

Синергизм воздействия модуляторов ренин-ангиотензиновой системы, аторвастатина и аспирина в комбинации с клопидогрелем при нестабильной стенокардии

А.В.Давтян, Р.С.Габриелян, А.Б.Габриелян

*Отделение ишемической болезни сердца НИИ кардиологии
0044, Ереван, ул.П.Севака, 5*

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, маркеры, синергизм

В патогенезе нестабильной стенокардии (НС), как проявления острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКС БП ST), основные изменения, характеризующие нестабильность атеросклеротической бляшки, обусловлены различными патогенетическими механизмами, с участием воспалительного компонента, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), с сопутствующей дисфункцией эндотелия. При повреждении липидного ядра атеросклеротической бляшки тромбогенные субстанции попадают в кровоток, что приводит к адгезии и активации тромбоцитов. Из активированных тромбоцитов происходит выброс вазоактивных и прокоагулянтных веществ, что также приводит к агрегации тромбоцитов.

Важная ключевая роль тромбоцитов в развитии и исходах ОКС БП ST несомненна. Фибриноген участвует в процессе тромбоза через фибринообразование, агрегацию тромбоцитов. Имеются указания на прогностическое значение уровня фибриногена при ОКС БП ST [5, 16]. Известно, что аспирин, угнетающий образование тромбина посредством блокады синтеза тромбоксана, является общепринятым антитромбоцитарным средством [10,14]. В литературе имеются данные о целесообразности использования нескольких антитромбоцитарных средств при лечении больных с ОКС [6]. Тиенопиридины (и, в частности, клопидогрел, оказывающий аналогично аспирину антиагрегантное воздействие, но в отличие от него – путем блокирования АДФ механизма) входят в число средств, рекомендованных для усиления эффектов аспирина [15]. Данные об эффективности подобного лечения немногочисленны, дискуссионны и практически отсутствуют сведения о комбинированном применении статинов, модуляторов РААС–ИАПФ, БАТ₁Р,

аспирина в сочетании с клопидогрелем у больных с ОКС БП ST, НС. По эффективности воздействия на механизмы дестабилизации атероматозной бляшки особое место отводится статинам, обладающим, помимо липидснижающего действия, также значительными плеотропными свойствами [11, 13]. Имеются сведения об эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов АТ₁ рецепторов (БАТ₁Р) при НС [4,12]. В литературе и в наших предыдущих исследованиях [2, 7-9] имеются сведения о совместном применении статинов, аспирин с эффективно воздействующими на дисфункцию эндотелия модуляторами РААС-ИАПФ и БАТ₁Р при НС и, вместе с тем, практически отсутствуют данные о применении тиаенопиридина-клопидогрела в сочетании с вышеотмеченной комбинацией препаратов. Целесообразность отмеченной комбинации во многом обусловлена эффективностью воздействия на дисфункцию эндотелия, на важные патогенетические звенья НС через различные пути, включая действие клопидогрела на уменьшение адгезии и активации тромбоцитов, а также возможным, при совместном применении с аспирином, синергизмом действия на важные патогенетические звенья НС.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение эффективности терапии комбинацией аторвастатина, периндоприла, эпросартана и клопидогрела при НС с оценкой динамики показателей ЭКГ, холтеровского ЭКГ-мониторирования, ЭхоЭКГ параметров, липидов крови, уровня маркера воспаления С-реактивного белка (С-РБ), маркера фибринообразования и риска ишемических событий фибриногена и конечных точек.

Материал и методы

Обследованы 44 больных обоих полов в возрасте 42-70 лет (в среднем $53,3 \pm 1,1$ лет). Всем больным проводилась стандартная ЭКГ в 12 отведениях. Изучались показатели суточного ЭКГ-мониторирования, осуществленного с помощью монитора «САС-282» с последующей компьютерной обработкой данных. Выполнялись двумерная эхокардиография и доплер-эхокардиография в импульсно-волновом режиме на эхокардиографах «Hewlett-Packard Sonos 100», «Aloka SSD-710». Липиды крови, фибриноген плазмы определялись с помощью наборов реактивов фирмы «Нипан» в лаборатории биохимии НИИ кардиологии РА. Маркер воспалительной активности С-РБ определялся в лаборатории иммунологии НИИ кардиологии РА с применением метода ELISA на анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием коммерческих наборов. Клиническая оценка заболевания по результатам лечения и развитию конечных точек проводилась с использованием разработанной нами оценочной шкалы. Пациенты обследовались в момент поступления, на исходе первых суток, а также в динамике на 7-й и 17-21-й дни лечения.

