

---

# Gydymo trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais bei ADF receptorių antagonistais įrodymai

---

**J. Donald Easton**

*Neurologijos skyrius,  
Brown universitetas,  
Providence, R.I., JAV*

**Santrauka.** Įrodyta, kad trombocitų agregaciją slopinantys vaistai užkerta kelią grupės aterotrombozės komplikacijų išsivystymui. Tarp šių komplikacijų yra ir praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) bei išeminis insultas. Klopidogrelis ir tiklopidinas yra adenosino difosfato (ADP) receptorių antagonistai, slopinantys ADP sukeltą fibrinogeno jungimąsi prie trombocitų, būtiną trombocitų agregacijos proceso etapą. Antiagregantų tyrėjų bendradarbiavimas (angl. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*) neseniai paskelbė metaanalizės duomenis, kurioje buvo vertinamas trombocitų agregaciją slopinančio gydymo veiksmingumas ligoniams, sergantiems įvairiomis aterosklerozės išraiškėmis. Iš viso į šią analizę buvo įtraukta 135 000 ligonių, lyginant trombocitų agregaciją slopinančių vaistų veikimą su kontrole, ir 77 000, lyginant skirtingų trombocitų agregaciją slopinančių vaistų režimų veikimą. Ši metaanalizė nustatė, kad apskritai trombocitų agregaciją slopinantis gydymas sumažina bendrą insulto, miokardo infarkto (MI) ar kraujagyslių ligų sukeltos mirties galimybę 22%, o trombocitų agregaciją slopinantis gydymas nemirtino insulto galimybę sumažina 25% plačiu ligonių, kurie anksčiau yra sirgę smegenų kraujagyslių liga arba ne, diapazonu. Atliekant CAPRIE tyrimą, kuriame klopidogrelis buvo lyginamas su acetilsalicilo rūgštimi (ASR), buvo nustatytas 10% insulto, MI ar kraujagyslių ligų sukeltos mirties galimybės sumažėjimas klopidogrelio naudai ( $p=0,03$ ). Metaanalizėje, kurią atliko Cochrane insulto grupė (angl. *Cochrane Stroke Group*), gydymas ADP receptorių antagonistais reikšmingai sumažino sunkių kraujagyslinių komplikacijų (insulto, MI ar kraujagyslių ligų sukeltos mirties) galimybę 9% ( $2p=0,01$ ), o bet kokio insulto – 12%. Klopidogrelio saugumas ir toleravimas buvo pranašesnis už tiklopidino ir bent jau tokie patys kaip ASR. CURE tyrime, vartojant klopidogrelį kartu su standartiniu gydymu (visi ligoniai vartojo ASR), buvo stebima ilgalaikė nauda, kai santykinė rizika pirminiam kraujagyslių ligų sukeltos mirties, MI ar insulto rezultatui ( $p<0,001$ ) sumažėjo 20% ligoniams, sergantiems nestabilia krūtinės angina arba ne Q bangos MI. Pastovi šio gydymo nauda buvo matoma visuose ligonių pogrupiuose, tarp jų ir insultu sirgusių ligonių. Dar vėliau CREDO tyrimas parodė augančią prailginto klopidogrelio vartojimo kartu su ASR naudą ligoniams, kuriems atliekama elektivi PKI, kai bendra kraujagyslių ligų sukeltos mirties, MI ir insulto rizika po 12 mėnesių gydymo sumažėjo 27% ( $p=0,02$ ), o insulto rizika per tą patį laiką sumažėjo 25%. Šiuo metu atliekamas MATCH tyrimas tikrina hipotezę, kad ilgalaikis klopidogrelio vartojimas kartu su ASR yra pranašesnis už vieno klopidogrelio vartojimą, mažinant sunkių išeminių komplikacijų išsivystymą ligoniams, kuriems neseniai buvo įvykęs praeinantis smegenų išemijos priepuolis ar išeminis insultas ir kurie turi didelę pakartotinės aterotrombozės riziką. Neurologijoje planuojami nauji klopidogrelio kartu su standartiniu gydymu (tarp jo ASR) tyrimai. Tai būtų SPS3, tiriantis ligonius, sergančius mažais požieviniais insultais, ir ATARI, tiriantis ligonius, neseniai persirgusius PSIP.

