

УДК 616.12-009.72-07-08

Возможности клопидогреля потенцировать противовоспалительный эффект комбинации аторвастатина с аспирином в ранние сроки нестабильной стенокардии

Р.С.Габриелян, А.В.Давтян, 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 [1,6]. Известно, что аспирин, посредством блокады синтеза тромбосана угнетающий образование тромбина, является общепринятым антитромбоцитарным средством [4,8]. В литературе имеются данные о целесообразности использования нескольких антитромбоцитарных средств при лечении больных с ОКС [16]. Тиенопиридины (и, в частности, клопидогрель, оказывающий аналогично аспирину антиагрегантное воздействие, но в отличие от него путем блокирования АДФ механизма) входят в число средств, рекомендованных для усиления эффектов аспирина [9]. Данные об эффективности подобного лечения немногочисленны, дискутабельны и практически отсутствуют сведения о комбинированном применении статинов, 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 [7,12]. В литературе и в наших предыдущих исследованиях [5,11,13,14] имеются сведения о совместном применении статинов и аспирина при ИС. И, вместе с тем, данные о применении тиаенопиридина-клопидогреля в сочетании с вышеотмеченной комбинацией препаратов немногочисленны. Целесообразность отмеченной комбинации во многом обусловлена возможной эффективностью воздействия на дисфункцию эндотелия, на важные патогенетические звенья ИС через различные пути, включая действие клопидогреля на уменьшение адгезии и активации тромбоцитов, а также возможным синергизмом действия при совместном применении с аспирином на важные патогенетические звенья ИС.

Цель настоящего исследования – установить способность клопидогреля потенцировать противовоспалительные и антиагрегантные свойства комбинации аторвастатина с аспирином при нестабильной прогрессирующей стенокардии напряжения, эффективно влиять на функциональные параметры сердца и клиническое течение заболевания.

Материал и методы

Обследованы 50 больных обоих полов в возрасте 45-75 лет (в среднем $54,4 \pm 1,5$ лет). Всем больным проводилась стандартная ЭКГ в 12 отведениях. Изучались показатели суточного ЭКГ мониторинга, 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 «Нипап» в лаборатории биохимии НИИ кардиологии. Маркеры воспалительной активности С-РБ и ИЛ-6 определялись в лаборатории иммунологии НИИ кардиологии 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 25 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; аспирин 100мг/сут. в сочетании с клопидогрелем, получаемым по следующей схеме: 1-е сутки 300мг на один прием (нагрузочная доза), далее 75мг/сут. в один прием в течение 17-21 дня. Больные II (контрольной) группы получали ту же комбинацию

препаратов без клопидогреля. Всем больным назначалась стандартная антиангинальная терапия с применением нитратов, β -адреноблокаторов, антикоагулянтов, антагонистов кальция, а также квамател в дозе 40мг/сут. с целью предотвращения желудочных осложнений.

Результаты и обсуждение

Как видно из представленных данных (рис.1), исходные средние величины С-РБ и ИЛ-6 в обеих группах существенно не различались. Лечение во II группе приводило к достоверному снижению уровня С-РБ с $9,1 \pm 0,8$ до $6,1 \pm 0,7$ мг/л ($p < 0,01$), а в I группе отмечено более выраженное снижение уровня С-РБ с $10,3 \pm 1,1$ до $4,9 \pm 1,5$ мг/л ($p < 0,01$). Вышеотмеченная динамика во II группе наблюдалась с 7-го дня, а в I – с конца 1-х суток. На 21-е сутки отмечалась дальнейшая положительная динамика уровня С-РБ в обеих группах с большей выраженностью: $2,4 \pm 0,2$ мг/л – в I и $3,4 \pm 0,1$ мг/л – во II ($p < 0,01$). Вышеуказанная закономерность наблюдалась и со стороны ИЛ-6. Отмеченная динамика маркеров воспаления наблюдалась у 73% больных I группы и 68% больных II группы.

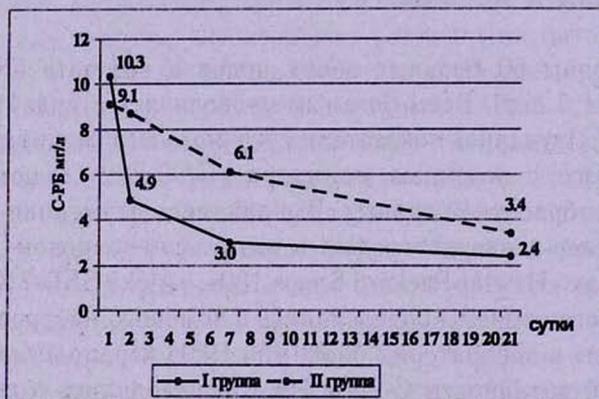


Рис.1. Динамика уровня С-РБ под влиянием ранней краткосрочной комбинированной терапии двух групп больных НС

