

¹Војномедицинска академија,
Клиника за кардиологију, Београд, Србија
²Клиника за кардиологију,
Сала за катетеризацију, Београд, Србија
³Градски завод за хитну медицинску помоћ,
Београд, Србија
⁴Клинички центар Црне Горе,
Подгорица, Црна Гора
⁵Завод за заштиту железничара Србије,
Београд, Србија

Утицај прехоспиталног давања клопидогрела код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом на појаву кардијалних и цереброваскуларних нежељених догађаја

Кључне речи:

акутни инфаркт миокарда са
елевацијом ST сегмента,
двојна антиагрегациона терапија,
примарна перкутана интервенција

Сажетак

Увод. Акутни инфаркт миокарда је облик коронарне болести срца који настаје због потпуне оклузије коронарне артерије. Двострука антиагрегациона терапија, која се састоји од аспирина и клопидогрела, чини камен темељац фармакотерапије, након примарне перкутане коронарне интервенције (*pPCI*) код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента (*STEMI*), са циљем смањења учесталости поновних исхемијских догађаја.

Циљ рада. Испитати утицај прехоспиталног давања ударне дозе клопидогрела, на појаву главних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја (*MACCE - Major adverse cardiac and cerebrovascular events*) код болесника лечених *pPCI*.

Метод. Студија је спроведена као проспективна у Клиници за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, у периоду од новембра 2008. године до марта 2010. године. Студијом је обухваћено 73 болесника са дијагнозом *STEMI*. Болесници, укључени у студију, подељени су у две групе. Прву групу чинили су болесници (*N*=32) који су након постављања дијагнозе *STEMI* добили ударну дозу (600 mg) клопидогрела, а потом транспортовани у салу за катетеризацију, где је урађена *pPCI* (група I). Другу групу чинили су болесници (*N*=41) који су добили клопидогрел непосредно пре примене *pPCI* у сали за катетеризацију. У обе групе болесника пратили смо појаву главних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја у болници и током првих 30 дана од интервенције.

Резултати. У периоду праћења од 30 дана, укупно је било 9 болесника са нежељеним срчаним и цереброваскуларним догађајима (*MACCE*). Нежељене догађаје имала су 3 (9,37%) болесника у групи I и 6 (14,64%) у групи II. Реинфаркт миокарда имала су 4 болесника. У групи I - један (3,13%) болесник, и групи II - три (7,32%) болесника. Један од третираних болесника (2,44%) из групе II умро је у периоду праћења. Поновну реваскуларизацију циљне лезије (*TLR - target lesion revascularization*) имала су два болесника. У групи I - један (3,13%) болесник, у групи II такође један (2,44%) болесник. Поновну интервенцију на другој лезији у циљном крвном суду (*TVR - target vessel revascularization*) имала су 4 болесника, у групи I - један (3,13%) болесник, у групи II - три (7,32%) болесника. Мало крварење имало је 8 болесника, у групи I - два (6,25%) и у групи II шест (14,63%) болесника. У нашој студији није било појаве можданог инфаркта у периоду праћења болесника.

Закључак. У овој студији није нађен значајан утицај прехоспиталног давања клопидогрела на појаву главних кардијалних и цереброваскуларних нежељених догађаја у периоду од 30 дана после примарне перкутане интервенције код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента.

Увод

Акутни инфаркт миокарда је облик коронарне болести срца, који настаје због потпуне оклузије коронарне артерије.

Циљ терапије акутног инфаркта миокарда је што раније отварање крвног суда, које се постиже применом фибринолитичке терапије или примарном перкутаном коронарном интервенцијом (*pPCI*).