**Raktažodžiai:** acetilsalicilo rūgštis, gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais, klopidogrelis, insultas

*Autorinė teisė © 2003 S. Karger AG,  
Basel*

Neurologijos seminarai 2003; Priedas Nr. 3: 23–28

---

## ĮVADAS

Aterotrombozė yra ūminis patofiziologinis procesas, kurio metu ant įtrūkusios arba išopėjusios aterosklerozinės plokštelės įvyksta trombocitų aktyvacija ir agregacija [1]. Klinikinės aterotrombozės išraiškos apima praeinantį smegenų išemijos priepuolį (PSIP), išeminių insultą, nestabilią krūtinės anginą, miokardo infarktą (MI) bei protarpinį šlubavimą [2]; be to, ligoniams, kuriems pasireiškia vieno kraujagyslių baseino simptominė liga, ši liga paprastai yra difuzinė, todėl jiems yra vėlesnių komplikacijų kitame

kraujagyslių baseine išsivystymo rizika. Tai rodo ligonių, persirgusių galvos smegenų insultu, atvejai, kai vėlesnė širdies ligų rizika prilygsta ar net viršija pakartotinio galvos smegenų insulto riziką [3–7]. Įrodyta, kad gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais padeda išvengti didelės grupės aterotrombozinių komplikacijų, o tarptautinėse rekomendacijose nurodoma, kad, norint sumažinti pakartotinio insulto ir kitų kraujagyslių ligų sukeltų išeminių komplikacijų riziką, visiems ligoniams, patyrusiems galvos smegenų insultą arba PSIP, reikėtų skirti nuolatinį gydymą trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais [8, 9].

Pagrindinis trombocitų vaidmuo lėtiniame aterogenezės procese bei šio proceso sukeltos komplikacijos lėmė tam tikrų trombocitų agregaciją slopinančių vaistų atradimą ir jų įvertinimą. Šiuo metu esantys trombocitų agregaciją slopinantys vaistai, kurie skiriami galvos smegenų insulto profilaktikai, yra acetilsalicilo rūgštis (ASR), adenozino difosfato receptorių antagonistai klopidoirelis ir tiklopidinas bei dipiridamolis (skiriamas vienas arba derinant su maža ASR doze). Priešingai nei ASR, kuri slopina ciklooksigenazės aktyvumą ir galiausiai trombocitų aktyvinimo tromboksano A<sub>2</sub> kelią [10], klopidoirelis, kaip ir tiklopidinas, yra specifinis P2Y<sub>12</sub> ADF receptoriaus, randamo ant žmogaus trombocitų, inhibitorius, kuris negrįžtamai slopina ADF jungimąsi prie trombocitų membranos [11]. Dipiridamolio veikimo mechanizmas yra mažiau aiškus ir paskelbta, kad šis vaistas pasižymi trombocitų agregaciją slopinančiomis bei vazodilatacinėmis savybėmis [12].

### **ANTIAGREGANTŲ TYRĖJŲ BENDRADARBIAVIMO METAANALIZĖ (ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION META-ANALYSIS)**

Antiagregantų tyrėjų bendradarbiavimo (*Antithrombotic Trialists' Collaboration*) mokslininkai neseniai paskelbė duomenis svarbiausios atnaujintos metaanalizės, įvertinusios trombocitų agregaciją slopinančių vaistų veiksmingumą ligoniams, sergantiems įvairiomis aterosklerozės išraiškomis, tarp jų PSIP ir išeminiu insultu, taip pat ir kitiems ligoniams, kuriems yra aterosklerozinių komplikacijų išsivystymo rizika [13]. Galutinė analizė apėmė 287 atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių tyrimus, kuriuose dalyvavo 135 000 ligonių, lyginant trombocitų agregaciją slopinančius vaistus su placebo, ir 77 000 ligonių, lyginant skirtingus antitrombotinius režimus. Taip pat buvo įtraukti duomenys iš pastaraisiais metais atliktų didelių tyrimų, tokių kaip CAPRIE [14], ESPS2 [15], CAST [16] ir IST [17].

Naujausi duomenys papildomai patvirtino ankstesnių metaanalizių rezultatus [18]. Be to, naujausios žinios apėmė svarbiausius naujus duomenis ligonių, kurie buvo sirgę galvos smegenų insultu arba PSIP, taip pat tų, kurie buvo pradėti anksti gydyti po persirgto ūminio insulto ir kurie serga stabilia krūtinės angina, prieširdžių virpėjimu, periferinių kraujagyslių liga arba cukriniu diabetu bei kitų grupių ligonių, kuriems gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais buvo neabejotinai naudingas. Apskritai gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais sumažino sunkių kraujagyslių ligų sukeltų komplikacijų galimybę iki 22%, nemirtino galvos smegenų insulto – iki 25%, nemirtino MI – 34% ir mirties nuo kraujagyslių ligų – 15% [13]. Remiantis ASR su kontrole lyginančių tyrimų duomenimis, pasirodė, kad kraujavimo rizika priklauso nuo dozės, tačiau įrodymų, kad dėl ASR dozės dydžio skirtųsi veiksmingumas, nebuvo. Įdomu tai, kad toks pats efektas stebėtas, atliekant CURE tyrimą, kuriame visiems

ligoniams kasdien buvo skiriama ASR, tačiau tiksli dozė (75–325 mg) priklausė nuo tyrėjo nuožiūros [19].