Больные были разделены на две группы (по 22 в каждой). Больные I группы получали аторвастатин (липримар) по следующей нисходящей схеме: 80мг/сут в течение 1-й недели, 40мг/сут в течение 2-й и 3-й недель лечения; периндоприл (престариум) 4мг/сут, эпросартан (теветен) 300мг/сут в сочетании с клопидогрелем (плавиксом), получаемым по следующей схеме: 1-е сутки 300мг на один прием (нагрузочная доза), далее 75мг/сут в один прием в течение 17-21 дней. Больные II (контрольной) группы получали ту же комбинацию препаратов без клопидогреля. Всем больным назначалась стандартная антиангинальная терапия с применением нитратов, β -адреноблокаторов, антикоагулянтов (НФГ), антагонистов кальция, а также аспирина (клопидогрел) в общепринятых дозах и квателата в дозе 40мг/сут с целью предотвращения желудочных осложнений.

Результаты и обсуждение

Исходно группы не различались по клиническим и демографическим признакам. Не включались в исследование больные с явлениями сердечной недостаточности, требующей неотложного введения мочегонных препаратов, тахикардии более 130 в минуту, анемией с уровнем гемоглобина менее 90г/л, с любым кровотечением. Критерием исключения из исследования было наличие в анамнезе геморрагического инсульта, непереносимость к клопидогрелю или аспирину, тромбоцитопения, желудочно-кишечные кровотечения.

При анализе данных ЭКГ мониторингирования у больных с НС использованы общепринятые критерии ишемии миокарда: преходящая или стойкая депрессия сегмента ST более 1мм, с инверсией или без инверсии зубца Т, инверсия зубца Т более 1мм с наличием сохранного зубца R, глубокие, негативные, симметричные зубцы Т в передних грудных отведениях; среднее суммарное количество и продолжительность эпизодов болевой и безболевой депрессии сегмента ST, а также средняя суммарная степень болевой и безболевой депрессии сегмента ST. Динамика суммарных показателей продолжительности ишемических эпизодов за сутки в исследуемых группах представлена в виде диаграммы на рис.1.

Как видно из представленных данных, в обеих группах отмечается положительная динамика суточного ЭКГ мониторингирования в сравнении с исходными данными, которая проявляется достоверным уменьшением средних суммарных показателей продолжительности ишемических эпизодов за день, выраженных в мин/сутки, достигающая значительных изменений уже на исходе 1-го дня заболевания в обеих группах, нарастающая к 7-му дню с констатацией положительной динамики к 17-21-му дням заболевания. При этом наилучшие результаты отмечены в группе больных, получавших липримар, престариум, теветен, аспирин в комбинации с клопидогрелем (плавиксом).

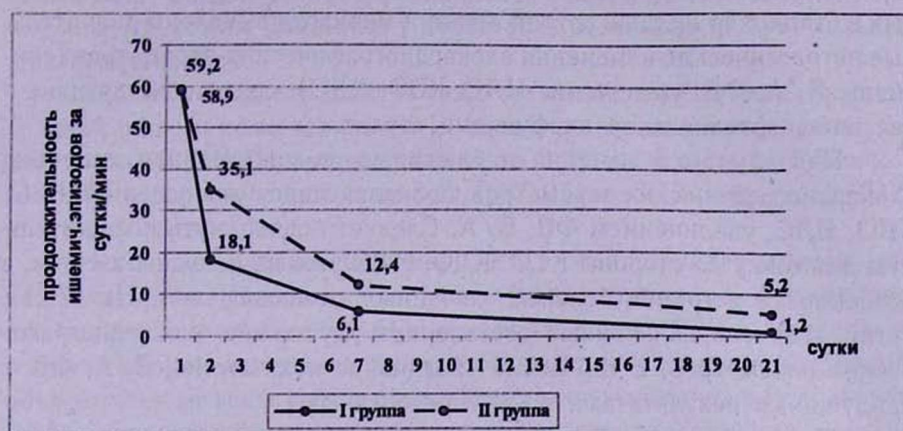


Рис.1. Динамика данных суточного холтеровского мониторинга под влиянием ранней краткосрочной комбинированной терапии двух групп больных