Двострука антиагрегациона терапија, која се састоји од аспирина и клопидогрела, чини камен темељац фармакотерапије након примарне *PCI* код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента, са циљем смањења учесталости поновних исхемијских догађаја, пре свега тромбозе стента. Повољни ефекти давања клопидогрела на учесталост поновних исхемијских догађаја код болесника са акутним коронарним синдромом, потврђени су у многим клиничким студијама. Када се спроводи без ударне дозе, даје се клопидогрел 75 mg дневно и максимална инхибиција агрегације тромбоцита се постиже у току 3-7 дана¹. Корист клопидогрела код акутног инфаркта миокарда са елевацијом ST сегмента како би се спречили поновљени догађаји показана је у *PCI CURE* студији². Ова студија је показала да давање клопидогрела у дози од 300 mg пре интервенције, а затим 75 mg дневно заједно са аспирином 10 дана пре *PCI*, у поређењу са давањем само аспирина, смањује учесталост морталитета, реинфаркта миокарда и ургентне реваскуларизације за 30% после 30 дана². У *post-hoc* анализи у вези са давањем клопидогрела и смањењем нежељених догађаја, *CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation)* истраживање показало је да треба дати ударну дозу клопидогрела од 300 mg најмање 15h пре интервенције³. То важи и користи се код болесника који иду на планирану *PCI*. Проблем представљају непланиране хитне интервенције код којих је немогуће дати раније ударну дозу клопидогрела. Већа ударна доза клопидогрела од 600 mg, доводи до раније и снажније инхибиције агрегације тромбоцита у односу на дозу од 300 mg клопидогрела. Студија *ARMYDA-2* показала је да већа ударна доза клопидогрела смањује учесталост морталитета, реинфаркта миокарда и поновне реваскуларизације 30 дана након интервенције са 12% на 4%⁴. Без обзира на ударне дозе, фармакодинамске студије показују да је давање клопидогрела минимум 2 сата пре интервенције, интервал времена неопходан за постизање оптималне инхибиције агрегације тромбоцита.

На основу доступних клиничких доказа *ACC/AHA/SCAI 2009* дате су исправке у смерницама везаним за *PCI* и препоруке да се клопидогрел да најмање 300mg до 600 mg што је могуће раније уколико се ради о планираној непримарној *PCI*, или непосредно пре примарне *PCI*. Смернице Европског савета кардиолога (*The European So-*

ciety of Cardiology guidelines) препоручују да се ударна доза клопидогрела од 300 mg даје најмање 6 сати пре *PCI*. Што се тиче дозирања лекова након *PCI*, ове смернице препоручују да би дозу одржавања требало повећати на 150 mg клопидогрела код болесника са високим ризиком, код којих 75 mg клопидогрела дневно доводи до <50% инхибиције агрегације тромбоцита. Ове препоруке остају контроверзне, будући да нема објављених студија за подршку употребе повећане дозе одржавања клопидогрела. Клинички докази указују да наставак комбиноване терапије аспирином и клопидогрелом након *PCI*, смањује нежељене кардиоваскуларне исхемијске догађаје. Актуелне смернице препоручују мању дозу аспирина (75 mg - 162 mg дневно) на неодређено време након *PCI* и клопидогрел наредних 12 месеци код болесника који немају висок ризик крварења.

Давање ударне дозе клопидогрела у сали за катетеризације срца

Лекари морају узети у обзир ове препоруке, а истовремено и да се прилагоде са реалношћу у клиничкој пракси.

Иако нису званично одобрене, постоје две стратегије за превазилажење овог проблема (иако се рутински користе у многим центрима широм света). Прва - давање клопидогрела свим болесницима који се упућују на коронарографију (без обзира да ли постоји индикација за *PCI*, излагање великог броја болесника непотребним агресивним антиагрегационим лековима и могућност изазивања компликација у виду крварења) или друга стратегија давање клопидогрела у сали за катетеризацију, након коронарографије када се утврди индикација за *PCI*, али када није постигнут "анти тромботични статус".

До тада остаје отворено питање да ли у болесника са акутним коронарним синдромом, пре свега инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента, код којих је индикована хитна коронарографија и евентуална перкутана коронарна интервенција, треба дати клопидогрел што раније, тј. непосредно по постављању дијагнозе или је прихватљиво и безбедно дати лек након транспорта у салу за катетеризацију срца пре почетка саме интервенције. Због тога смо дизајнирали студију која је пратила главне нежељене срчане и цереброваскуларне догађаје у болници и током 30 дана од *pPCI*.

Циљ рада

Циљ овог рада је да се испита утицај прехоспиталног давања ударне дозе клопидогрела, на појаву главних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја (*MACCE*) код болесника лечених *pPCI*.

Метод

Студија је спроведена као проспективна у Клиници за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, у периоду од новембра 2008. године до марта 2010. године. Студијом су обухваћена 73 болесника са дијагнозом *STEMI*. Болесници, укључени у студију, подељени су у две групе. Прву групу чинили су болесници (N=32) који су након постављања дијагнозе *STEMI*, добили ударну дозу (600 mg) клопидогрела, а потом транспортовани у салу за катетеризацију, где је урађена *pPCI* (група I). Другу групу чинили су болесници (N=41) који су добили клопидогрел непосредно пре примене *pPCI* у сали за катетеризацију. У обе групе болесника праћена је појава главних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја, током првих 30 дана од интервенције.

