

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛЯ («ПЛАГРИЛА») И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЭЛЕВАЦИИ СЕГМЕНТА ST

И.М. Фуштей

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия, «Плагрил», ацетилсалициловая кислота.

Острый коронарный синдром (ОКС) остается ведущей причиной смертности населения развитых стран мира, в том числе и в Украине [5]. Анализ исследований дотромболитической терапии в 1980-х годах показывает, что летальность от нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q составляла 6—8% [5,7]. Внедрение антиромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и коронарных интервенций снизило летальность в 2-3 раза.

Уникальная способность АСК угнетать циклическую оксигеназу-1 (ЦОГ-1) идеально сочетается с его значением как антиромбоцитарного средства — внеромбоцитарные эффекты, в том числе угнетение простагландина I₂. В низких дозах (50—75 мг/сут) препарат угнетает биосинтез тромбосансинтетазы A₂ (ТСА₂).

Инактивация тромбоцитарной ЦОГ-1 ацетилсалициловой кислотой приводит к предупреждению тромбоза и чрезмерной склонности к кровотечениям. ЦОГ-1 — зависимые механизмы увеличивают риск кровотечений в верхних отделах пищеварительного канала (ПК) при экспозиции к АСК: угнетение функции тромбоцитов, опосредованной через ТСА₂ и нарушение цитопротекции в слизистой с участием простагландина E₂ (ПГЕ₂). Первый из указанных эффектов — дозозависимый, второй — четко дозозависимый [1, 2]. Вместе с угнетением функции тромбоцитов в значительной степени повышается в 2 раза риск кровотечений из верхних отделов ПК и он ассоциирован с приемом суточных доз АСК 75—100 мг [2, 9].

Оценка общего эффекта АСК требует определения абсолютного риска тромботических или геморрагических осложнений у пациентов. По мере повышения риска большего сосудистого действия увеличивается польза антиромбоцитарной профилактики кровотечений [6, 8].

Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель) — структурно приближенные с антиромбоцитарными свойствами. Препараты селективно угнетают АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, без прямых эффектов на метаболизм арахидоновой кислоты. Тиклопидин может угнетать агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном и тромбином, но эти эффекты устраняются повышением концентрации агониста и отображают блокаду усиления ответа на другие агонисты при участии АДФ. Препарат не влияет на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов при назначении в условиях *in vitro* до 500 мкг [7, 8]. Это дает основание думать, что необходимым условием достижения антиромбоцитарных эффектов препарата является печеночная трансформация к активному метаболиту или метаболитов *in vivo*. Угнетение функции тромбоцитов при использовании «Плагрила» ассоциируется с селективным уменьшением количества мест связывания АДФ без стойких изменений силы связывания.

В единственном большом исследовании III фазы (CAPRIE, 1996), где оценивали эффективность и безопасность препарата в дозе 75 мг в сравнении с АСК (325 мг/сут) клопидогрель оказался незначительно эффективнее АСК, особенно в предупреждении сосудистых осложнений с симптомными заболеваниями периферических артерий.

Цель работы — сравнительная оценка применения дезагрегантов клопидогреля («Плагрила») и АСК у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с ОКС без элевации сегмента ST и без Q инфаркта миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 25 больных, из них 15 мужчин и 10 женщин, в возрасте от 42 до 65 лет (средний возраст $49,5 \pm 3,1$ года) с верифицированным диагнозом

зом ОКС без зубця Q, поступивших в клинику Центральної лікарні Орджонікідзівського району Запорозжя. Наявність ОКС встановлено згідно критеріям Європейського товариства кардіологів (2003) на основі клінічних, електрокардіографічних (ЕКГ) і ензимологічних даних [7].

В дослідження не включали осіб з вираженими ускладненнями ОКС: фібриляція передсердь, інші фатальні порушення ритму і провідності, артеріальні гіпертензії 2-, 3-ї ступеня, серцева недостаточність вище ІІА стадії.

В залежності від провідної терапії хворі були розподілені на дві групи: 1-я група (n = 12) — пацієнти, яким проводили антитромбоцитарну терапію з використанням АСК (75 мг/сут); 2-я група (n = 13) — хворі, яким була призначена антитромбоцитарна терапія з використанням клопидогреля («Плагрила», фармацевтична компанія «Доктор Редді'с», Індія).

Крім того, всім пацієнтам призначали нефракціоновані гепарини (енксапарин натрій по 80 мг/сут), β -адреноблокатори, нітрати (короткодіючі для купірування болювого синдрому і пролонгованого дії — ізосорбіт динітрат — 86%), антагоністи кальцію дигідропіридинової або фенілакіланидової групи (68%), гіполіпемічні препарати — статини (88%), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (46,5%).