Вышеотмеченная закономерность наблюдалась у 73% больных контрольной группы и у 82% больных, получавших те же препараты в комбинации с клопидогрелем. При этом у 75% больных I группы уже на исходе 1-го дня полностью исчезли эпизоды депрессии сегмента ST, а в группе лечения без клопидогреля отмеченная динамика изменения сегмента ST наблюдалась лишь у 62% больных. Ранее в наших работах отмечено, что нарушение сократимости сердца является чувствительным тестом ишемии миокарда, одним из диагностических критериев риска развития тромбоза, острого ИМ и смерти, особенно в тех случаях, когда ЭКГ данные оказываются малоинформативными. В этой связи нами изучено влияние раннего, краткосрочного применения вышеотмеченной комбинации препаратов на показатели сократительной функции сердца у больных с НС, что представлено в табл.1.

Таблица 1

Динамика показателей эхокардиографии под влиянием ранней, краткосрочной комбинированной терапии двух групп больных с НС

Показатели	Группа	Данные	
		1-й день	17-21-й дни
Е/А	I	$0,75 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,04^*$
	II	$0,76 \pm 0,05$	$0,97 \pm 0,02^*$
КСО	I	$92,3 \pm 3,5$	$51,2 \pm 3,7^*$
	II	$91,5 \pm 3,7$	$54,5 \pm 4,5^*$
КДО	I	$167,1 \pm 4,2$	$139,1 \pm 3,2^*$
	II	$165,4 \pm 4,1$	$149,5 \pm 4,3^*$
ФВ	I	$43,7 \pm 3,1$	$59,1 \pm 3,1^*$
	II	$44,1 \pm 2,1$	$56,2 \pm 3,5^*$
ИЛС	I	$1,5 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,02^*$
	II	$1,4 \pm 0,01$	$1,3 \pm 0,01^*$

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными величинами

Как видно из представленных данных, в момент поступления больных в стационар на пике острой ишемии миокарда выявлены значительные патологические изменения эхокардиографических параметров (снижение Е/А, ФВ, увеличение ИЛС, КСО, КДО), свидетельствующие о систоло-диастолической дисфункции сердца.

Под влиянием лечения наблюдалась положительная динамика эхокардиографических параметров, проявляющаяся уменьшением КСО, КДО, ИЛС, увеличением ФВ, Е/А. Следует подчеркнуть положительную динамику со стороны КСО, КДО, ИЛС уже на исходе 1-х суток, в особенности в группе больных, леченных клопидогрелем. На 17-21-е сутки отмечено дальнейшее достоверное улучшение эхокардиографических параметров, в том числе увеличение показателей Е/А, ФВ, с наилучшими результатами в I группе больных.

Динамика уровней фибриногена, как одного из основных показателей гемостаза, нами была исследована в течение всего периода лечения. Эти данные представлены на рис.2.

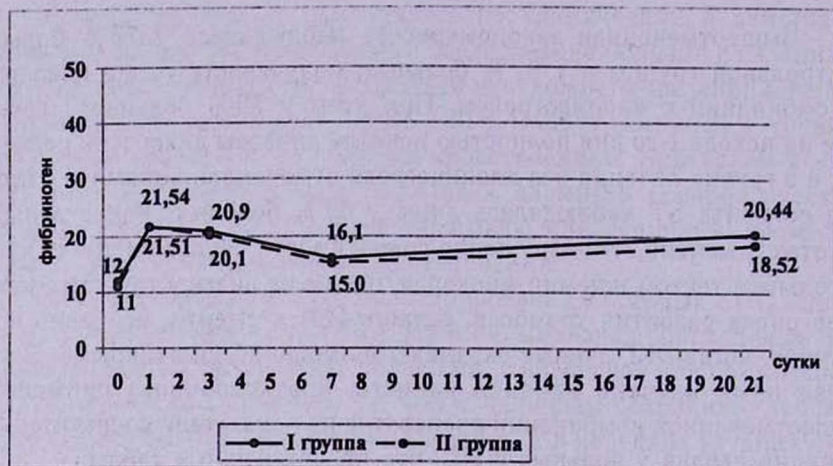


Рис.2. Динамика уровня фибриногена под влиянием ранней краткосрочной, комбинированной терапии двух групп больных

Средний уровень фибриногена внутри групп по отношению к исходному статистически значимо не различался. К первым суткам отмечалось повышение уровня этого показателя в обеих группах. Некоторое снижение показателей отмечалось уже к 3-му и 7-му дням. На 17-21-й дни показатели повышались, причем оказались более высокими в группе клопидогрела. По среднему уровню фибриногена ни на одном этапе исследования группы статистически значимо не различались. Такая динамика наблюдалась у 65% больных I группы и у 58% больных контрольной группы.