Протокол студије је у складу са Хелсиншком декларацијом. Сви болесници дали су пристанак пре укључивања.

Критеријуми за укључивање: сви болесници са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента лечени примарном перкутаном коронарном интервенцијом у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије.

Свим болесницима поред основних карактеристика (пол, године, *BMI*, фактори ризика за исхемијску болест срца) урађена је комплетна анализа крвне слике и основне биохемијске анализе, липидни статус, *CRP*, укупни *CK*, сви параметри у вези са интервенцијом (*PCI*).

Праћени су нежељени кардиоваскуларни и церебрални догађаји у болници и након 30 дана од *pPCI*. Перкутана интервенција је изведена стандардним методом, према важећим препорукама, пласирањем стента приступом преко артерије феморалис или артерије радијалис.

Клиничко праћење болесника

Физички преглед или телефонски контакт са болесником и надлежним кардиологом планирани су након месец дана од процедуре.

Крајњи исходи снимљени су од стране истражитеља који није био свестан статуса лечења и клиничких карактеристика болесника.

MACCE су дефинисани као смрт, нефатални реинфаркт миокарда, шлог, поновна реваскуларизација циљне артерије, доказана тромбоза стента и велика крварења по *TIMI* (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) класификацији.

Статистичке анализе

У раду су коришћени следећи методи дескриптивне статистике: мере централне тенденције (аритметичка средина и медијан), мере варијабилитета (стандардна девијација и интервал варијације) и релативни бројеви. Од метода аналитичке статистике коришћени су следећи тестови: Студентов *t*-тест, χ^2 -тест, Фишеров тест и тест суме рангова.

Подаци су обрађени у статистичком програму *GraphPad InStat v3.10* и *Prism 5.0*

Резултати

Студијом су обухваћена 73 болесника са дијагнозом *STEMI*. Болесници укључени у студију, подељени су у две групе: прву групу чинили су болесници (N=32) који су након постављања дијагнозе *STEMI* добили ударну дозу (600 mg) клопидогрела, а потом транспортовани у салу за катетеризацију, где је урађена *pPCI* (група I). Другу групу чинили су болесници (N=41), који су добили клопидогрел непосредно пре примене *pPCI* у сали за катетеризацију. У обе групе болесника праћена је појава главних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја, током првих 30 дана од интервенције:

Главни нежељени срчани и цереброваскуларни догађаји (MACCE)

Главни нежељени срчани и цереброваскуларни догађаји (*MACCE*) током праћења болесника (30 дана), приказани су у табели 1 и били су слични у обе групе (9,37% vs 14,64%).

У периоду праћења од 30 дана, укупно је било 9 болесника са нежељеним срчаним и цереброваскуларним догађајима (*MACCE*). Нежељене догађаје имала су три (9,37%) болесника у групи I и 6 (14,64%) болесника у групи II.

Реинфаркт миокарда имала су 4 болесника. У групи I - један (3,13%), у групи II три (7,32%) болесника. Један од третираних болесника (2,44%) из групе II умро је у периоду праћења.

Поновну реваскуларизацију циљне лезије (*TLR*) имала су два болесника. У групи I - један (3,13%) болесник и у групи II такође један болесник (2,44%).

Поновну интервенцију на другој лезији у циљном крвном суду (*TVR*) имала су 4 болесника, у групи I - један (3,13%) и у групи II три (7,32%) болесника.

Тромбозу стента имао је један (3,13%) болесник у групи I и један (2,44%) у групи II.

Мало крварење имало је 8 болесника, у групи I два (6,25%) и у групи II 6 (14,63%) болесника.

У нашој студији није било појаве можданог инфаркта у периоду праћења болесника.

Прехоспитално давање ударне дозе клопидогрела не утиче на појаву главних кардијалних и цереброваскуларних нежељених догађаја у периоду од 30 дана после примарне перкутане интервенције код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента.