Remiantis CAPRIE tyrimo duomenimis [14], metaanalizė parodė statistiškai reikšmingą 10% (±4%) sudėtinio galvos smegenų insulto (visų priežasčių), MI arba kraujagyslių ligų sukeltos mirties rezultato galimybės sumažėjimą (10,1, palyginti su 11,1%) klopidoirelio naudai, palyginti su ASR (p=0,03). Tai atitinka 12% (±7%) to paties rezultato, gauto iš keturių tyrimų, lyginančių tiklopidiną su ASR (skiriamus ligoniams, kuriems pasireiškė skirtinga aterosklerozės klinika) sukauptų duomenų, galimybės sumažėjimą [13].

### **ASR TYRIMAI, DALYVAUJANT LIGONIAMS, PERSIRGUSIEMS GALVOS SMEGENŲ INSULTU**

1999 metais Algra ir van Gijn [20] paskelbė 11 placebo kontroliuojamų tyrimų, kurių metu ASR buvo skiriama ligoniams, anksčiau persirgusiems PSIP arba išeminiu insultu, metaanalizės rezultatus. Sukauptų duomenų, tiriant 10 000 ligonių, rezultatai parodė santykinės sudėtinio kraujagyslių ligų sukeltų mirčių, MI arba galvos smegenų insulto rezultato rizikos sumažėjimą 13% (95% PI 6–19%). Kaip pastebi patys autoriai, šie duomenys parbrėžia, kad reikalingas veiksmingesnis gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais.

### **COCHRANE DUOMENŲ APIE ADF RECEPTORIŲ ANTAGONISTUS METAANALIZĖ**

Visų atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių tyrimų, kuriuose tiesiogiai buvo lyginamas ADF receptorių antagonistas su ASR, susistemintą apžvalgą neseniai paskelbė Cochrane insulto grupė (angl. *Cochrane Stroke Group*) [21]. Ši analizė nustatė keturis tyrimus, kuriame dalyvavo 22 566 didelės rizikos grupės ligoniai, sergantys kraujagyslių liga, tarp jų 9840 ligonių, kurių apibrėžiama būklė buvo simptominė galvos smegenų kraujagyslių liga. Apskritai metaanalizė parodė, kad gydymas ADF receptorių antagonistais buvo pranašesnis už gydymą ASR. Šis gydymas sumažino sunkių kraujagyslių ligų sukeltų komplikacijų, t. y. galvos smegenų insultų (visų priežasčių), MI arba kraujagyslių ligų sukeltų mirties atvejų, galimybę iki 9% (galimybių santykis (GS)=0,91, 95% PI 0,84–0,98; 2p=0,01). Ir tai atitinka 11 prevencinių (95% PI 2–19) atvejų 1000 ligonių, gydytų maždaug dvejus metus. Palyginus gydymą ASR su gydymu ADF receptorių antagonistu, pastarasis turėjo pastovų palankų poveikį antrinio veiksmingumo pasekmių grupei. Vartojant ADF receptorių antagonistą, reikšmingai sumažėjo visų priežasčių galvos smegenų insultų išsivystymo dažnis (GS=0,88, 95% PI 0,79–0,98) bei buvo nustatytas polinkis reikšmingam išeminio insulto/nežinomos etiologijos insulto (GS=0,90, 95% PI 0,81–1,01), MI (GS=0,88, 95% PI 0,76–1,01), kraujagyslių ligų sukeltos mirties/nežinomos etiologijos mirties atvejų (GS=0,93,

95% PI 0,82–1,06) bei visų priežasčių mirštamumo (GS=0,95, 95% PI 0,85–1,05) sumažėjimui.

Lyginant klopidogrelio ir tiklopidino nepageidaujamus poveikius, paaiškėjo, kad klopidogrelis yra saugesnis ir geriau toleruojamas vaistas nei tiklopidinas. Kadangi vartojant klopidogrelio pasireiškė nedaug dažnesnis odos bėrimas nei vartojant ASR (GS = 1,32, 95% PI 1,17–1,50), atitinkamas galimybių santykis, vartojant tiklopidino, sudarė 2,23 (GS=2,23, 95% PI 1,74–2,86). Skirtumas tarp klopidogrelio ir tiklopidino buvo labai reikšmingas (2p=0,0003). Be to, vartojant klopidogrelio, palyginti su ASR, nepasireiškė neutropenijos (GS=0,63, 95% PI 0,29–1,36) arba trombocitopenijos (GS=1,00, 95% PI 0,57–1,74) [21].