Таким образом, можно констатировать, что клопидогрел у большинства больных не предотвратил «острофазовое» повышение этого

показателя. Однако разнонаправленность полученных данных (понижение или отсутствие динамики у почти 40% больных), требует дальнейших исследований.

Анализ липидного спектра свидетельствовал о быстром снижении уровней общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) соответственно до 3,51 ($p<0,05$) и 2,10 ммоль/л ($p<0,05$) в первой группе и до 3,71 ($p<0,05$) и 2,13 ммоль/л ($p<0,05$) во второй группе.

Исходные средние величины С-РБ в обеих группах существенно не различались. Понижение величины С-РБ наблюдалось в обеих группах (в первой группе у 75% больных, во второй – у 72%). Отмеченные положительные изменения липидного спектра и маркера воспаления объясняются эффективностью воздействия аторвастатина и модуляторов РААС – престариума и телветана при НС, что представлено в наших предыдущих работах.

В вышеотмеченном контексте примененная комбинация препаратов патогенетически обоснована, так как с учетом синергизма их положительного взаимодействия позволяет эффективно корректировать все возможные механизмы дестабилизации атеросклеротической бляшки, включая антитромботические и противовоспалительные составляющие. Вышеотмеченные закономерности находят свое подтверждение при оценке клинического течения и развития конечных точек у больных с НС (табл.2). Как видно из представленных данных, улучшение наблюдается в обеих группах с лучшими результатами в I группе, в которой больные получали комбинированную терапию с клопидогрелем. В целом клиническое улучшение в группе клопидогрела отмечено у 95,46% больных, а в группе контроля у 81,8% больных.

Таблица 2

Оценка клинического течения НС по двум группам при ранней краткосрочной комбинированной терапии

Клиническая оценка		Группа больных		
		I	II	
Полный эффект	исчез. приступов СН	17	12	
Хороший эффект	умен. приступов СН и таб. нитрогл. в 2 раза и более	4	2	
Удовлетв. эффект	умен. приступов СН и таб. нитрогл. менее 2 раз	0	4	
Отсутствие эффекта	сохранение статуса	0	1	
	ухудшение	ВПС возвр. пристен. стен. с повторной ишемией	0	1
		развитие ИМ	0	0
		нарушения ритма	1	1
		потребность в реваскул.	0	1
		повторные госпитализации	0	1
		смерть	0	0

Вышеизложенное позволило нам сделать следующие выводы:

1. Раннее краткосрочное применение клопидогрела у больных с НС, получающих стандартное базовое лечение, включающее также аспирин и подкожные инъекции нефракционированного гепарина в комбинации с аторвастатином, престариумом и теветеном, характеризуется выраженным синергизмом их положительного действия, что проявляется заметной, достоверной положительной динамикой холтеровских ЭКГ показателей ишемии миокарда, улучшением диастолической и систолической функции сердца, коррекцией липидного спектра крови, снижением уровней маркеров воспаления, благоприятным влиянием на клиническое течение и развитие конечных точек.

2. Раннее краткосрочное применение клопидогрела у больных с НС, получающих стандартное базовое лечение, включающее также аспирин и подкожные инъекции нефракционированного гепарина в комбинации с аторвастатином, престариумом и теветеном, не предотвратило «острофазовое» повышение маркера фибринообразования и агрегации тромбоцитов – фибриногена, сохранившееся до конца периода лечения.