Динамика уровня фибриногена, как одного из основных показателей гемостаза, нами была исследована в течение всего периода лечения. Эти данные представлены на рис.2. 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 клопидогреля. По среднему уровню фибриногена ни на одном этапе исследования группы статис-

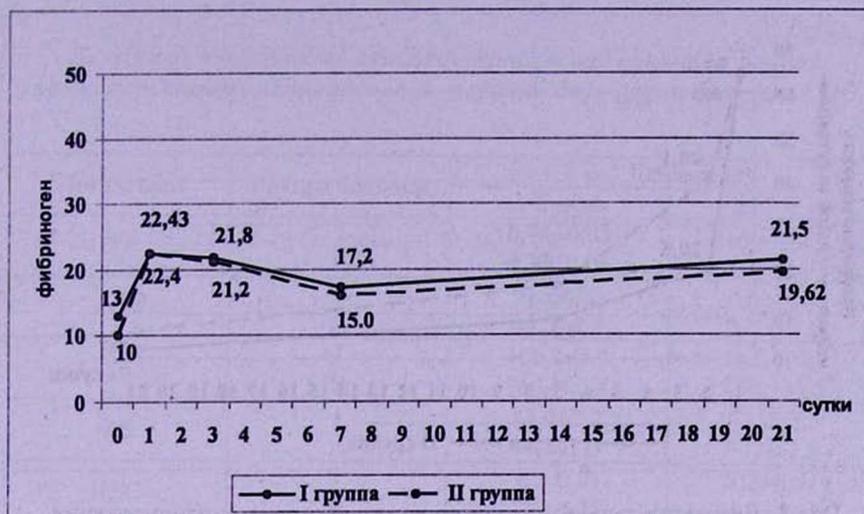


Рис.2. Динамика уровня фибриногена под влиянием ранней краткосрочной комбинированной терапии двух групп больных

тически значимо не различались. Такая динамика наблюдалась у 67% больных I группы и у 59% больных контрольной группы.

Таким образом, можно констатировать, что клопидогрель у большинства больных не предотвратил *острофазовое* повышение этого показателя. Однако разнонаправленность полученных данных (понижение или отсутствие динамики почти у 35% больных) требует дальнейших исследований.

Анализ липидного спектра свидетельствовал о быстром снижении уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) соответственно до 3,71 ($p < 0,05$) и 2,8 ммоль/л ($p < 0,05$) в первой группе и до 3,95 ($p < 0,05$) и 2,95 ммоль/л ($p < 0,05$) во второй группе.

При анализе данных ЭКГ мониторингования 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.3.

Как видно из представленных данных, в обеих группах отмечается

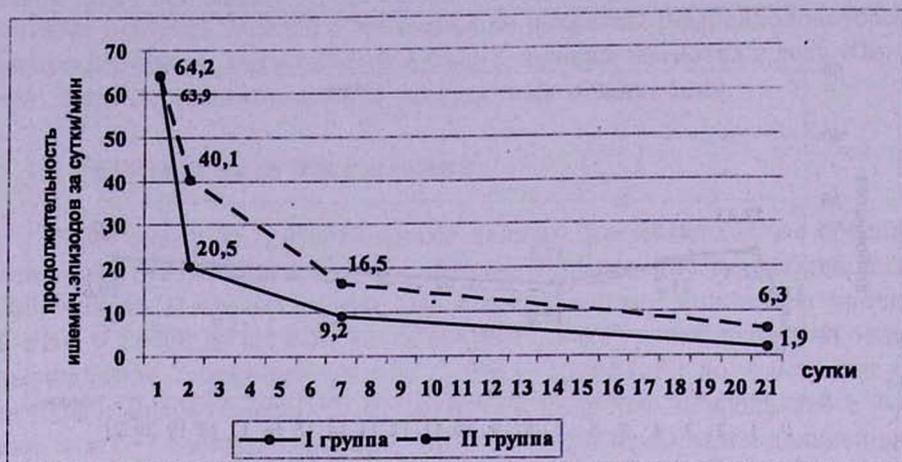


Рис.3. Динамика данных суточного холтеровского мониторирования под влиянием ранней краткосрочной комбинированной терапии двух групп больных

положительная динамика суточного ЭКГ мониторирования 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 аторвастатин, аспирин в комбинации с клопидогрелем.