### CAPRIE

Klopidogrelio veiksmingumas buvo įrodytas, atlikus CAPRIE tyrimą, kuriame klopidogrelis buvo lyginamas su ASR 19 185 ligoniams, sergantiems simptomine ateroskleroze [14]. CAPRIE tyrimo metu, vartojant klopidogrelio, santykinės rizikos sumažėjimas buvo 8,7% (arba 10% galimybės sumažėjimas), esant jungtinei išeminio insulto, MI arba kraujagyslių ligų sukeltos mirties rizikai, kas yra pirminis tyrimo rezultatas (p=0,043). Tolesnė CAPRIE duomenų analizė parodė pastovią klopidogrelio, palyginti su ASR, naudą atskiroms pirminio rezultato sudedamosioms dalims [14, 22, 23] ir visai sudėtinio rezultato, susijusio su kraujagyslių išemija, grupei [24–26]. Didžiausia klopidogrelio, palyginti su ASR, nauda buvo stebėta mirtiniams ir nemirtiniams MI, kai santykinė rizika sumažėjo 19,2% (p=0,008) [22].

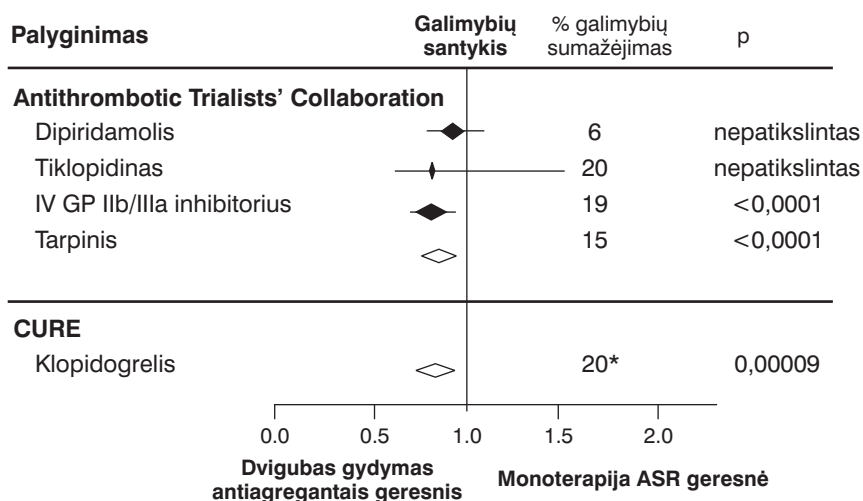
### DVIGUBAS GYDYMAS TROMBOCITŲ AGREGACIJĄ SLOPINANČIAIS VAISTAIS

#### Dabartiniai duomenys

Mechanistiniai tyrimai parodė, kad glikoproteino (GP) IIb/IIIa receptorių aktyvinime ir po to vykstančiame trombocitų aktyvinime dalyvauja daug agonistų ir signalinių kelių [27]. Šis supratimas davė pradžią tokiai hipotezei: slopinant trombocitų P2Y<sub>12</sub> ADF receptorių antagonistą bei kartu tromboksaną A<sub>2</sub>, atsiranda galimybė slopinti trombocitus. Iš tikrųjų sinergistinis trombocitų agregaciją slopinantis poveikis yra stebimas, kad klopidogrelio vartojama kartu su ASR, ir šis efektas buvo įrodytas, atliekant tyrimus su gyvūnais [28–30] ir dalyvaujant ligoniams, persirgusiems MI [31].