Поступила 14.08.08

**ՌԵՆԻՆ-ԱՆԳԻՈՔԵՆԳԻՆԱՅԻՆ ԽԱՄԱԿԱՐԳԻ ՄՈՂՈՎՂԱՏՈՐՆԵՐԻ,
ԱՏՈՐՎԱՍՏԱՏԻՆԻ ԵՎ ԱՍԱԽԻՐԻՆԻ ԿԼՈՎԻԴՈԳՐԵԼԻ ԽԵՏ ՉՈՒՂՈՐՈՎԱԾ
ԱՉՈՒՆԵՐՈՒՅՋԱՆ ՍԻՆԵՐԳԻԶՄԸ ԱՆԿԱՅՈՒՆ ԱՄԵՐՈՒԿԱՐԴԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ա.Վ.Դավթյան, Ռ.Ս. Գաբրիելյան, Ա.Բ. Գաբրիելյան

Կատարվել է ատորվաստատինի, պերինդոպրիլի, էպրոսարտանի, ապաիրինի և կլոպիդոգրելի զուգակցված կիրառման ազդեցության համեմատական ուսումնասիրություն՝ հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, էխոԿԳ պարամետրերի բորբոքային մարկերների, իշեմիկ երևույթների մարկեր՝ ֆիբրինոգենի, լիպիդների, հիվանդության կլինիկական ընթացքի և վերջնականների զարգացման հիման վրա: Ատորվաստատինի, պերինդոպրիլի, էպրոսարտանի, ապաիրինի և կլոպիդոգրելի զուգակցված կիրառումը դրականորեն է ազդել հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, սիստոլիկ արտամղման ֆրակցիայի և դիաստոլիկ ցուցանիշների, E/A ՎԴԾ, C-ՌՍ, լիպիդների վրա: Զգալիորեն լավացել է հիվանդության կլինիկական ընթացքը և վերջնականների զարգացումը: Ֆիբրինոգենի ցուցանիշները չեն փոփոխվել:

Synergism of action of modulators of renin-angiotensin system atorvastatin and aspirin combined therapy with clopidogrel in unstable angina pectoris

A.V. Davtyan, R.S. Gabrielyan, A.B. Gabrielyan

A short-term clinical comparative study has been conducted of combination of ACE inhibitor perindopril with AT blocker eprosartan, atorvastatin, aspirin and clopidogrel administration in patients with unstable angina, a pectoris, according to the data of echocardiography, Holter monitoring, measurments of marker of inflammation and analysis of clinical status and endpoints.

The combination of atorvastatin with perindopril and eprosartan demonstrated superiority in reducing CRP, on parameters of Holter monitoring, echocardiography (EDV, ESV, EE, E/A), clinical status and endpoints.

Литература

1. Аверков О.В., Затеищиков Д.А., Грацианский Н.А. и др. Кардиология, 1993, 8, с.16-22.
2. Габриелян Р.С., Давтян А.В., Габриелян А.Н. Науч.труды V Конгр.кардиол. РА, 2005, с.28-34.
3. Al-Nozha M., Gader A.M.A., Al-Momen A.K. et al. Int. J. Cardiology, 1994;43:269-277.
4. Atheros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. et al. J. Hum. Hypertens., 2004; 18(11):781-788.
5. Becker R.C., Cannon C.P., Tracy R.P. et al. J.Am.Coll. Cardiol., 1997; Abstr. Suppl: 1033-1042.
6. Boersma E., Harrington R.A., Molierno D. et al. Lancet, 2002; 359:189-198.
7. Gabrielyan R.S., Davtyan A.V., Gabrielyan A.B. Eur. Heart J. Suppl., 2005; 26:p.3445.
8. Gabrielyan R.S., Davtyan A.V., Gabrielyan A.B. European J. of Echocardiography, Suppl., 2006;7:515.
9. Gabrielyan R.S., Davtyan A.V., Gabrielyan A.B. European J. of Echocardiography, Suppl., 2006;7:516.
10. Kessels H., Beguin S., Andree H. et al. Thromb. Haemost., 1994; 72:78-83.
11. Meier Ch.R. JAMA, 2000;283:3205-3210.
12. Pizzi C., Manfrini O., Fontana F et al. Circulation, 2004;109:53-58.
13. Spin J.M., Vagelos R.H. Curr. Atheroscler. Rep., 2003;5:44-51.
14. Szczeklik A., Krzanawski M., Gira P. et al. Blood, 1992; 80: 2006-2011.
15. Quinn M.J., Fitzgerald D.J. Circulation, 1999;12:1667-1672.
16. Verheggen P., de Maat M., Cats V.M. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1997; Abstr. Suppl., 791-793.