Вышеотмеченная закономерность наблюдалась у 61% больных контрольной группы и у 75% больных, получавших те же препараты в комбинации с клопидогрелем. При этом у 62% 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 52% 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 ИС

Показатели	Группа больных	Данные	
		1-й день	17-21-й дни
Е/А	I	0,74±0,03	1,02±0,03*
	II	0,75±0,04	0,96±0,03*
КСО	I	91,2±2,5	52,3±2,8*
	II	91,3±2,7	52,3±3,5*
КДО	I	166,2±3,1	141,1±3,1*
	II	164,4±3,5	152,1±4,1*
ФВ	I	43,4±3,2	57,1±3,5*
	II	44,2±2,5	51,4±2,5*
ИЛС	I	1,5±0,01	1,2±0,01*
	II	1,4±0,01	1,3±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.

В вышеотмеченном контексте примененная комбинация препаратов патогенетически обоснована, так как с учетом синергизма их положительного взаимодействия позволяет эффективно корректировать 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 ИС (табл.2). При этом сопоставление исходов заболевания выявило снижение относительного риска развития конечных точек в I группе по сравнению со II на 30% ($p < 0,01$).

Таблица 2

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

Клиническая оценка		Группа больных		
		I	II	
Полный эффект	Исчез. приступов СН	20	15	
Хороший эффект	Умен. приступов СН и таб. нитрогл. 2 раза и более	4	2	
Удовлетвор. эффект	Умен. приступов СН и таб. нитрогл. менее 2 раз	0	4	
Отсутствие эффекта	Сохранение статуса	0	1	
	Ухудшение	ВПС возвр. пр. с. с повтор. ишемией	0	1
		Развитие ИМ	0	0
		Нарушения ритма	1	1
		Потребность в реваскул.	0	1
		Повторные госпитализации	0	1
Смерть	0	0		

Выводы

1. Эффективность примененной комбинации клопидогреля с аторвастатином и аспирином, обусловлена ее способностью положительно влиять на известные механизмы дестабилизации атероматозной бляшки, противовоспалительным и антиагрегантным синергизмом их взаимодействия, коррекцией функциональных параметров сердца и клинического течения заболевания, снижением развития конечных точек.
2. Раннее краткосрочное применение клопидогреля в комбинации с аторвастатином и аспирином у больных с НС не предотвратило *острофазовое* повышение маркера фибринообразования и агрегации тромбоцитов-фибриногена, сохранившееся до конца периода лечения.

Поступила 10.02.11

Կլոպիդոգրելի հնարավորությունները պոտենցել ատորվաստատինի և ասպիրինի համակցված, հակաթրոմբոցիտային արդյունավետությունն անկայուն ստենոկարդիայի վաղ շրջանում

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

Կատարվել է ատորվաստատինի, ասպիրինի և կլոպիդոգրելի զուգակցված կիրառման ազդեցության համեմատական ուսումնասիր-

բուժումը՝ բորբոքային մարկերների, ֆիբրինոգենի, լիպիդների ցուցանիշների, հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, ԷՆՈՍԳ պարամետրների, հիվանդության կլինիկական ընթացքի և վերջնակետերի զարգացման հիման վրա: Ատորվաստատինի, ասպիրինի և կլոպիդոգրելի ցուցակցված կիրառումը դրականորեն է ազդել C-ՌՍ, լիպիդների հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, սխտոլիկ արտամղման ֆրակցիայի և դիաստոլիկ ցուցանիշների, E/A, ՎՄՇ, ՎԴՇ վրա: Զգալիորեն լավացել է հիվանդության կլինիկական ընթացքը և վերջնակետերի զարգացումը, Ֆիբրինոգենի ցուցանիշները չեն փոփոխվել:

The ability of clopidogrel to potentiate anti-inflammatory effect of atorvastatin and aspirin combined therapy in early period of unstable angina

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

We have evaluated the anti-inflammatory effect of clopidogrel in atorvastatin and aspirin combined therapy.

The combination of atorvastatin with clopidogrel and aspirin demonstrated superiority in reducing CRP, the parameters of Holter monitoring, echocardiographic indices (EDV,ESV,E/A), clinical status and end points.

Литература

1. *Аверков О.В., Затейщиков Д.А., Грацианский Н.А. и др.* Кардиология, 1993, 8, с.16-22.
2. *Габриелян Р.С., Давтян А.В., Габриелян А.Б.* 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., Molyerno 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., Manfredi O., Fontana F et al.* Circulation, 2004;109:53-58
13. *Quinn M.J., Fitzgerald D.J.* Circulation, 1999;12:1667-1672.
14. *Spin J.M., Vagelos R.H.* Curr. Atheroscler. rep., 2003;5:44-51.
15. *Szczeklik A., Krzanawski M., Gira P. et al.* Blood, 1992; 80: 2006-2011.
16. *The clopidogrel in Unstable Angina.* New Engl. J. Med., 2001;345:494-502.
17. *Verheggen P., de Maat M., Cats V. M et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1997; Abstr. Suppl:791-793.