Paskutinėje antiagregantų tyrėjų bendradarbiavimo metaanalizėje (angl. *Antithrombotic Trialists' Collaboration Meta-Analysis*) taip pat pateikta naujausia informacija iš atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių tyrimų, kuriuose buvo lyginamas dvigubas gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais su atskirai vartojama ASR. Paskutinė metaanalizė, kuri apima ESPS2 tyrimo duomenis [15], parodė, kad dipiridamolio ir ASR derinys buvo susijęs su nereikšmingu 6% (±6%) kraujagyslių ligų sukeltos mirties, MI arba galvos smegenų insulto galimybės sumažėjimu, palyginti su viena ASR (2 pav.). Kiekvienos šio rezultato sudedamosios dalies analizė parodo, kad tik nemirtino galvos smegenų insulto skaičius buvo mažesnis ligoniams, gydytiems dipiridamoliu ir ASR, ir kad šie rezultatai yra gauti atlikus vieną didelį tyrimą, t. y. ESPS2 [13]. Trumpalaikis gydymas intraveniniu GP IIb/IIIa antagonistu, jį derinant su ASR ir ASR monoterapija, buvo palyginti penkiolikoje tyrimų. Sukaupiti duomenys rodo 19% (±4%) galimybių sumažėjimą šiam deriniui (p<0,0001). Vienas tyrimas palygino tiklopidiną, jį derinant su ASR ir vieną ASR ligoniams, kuriems atliktas vainikinių arterijų stentavimas [32]. Šis tyrimas parodė, kad ADF receptoriaus antagonistas, jį derinant su ASR, buvo susijęs su kraujagyslių sukeltos mirties, galvos smegenų insulto arba MI išsivystymo 20% sumažėjimu (p=nepatikslintas).

Po paskutinės antiagregantų tyrėjų bendradarbiavimo metaanalizės (angl. *Antithrombotic Trialists' Collaboration Meta-Analysis*) paruošimo du atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių tyrimai pateikė įrodymų, remiančių ilgalaikį klopidogrelio vartojimą ASR fone ligoniams, kurie serga vainikinių arterijų liga pasireiškiančia ateroskleroze. CURE tyrimas parodė klopidogrelio naudą ligoniams, sergantiems nestabilia krūtinės angina ir MI be Q bangos [33]. CURE tyrime klopidogrelis buvo susijęs su 20% santykinės pirminio galvos smegenų kraujagyslių sukeltos mirties, galvos smegenų insulto arba MI rezultato rizikos sumažėjimu (p<0,001) (1 pav.) [33]. Svarbu tai, kad ilgalaikis gydymas klopidogreliu CURE tyrimo metu (ilgiau-



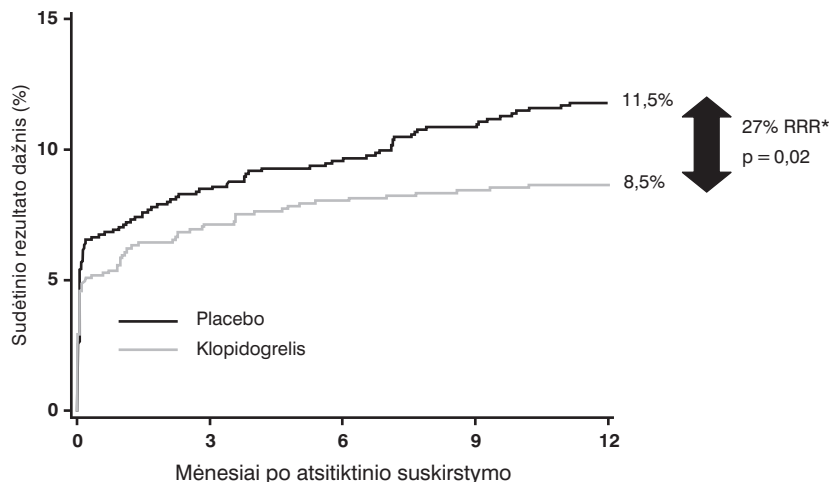
1 pav. Skirtingas dvigubo gydymo trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais veiksmingumas, siekiant išvengti didžiųjų aterosklerozės komplikacijų [13, 33].

\*Santykinės rizikos sumažėjimas

siai 12 mėnesių) buvo susijęs su ilgalaikėje nauda, palyginti su placebo, o santykinė klopidogrelio nauda buvo pastovi kiekvienai pirminio rezultato sudedamajai daliai, įskaitant 14% santykinės visų priežasčių galvos smegenų insultų rizikos sumažėjimą. Klopidogrelio nauda pirminiam rezultatui buvo stebėta iš anksto atrinktuose pogrupiuose. Šie pogrupiai apėmė didesnės rizikos ligonius, kurie sirgo cukriniu diabetu, anksčiau persirgo MI, bei tuos, kuriems buvo padidėjęs širdies fermentų arba žymenų kiekis išėjties taške. Ypačingą susidomėjimą neurologams sukėlė pastebėjimas, kad 506 CURE tyrimo ligoniams, kurie buvo anksčiau patyrę galvos smegenų insultą, bendras pirminio tyrimo rezultato dažnis buvo didesnis nei tų, kurie anksčiau nesirgo GSI

(n=12 056 ligoniai), tuo tarpu klopidogrelio nauda abiem ligonių populiacijoms buvo pastovi. Šie duomenys prilygsta pastaruosiu metu atliktai Budal ir kt. [34] analizei, kurioje CURE ligoniai buvo suskirstyti į mažos, vidutinės ir didelės rizikos ligonius pagal TIMI rizikos taškus. Šio tyrimo rezultatai parodė pastovią klopidogrelio naudą visoms TIMI rizikos grupėms, tačiau didžiausia absoliuti nauda buvo didžiausios rizikos grupės ligoniams.

