромбином и антиагрегантами. Многие клинические исследования были проведены с целью исследования различных комбинаций препаратов для увеличения реперфузии, однако интенсивность лечения всегда была ограничена повышенным риском геморрагических осложнений, особенно церебральных кровотечений.

По результатам исследования ISIS-2 [2], АСК сейчас широко используется в таких методах лечения. Однако, на сегодняшний день опубликованы клинические исследования, сравнивающие эффективность АСК и других антиагрегантных препаратов непосредственно во время острой фазы острого инфаркта миокарда.

Данное исследование было проведено с целью сравнить эффективность и переносимость трифлузала и АСК в этом контексте, и оно показало

Таблица 4. Число первичных и вторичных конечных точек у пациентов, принимавших 300 мг АСК или 600 мг трифлузала раз в день

Переменная	Число		Соотношение (ДИ 95%) ^a		Отношение шансов (ДИ 95%) ^c	P
	АСК (n=1068)	Трифлузал (n=1056)	АСК	Трифлузал		
Первичная конечная точка ^b	105	99	10,15 [8,72 -11,54]	9,06 [7,64 -10,49]	0,882 [0,634-1,227]	0,582
<i>Вторичные конечные точки</i>						
Смерть	79	69	7,62 [6,44-8,77]	6,31 [5,15 -7,50]	0,816 [0,564-1,179]	0,278
Нефатальный ОИМ	18	30	1,77 [1,20-2,41]	2,76 [2,11 -3,34]	1,577 [0,873-2,848]	0,131
Нефатальное цереброваскулярное событие	14	5	1,31 [0,94-1,55]	0,48 [0,23 -0,85]	0,364 [0,146-1,908]	0,030
Реваскуляризация	105	91	9,83 ^d	8,62 ^d	0,864 [0,664-1,161]	0,334

Примечание. ^a – скорректированное для последовательного анализа, ^b – комбинированная конечная точка, включающая смерть, нефатальный ОИМ или нефатальное цереброваскулярное событие, ^c – Трифлузал по сравнению с АСК, скорректированное с помощью оценки максимального правдоподобия, ^d – нескорректированное для последовательного анализа; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ДИ – доверительный интервал

Таблица 5. Число побочных эффектов, возможно, связанных с лечением

Побочные эффекты	Количество пациентов (%)		P
	АСК (n=1139)	Трифлузал (n=1131)	
Любые	386 (33,89)	385 (34,04)	-
Желудочно-кишечный тракт	285 (25,02)	303 (26,79)	> 0,05
Центральная и периферическая нервная система	94 (8,25)	101 (8,93)	> 0,05
Тело в целом	62 (5,44)	62 (5,48)	> 0,05
Дыхательная система	41 (3,60)	43 (3,80)	> 0,05
Нарушения свертывания крови, функции тромбоцитов	22 (1,93)	16 (1,41)	> 0,05
Кожа и придатки	21 (1,84)	17 (1,50)	> 0,05
Нарушения слуха и вестибулярные нарушения	13 (1,14)	14 (1,24)	> 0,05
<i>Кровотечения</i>			
Любое кровотечение*	41 (3,60)	27 (2,39)	> 0,05
Желудочно-кишечный тракт	17 (1,49)	10 (0,88)	> 0,05
ЦНС	11 (0,97)	3 (0,27)	0,03
Кожа	10 (0,88)	7 (0,62)	> 0,05
Мочевыделительная система	4 (0,35)	2 (0,18)	> 0,05

Примечания. Не достоверный: (P > 0,05). * – у четырех пациентов в группе АСК и одного пациента в группе Трифлузала наблюдалось 2 эпизода кровотечения

ло, что после острого инфаркта миокарда достоверного различия в комбинированных первичных конечных точках (смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда или нефатальные цереброваскулярные события) между группами, получавшими АСК и трифлузал на 35-й день не было. Скорректированное соотношение частоты конечных точек (9,06% для трифлузала и 10,15% для АСК) соответствовало скорректированному снижению риска на 11,8% при лечении трифлузалом. Однако, риск нефатального цереброваскулярного события у трифлузала был на 63% ниже, чем у АСК (0,5% vs 1,3%). Между группами не было достоверной разницы в отношении трех вторичных конечных точек: смерти, нефатального острого инфаркта миокарда и реваскуляризации.

Популяция пациентов, включенная в данное исследование, в основном состояла из пациентов, переживающих первый острый инфаркт миокарда (94,1%). Ожидалось, что эти пациенты будут иметь меньше осложнений, лучший прогноз, чем типичная популяция с инфарктом. На самом деле, сравнение популяции исследований TIM и RESCATE, которое имело специальные ограничения для пациентов с первым острым инфарктом миокарда [26], выявило близкое сходство в отношении гендерного баланса, случаев возникновения предыдущих сердечно-сосудистых заболеваний и индивидуальных факторов риска. Ограничение популяции исследования TIM по возрасту (до 80 лет), главным образом с первым инфарк-

том миокарда выявило больше однородности, ожидалось, что это улучшит точность оценки повышенного риска.

Безопасность и переносимость обоих препаратов была хорошей: только 2,64% пациентов выбыли из исследования из-за побочных явлений, причем количество случаев серьезных побочных эффектов было незначительным. Наиболее частыми побочными эффектами были эффекты, поражающие желудочно-кишечный тракт, центральную и периферическую нервную систему. Число кровотечений, относящихся к ЦНС, у АСК было более чем в три раза выше, чем у трифлузала; кровотечения в других органах также были реже при применении трифлузала, чем при применении АСК.

Выводы. Исследование TIM продемонстрировало, что лечение трифлузалом в острой фазе инфаркта миокарда имеет аналогичную эффективность с лечением АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальное цереброваскулярное событие). Однако, применение трифлузала вызывало достоверно меньшее количество нефатальных цереброваскулярных событий и церебральных кровотечений. Трифлузал на сегодняшний момент составляет достойную альтернативу АСК в острой фазе острого инфаркта миокарда, особенно у пациентов с повышенным риском инсульта или кровотечения.

По материалам: Eur Heart J, том 21, издание 6, март 2000 г. Перечень литературы – в редакции.