Табела 1. Нежељени догађаји у периоду праћења од 30 дана

	Група I	Група II	p
	N (%)	N (%)	
Број болесника	32 (43,84)	41 (56,16)	
Смрт	0	1 (2,44)	1,0000
Реинфаркт миокарда	1 (3,13)	3 (7,32)	0.6263
Инфаркт миокарда на другој артерији	1 (3,13)	0	0,4384
CVI	0	0	NA
Поновна ревакуларизација циљне лезије (TLR)	1 (3,13)	1 (2,44)	1,0000
PTCA	1 (3,13)	1 (2,44)	1,0000
CABG	0	0	NA
Поновна ревакуларизација циљног крвног суда (TVR)	1 (3,13)	3 (7,32)	0.6263
Поновна ревакуларизација другог крвног суда	1 (3,13)	0	0,4384
PTCA	1 (3,13)	0	0,4384
CABG	0	0	NA
Тромбоза стента	1 (3,13)	1 (2,44)	1,0000
Мала крварења	2 (6,25)	6 (14,63)	0.4526
Велика крварења	0	0	NA
Кумулативни догађаји током праћења 30 дана (MACCE)	3 (9,37)	6 (14,64)	0.7224

*MACCE=главни нежељени срчани и цереброваскуларни догађаји дефинисани као смрт (срчана и несрчана), реинфаркт миокарда, шлог, поновна ревакуларизација циљне (target) лезије (TLR), било перкутаном коронарном интервенцијом или bypass хирургијом, доказана тромбоза стента и велика крварења по TIMI класификацији.

Вредности су број и проценат болесника. CABG - coronary artery bypass grafting; PTCA - percutaneous transluminal coronary angioplasty; TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Кумулативна анализа нежељених догађаја (MACCE) за време хоспитализације и периода праћења од 30 дана показала је да је неки од нежељених догађаја имало 9 (12,32%) болесника - 3 (9,37%) болесника у групи I и 6 (14,64%) у групи II. Једна (2,44%) болесница је умрла, реинфаркт је имао један (3,13%) болесник у групи I и 3 (7,32%) у групи II. Поновну ревакуларизацију циљне лезије (TLR) један болесник (3,13%) у групи I и један болесник (2,44%) у групи II. Тромбоза стента регистрована је код једног (3,13%) болесника у групи I и код једног (2,44%) у групи II.

Табела 2. Кумулативни догађаји (MACCE) у периоду праћења од 30 дана

	Група I	Група II	p
	N (%)	N (%)	
Број болесника	32 (43,84)	41 (56,16)	
Смрт	0	1 (2,44)	1,0000
Реинфаркт миокарда	1 (3,13)	3 (4,88)	0.6263
CVI	0	0	NA
Поновна ревакуларизација циљне (target) лезије (TLR)	1 (3,125)	1 (2,44)	1,0000
Тромбоза стента	1 (3,125)	1 (2,44)	1,0000
Велика крварења	0	0	NA
Кумулативни догађаји током праћења 30 дана (MACCE)	3 (9,37)	6 (14,64)	0.7224

На основу резултата, током периода праћења болесника од 30 дана, не постоји статистички значајна разлика (9,37% vs 14,64% $p=0,7224$) што се тиче главних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја (MACCE) у групи I и групи II.

Дискусија

Праћењем главних нежељених кардијалних и цереброваскуларних догађаја (MACCE) током 30 дана од примарне PCI није нађена статистички значајна разлика у учесталости између две испитиване групе.

Оштећење ендотела, повећана реактивност тромбоцита приликом имплантације стента као страног тела, доводи до активације тромбоцита и покретања коагулационе каскаде. Зато се данас инсистира на двојној антиагрегацијској терапији пре, у току и годину дана после PCI (аспирин и тиенопиридин), а у случају PCI у акутном коронарном синдрому и примени GPIIb/IIIa антагониста (abciximab). Када се даје без ударне дозе, клопидогрел таблета од 75 mg дневно изазива изванредан степен инхибиције агрегације тромбоцита већ 2 сата после оралне примене, али максимална инхибиција се постиже након 3-7 дана. Ово кашњење се може знатно смањити коришћењем ударне дозе клопидогрела од 300-600 mg, али фармакодинамске студије се разликују у својим проценама када се постиже максималан ефекат инхибиције агрегације тромбоцита. Већа ударна доза клопидогрела од 600 mg, доводи до раније и снажније инхибиције агрегације тромбоцита у односу на дозу од 300 mg клопидогрела. Студија ARMYDA-2 показала је да већа ударна доза клопидогрела смањује учесталост морталитета, реинфаркта миокарда и поновне ревакуларизације 30 дана након интервенције са 12% на 4%. Поставља се питање како поступити у свакодневном раду у сали за катетеризацију срца како код елективних

PCI, а нарочито код ургентних *PCI*. Иако нису званично одобрене, постоје две стратегије за превазилажење овог проблема (иако се рутински користе у многим центрима широм света). Прва - давање клопидогрела свим болесницима који се упућују на коронарографију (без обзира да ли постоји индикација за *PCI*, излагање великог броја болесника непотребним агресивним антиагрегационим лековима и могућност изазивања компликација у виду крварења) или друга стратегија давање клопидогрела у сали за катетеризацију након коронарографије, када се утврди индикација за *PCI*, али када није постигнут “антитромботични статус”.