Neseniai CREDO (angl. *Clopidogrel for Reduction of Events During Observation*) tyrimas patvirtino svarbią ir ilgalaikę gydymo klopidogreliu standartinės terapijos fone, vartojant ir ASR, naudą ligoniams, kuriems atliekama elektivi PKI. Atliekant CREDO tyrimą, 2116 ligonių, siųstų PKI arba kuriems buvo didelė tikimybė, kad bus atliekama PKI, buvo suskirstyti atsitiktiniu būdu į tuos, kuriems prieš procedūrą buvo skiriama įvadinė klopidogrelio dozė, ir tuos, kuriems buvo skiriamas placebo. Po PKI visiems ligoniams buvo skiriama 75 mg klopidogrelio parai 28 dienas. Nuo 29 dienos iki 1 metų ligoniai, kuriems buvo skirta įvadinė klopidogrelio dozė, vartojo 75 mg klopidogrelio parai, o kontrolinės grupės ligoniams buvo skiriamas placebo. Visiems ligoniams viso tyrimo metu buvo skiriama ASR. Ilgalaikiai tyrimo duomenys parodė, kad geriau klopidogrelio skirti 12 mėnesių po PKI, o ne 1 mėnesį, kadangi ilgalaikis klopidogrelio vartojimas buvo susijęs su 26,9% santykinės mišrių mirties atvejų, MI arba galvos smegenų insulto, išsivysčiusių 1 metų laikotarpiu, rizikos sumažėjimu (p=0,023) (2 pav.) [35]. Kaip parodė CURE tyrimas, ilgalaikis gydymas klopidogreliu CREDO tyrimo sumažino kiekvienos pirminio rezultato sudedamosios dalies dažnį, įskaitant 25,1% visų priežasčių galvos smegenų insulto sumažėjimą. Be to, įvadinė klopidogrelio dozė 6 h prieš PKI, 38,6% sumažino mirties, MI išsivystymo arba skubios kraujagyslės revaskuliarizacijos būtinybės per 28 dienas derinį (p=0,05). Šie duomenys patvirtina ankstyvo ir ilgalaikio klopidogrelio vartojimo naudą, matomą CURE ligonių, kuriems po atsitiktinės atrankos buvo atlikta PKI, PCI-CURE pogrupyje [36].



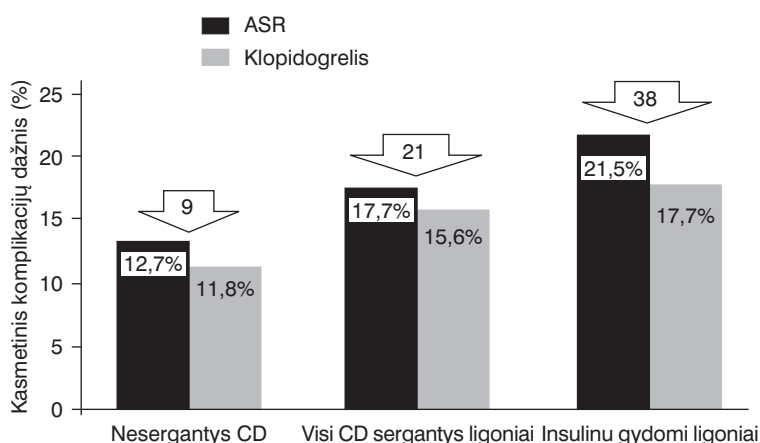
2 pav. Kaplan-Meier kreivė sudėtiniam mirties, MI arba GSI po ilgalaikio gydymo klopidogreliu arba placebo rezultatui CREDO tyrimo.

\*Santykinės visų priežasčių GSI išsivystymo rizikos sumažėjimas, ilgą laiką skiriant klopidogrelį, buvo 25,1% [perspausdinta leidus, 35].

## KLOPIDOGRELIO ATEITIES PERSPEKTYVOS NEUROLOGIJOJE

Nors, atliekant CURE tyrimą, buvo parodyta klopidogrelio nauda nestabilia krūtinės angina ir ne Q bangos MI sergantiems ligoniams, vartojant jo standartinio gydymo fone (ir ASR) [33], šio gydymo nauda nebuvo įrodyta tarp neseniai smegenų kraujagyslių aterotromboze persirgusių ligonių. Tą planuojama iširti dabar vykstančiame MATCH (angl. *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke*) tyrimo [37]. MATCH ilgalaikio klopidogrelio vartojimo, kartu su ASR, veiksmingumą ir saugumą lygina su klopidogrelio monoterapijos veiksmingumu ir saugumu. Tai yra tarptautinis atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių dvigubai slaptas tyrimas, kuriame dalyvauja neseniai PSIP ar išeminiu insultu persirgę ligoniai, turintys papildomų su padidėjusia pakartotinės aterotrombozės rizika, t. y. anksčiau persirgtu išeminiu insultu, MI, buvusia krūtinės angina [38], simptomine periferinių kraujagyslių liga [39] arba cukriniu diabetu (3 pav.) [40], susijusių veiksnių. Ligoniai atsitiktine tvarka suskirstyti į dvi grupes. Vieni jų vartoja 75 mg/d ASR, kiti atitinkamai placebo. Be to, abiejų grupių ligoniai kaip standartiniam gydymui vartoja po 75 mg/d klopidogrelio. Ligoniai vartoja tyrimo vaistų ir po suskirstymo yra stebimi 18 mėnesių. Pirminis veiksmingumo įvertinimo rezultatas yra išeminio insulto, MI, kraujagyslių ligos sukeltos mirties arba pakartotinio hospitalizavimo dėl ūmios išemijos derinys gydymo metu. Ligonų įtraukimas į tyrimą buvo baigtas 2002 metų balandį. Iš viso buvo įtrauktas 7601 ligonis iš 28 šalių. Šio svarbaus tyrimo pirminių duomenų laukiama 2004 metais.

Planuojami ir kiti klopidogrelio tyrimai neurologijos srityje. ATARI tyrimo bus naudojamas faktorialo modelis, siekiant palyginti klopidogrelio, mažos molekulinės masės heparino, abiejų vaistų ir nė vieno iš šių vaistų panaudoji-



3 pav. Padidėjęs komplikacijų dažnis ir sustiprėjusi klopidogrelis, palyginti su ASR, nauda CAPRIE tyrime ligoniams, kurie tyrimo pradžioje sirgo cukriniu diabetu. Duomenys pateikti kaip sudėtinis kraujagyslių ligų sukeltos mirties, MI, GSI arba pakartotinės hospitalizacijos dėl išemijos ar kraujavimo rezultatas. Skaičiai rodyklių viduje rodo išvengtų komplikacijų skaičių 1000 ligonių per metus [perspausdinta leidus, 40].

mą baziniu gydymu ASR fone ligoniams, kurie patyrė PSIP per paskutiniuosius 12 valandų. Pirminis ATARI rezultatas bus kraujagyslių sukeltos mirties, išeminio insulto ar MI derinys. SPS3 (angl. *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*) tyrimas vertins klopidogrelis veiksmingumą mažais požieviniais insultais (lakūniniais infarktais) sergantiems ligoniams. Nors šis insulto pogrupis apima tik apie 25% visų smegenų infarktų, trombocitų agregaciją slopinančio ir kraujospūdį mažinančio gydymo poveikis kol kas nebuvo tirtas tokioje klinikinėje situacijoje. Todėl SPS3 klopidogrelis vartojimą kartu su ASR lygins vien tik su ASR vartojimu, o įprastinį kraujospūdį mažinantį gydymą su intensyviu kraujospūdžio mažinimu, siekiant užkirsti kelią pakartotinių insultų ir kraujagyslių ligų sukeltų komplikacijų išsivystymui požieviniais insultais sergantiems ligoniams.

Tolesnis didelės apimties tyrimas yra CHARISMA (angl. *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance*) – dvigubai slaptas, atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuris vertins ilgalaikį klopidogrelis veiksmingumą ir saugumą plačiu didelę aterosklerozės riziką turinčių ligonių diapazonu. CHARISMA klopidogrelį lygins su placebo standartinio gydymo fone (ir mažos dozės ASR). Planuojama, kad tyrime dalyvaus per 15 000 didelės rizikos ligonių (vertinant aterosklerozės rizikos veiksnių ir/ar užfiksuotos smegenų kraujagyslių ligos ir/ar užfiksuotos vainikinių kraujagyslių ligos ir/ar simptominės periferinių kraujagyslių ligos derinį) [40].