Посебан проблем представља отворено питање да ли у болесника са акутним коронарним синдромом, пре свега инфарктом миокарда и елевацијом *ST* сегмента, код којих је индикована хитна коронарографија и евентуална перкутана коронарна интервенција треба дати клопидогрел што раније, тј. непосредно по постављању дијагнозе или је прихватљиво и безбедно дати лек након транспорта у салу за катетеризацију срца пре почетка саме интервенције. Због тога смо дизајнирали студију која је пратила главне нежељене кардијалне и цереброваскуларне догађаје у болници и током 30 дана од *pPCI*.

У нашој студији релативно мали број укључених болесника може представљати ограничење студије да се донесе дефинитиван суд о значају што ранијег давања лека.

Закључак

У овој студији није нађен значајан утицај прехоспиталног давања двоструке антиагрегационе терапије (клопидогрела и аспирина) на појаву главних кардијалних и цереброваскуларних нежељених догађаја у периоду од 30 дана после примарне перкутане интервенције код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом *ST* сегмента.

Jelena Stefanović Nešković¹,
Goran Stanković², Aleksandra Grdinić¹,
Tanja Stojčevska³, Branimir Nešković¹,
Aleksandar Grdinić⁴, Angelina Stevanović⁵

¹Military Medical Academy, Clinic of Cardiology,
Belgrade, Serbia

²Clinic of Cardiology, Clinical Center of Serbia,
Belgrade, Serbia

³Municipal Emergency Medical Service,
Belgrade, Serbia

⁴Clinical Center of Montenegro, Montenegro

⁵Institute for Railroad Workers Health and Protection,
Serbia

Key words:

acute myocardial infarction with ST
segment elevation,
antiaggregational dual therapy,
primary percutaneous coronary
intervention

Influence of prehospital administration of clopidogrel in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation treated with primary percutaneous intervention on the occurrence of cardiac and cerebrovascular adverse events

Abstract

Introduction: Acute myocardial infarction is a form of heart disease, caused by complete occlusion of coronary artery. Dual antiplatelet therapy consisting of aspirin and clopidogrel makes the cornerstone of pharmacotherapy after primary percutaneous coronary intervention (pPCI) in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), with the aim of reducing the incidence of recurrent ischemic events.

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of pre-hospital benefits of clopidogrel, the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) in pPCI treated patients.

Method: The study was conducted as a prospective study from November 2008 to March 2010 in the Clinic of Cardiology, Clinical Center of Serbia. The study involved 73 patients with STEMI. The patients included in the study were divided into two groups: the first group included patients (N=32) that were given a dose of 600 mg of clopidogrel after STEMI diagnosis, and then transported to the cardiac catheterization room and underwent pPCI. The second group consisted of the patients (N = 41) that received clopidogrel after admission to cardiac catheterization room, immediately before primary PCI. In both groups of patients was followed occurrence of MACCE during the first 30 days after the intervention.

Results: In the follow-up period of 30 days, 9 patients had major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE). Adverse events had 3 patients (9.37%) in group I and 6 patients (14.64%) in group II. Myocardial reinfarction had 4 patients. In group I 1 patient (3.13%), in group II 3 patients (7.32%). One of the treated patients (2.44%) from group II died during follow-up. Target lesion revascularization (TLR) had 2 patients: one (3.13%) in the group I, and one (2.44%) in the group II. Target vessel revascularization (TVR) needed 4 patients. In group I 1 patient (3.13%), in group II 3 patients (7.32%). A minor bleeding had 8 patients, 2 patients (6.25%) in group I and 6 patients (14.63%) in group II. In our study, there was no occurrence of cerebral infarction during the follow-up period.

Conclusion: In this study, no significant effect was found of pre-hospital giving loading dose of clopidogrel on the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events within 30 days after primary percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction and ST-segment elevation.

Литература

References

1. Steinhubl S, Roe MT. *Optimizing platelet P2Y12 inhibition for patients undergoing PCI*. Cardiovasc Drug Rev. 2007;25:188-203
2. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. *Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study*. Lancet 2001;358:527-33.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. *Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention*. J Am Coll Cardiol. 2006;47:939-43.
4. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, et al. *Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization*. J Am Coll Cardiol. 2004;44:2133-6.

Примљен • Received: 07/04/2013

Прихваћен • Accepted: 29/07/2013