## IŠVADOS

ADP receptorių antagonistai klopidogrelis ir tiklopidinas, palyginti su ASR, pasižymi pranašesniu apsauginiu poveikiu prieš sunkias aterosklerozės komplikacijas (insultą, MI ar kraujagyslių ligų sukeltą mirtį). Tačiau klopidogrelis

už tiklopidiną pranašesnis, vertinant jo saugumą ir toleravimą. Žymus CURE tyrimas pateikia klopidogrelis vartojimo kartu su ASR „principo įrodymą“, kad šis gydymas turi didėjančią naudą didelės aterosklerozės rizikos ligoniams. Remiantis numanomais klopidogrelis ir ASR veikimo mechanizmais ir aterosklerozės patofiziologija, galima drąsiai iškelti hipotezę, kad dvigubas gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais turės naudos ligoniams, kuriems pasireiškia smegenų kraujagyslių aterosklerozė. Tai yra MATCH ir planuojamų SPS3 ir ATARI tyrimų pagrindinė tema. Šie svarbūs nauji tyrimai sudaro didelės programos dalį, kurios tikslas yra dar geriau įvertinti klopidogrelis vartojimo kartu su ASR veiksmingumą ir saugumą įvairių klinikinių aplinkybių situacijose.

## Literatūra

- Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1227–1234.
- Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(suppl 1): 1–6.
- Broderick JP, Philips SJ, O’Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. *Stroke* 1992; 23: 1250–1256.
- Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-Term survival after first-ever stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24: 796–800.
- Hartmann A, Rundek T, Mast H, Paik MC, Boden-Albala B, Mohr JP, Sacco RL. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001; 57: 2000–2005.
- Sacco RL. Risk Factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995; 45: S10–S14.
- Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(suppl): 14–19.
- Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119: 300S–320S.
- European Stroke Initiative Executive Committee. European Stroke Initiative recommendation for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 335–351.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232–235.
- Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2Y<sub>12</sub>, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 379–383.
- Vane JR, Meade TW. Second European Stroke Prevention Study (ESPS 2): Clinical and pharmacological implications. *J Neurol Sci* 1997; 145: 123–125.
- Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.

14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
15. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
16. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
17. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
18. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
19. Peters RJG, Zao F, Lewis BS, Fox KAA, Yusuf S on behalf of the CURE Investigators. Aspirin dose and bleeding events in the CURE study. *Eur Heart J* 2002; 23(abstr suppl): 510.
20. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 255.
21. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-1784.
22. Cannon C. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002; 90: 760-762.
23. Easton JD. Benefit of clopidogrel in patients with symptomatic cerebrovascular disease. *Neurology* 1998; 50(suppl 4): A157.
24. Easton JD. Net benefit of clopidogrel over aspirin for the prevention of atherothrombotic events. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(suppl 4): 46.
25. Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ on behalf of the CAPRIE Investigators. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischaemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. *Am Heart J* 2000; 140: 67-73.
26. Rupprecht HJ. Consistency of the benefit of clopidogrel across a range of vascular-related endpoints: Results from CAPRIE. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl): 52.
27. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101: 199-209.
28. Harker LA, Marzec UM, Kelly AB, Chronos NRF, Sundell IB, Hanson SR, Herbert JM. Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates. *Circulation* 1998; 22: 2461-2469.
29. Herbert JM, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lale A, Savi P. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998; 80: 512-518.
30. Makkar RR, Eigler S, Kaul S, Frimerman A, Nakamura M, Shah PK, Forrester JS, Herbert JM, Litvack F. Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis. *Eur Heart J* 1998; 19: 1538-1546.
31. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin WA, Gebauer MU, Haeberli A, Meyer BJ. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: Enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 699-705.
32. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip ZD, Ho KK, Giambartolemei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kutz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
33. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
34. Budaj A, Yusuf S, Mehta S, Fox KAA, Tognoni G, Zhao F, Chrolavicius S, Hunt D, Keltai M, Grazia Franzosi M for the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106: 1622-1626.
35. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
36. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht HJ, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KAA, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. 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: 527-533.
37. Anonymous. Major ongoing stroke trials. *Stroke* 2002; 33: 1728-1737.
38. Hacke W, Hirsch AT, Topol EJ. The benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in high-risk subgroups with a prior history of ischaemic events. *Eur Heart J* 1999; 20(abstr suppl): 666.
39. Hirsch AT, Hacke W, Topol EJ, Criqui MH, Hiatt WR, Creager MA. The morbidity of peripheral arterial disease: A powerful and consistent predictor of clinical cardiovascular ischaemic risk. *Eur Heart J* 1999; 20(abstr suppl): 415.
40. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625-628.