Всім пацієнтам діагностика ОКС і без Q інфаркту міокарда проводилася з використанням моніторингу ЕКГ, основних скарг і клінічних проявів, визначенням рівня Т-тропанінів в сироватці крові.

При поступленні в стаціонар і кінці 3-ї тижня лікування (20—21-й день) проводили ЕхоКГ дослідження на апараті ULTIMA PRO-30. Визначали наступні показники систолічної функції міокарда: кінчосистолічний об'єм (КСО), мл, кінчодиастолічний об'єм (КДО), мл, фракція викиду (ФВ), %, швидкість скорочення циркулярних волокон міокарда (Vcf), окр/с, маса міокарда лівого шлуночка (ММЛЖ), г, індекс маси міокарда ЛЖ (ИММЛЖ), г/м².

Крім того, на 21—25-й день лікування перед випискою зі стаціонару і переводом на 2-й етап реабілітації, проводили нагрудний тест з 6-хвилинної ходьби.

Отримані дані обробляли з використанням пакету статистичного аналізу Excel 2000 і критерія Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Як показали дослідження, групи достовірно відрізнялися за статтю — в 1-й групі переважають чоловіки — 8 осіб (80%), в 2-й групі — жінки — 7 (53,8%). За віковим складом обидві групи виявилися однаково. Крім цього, в 1-й групі рівень артеріального тиску був достовірно нижче, ніж в 2-й (P < 0,05).

Пацієнти 2-ї групи також відрізнялися достовірно (P < 0,05) вищим вмістом в сироватці крові загального холестерину (ХС), ХС в ліпідах низької щільності (ХС ЛНП) і тригліцеридів (ТГ). Разом з цим рівень Т-тропаніну у них також виявився достовірно вище (P < 0,05) порівняно з хворими 1-ї групи.

На фоні провідної терапії у 6 хворих (50%) 1-ї групи і у 7 хворих (53,8%) 2-ї групи збереглися ангінозні болі (табл. 1): в 1-й — 4,0 \pm 1,5 денних і 2,0 \pm 0,5 нічних; в 2-й — 5,0 \pm 1,0 і 3,0 \pm 1,0 відповідно. Триденний курс комплексної терапії з включенням АСК в 1-й групі і «Плагрила» в 2-й групі призвів до достовірного зниження приступів стенокардії. В 2-й групі за період лікування при рівноцінному зниженні денних приступів в порівнянні з 1-ї групою, повністю зникли нічні приступи.

До проведеної базисної терапії спостерігалося порушення систолічної функції міокарда по даним ЕхоКГ в М- і В-режимах з достовірним, (P < 0,05) порівняно з здоровими особами, збільшенням показника КДО і зниженням — КСО. В обох групах достовірно (P < 0,05) знижувалися показники ФВ і Vcf. Показники ММЛЖ і ИММЛЖ, що відображають ступінь дисфункції міокарда, також були достовірно найбільш високими (табл. 2).

Проведене лікування однонаправлено в обох групах покращувало показники: достовірно (P < 0,05) знижувалися КДО, ММЛЖ і ИММЛЖ. Разом з цим достовірно підвищувалися ФВ і Vcf, підтверджуючи покращення скоротливої функції ЛЖ. В 1-й групі хворих, отримавших комплексну програму лікування АСК, визначалася тенденція до зниження показників ММЛЖ і ИММЛЖ. В 2-й групі хворих, отримавших комплексну терапію «Плагрил», зниження вказаних показників виявилася достовірною (P < 0,05).

У хворих 2-ї групи також достовірно (P < 0,05) після проведеної терапії збільшувалося відстань, пройдена за 6 хв, порівняно з хворими 1-ї групи.

Таблиця 1. Кількість приступів стенокардії до і після терапії гострого коронарного синдрому (M \pm m)

Група	До терапії		Після терапії	
	День	Ніч	День	Ніч
Перша група (n = 6)	4,0 \pm 1,5	2,0 \pm 0,5	2,0 \pm 0,5*	1 \pm 0,5*
Вторая група (n = 7)	5,0 \pm 1,0	3,0 \pm 1,0	2,0 \pm 0,5*	0*

Примечание. * Достовірність різниці показників після проведеного лікування.

Таблиця 2. Систолическая функция левого желудочка миокарда в процессе терапии острого коронарного синдрома ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДО, мг	151,60 ± 30,50	136,80 ± 25,40*	149,50 ± 25,30	132,60 ± 29,40*
КСО, мг	65,40 ± 2,30	54,80 ± 1,85*	67,45 ± 1,90	54,90 ± 2,10*
ФВ, %	45,40 ± 1,20	47,90 ± 1,90*	44,60 ± 1,50	46,90 ± 2,15
VCT, окр/с	1,05 ± 0,06	1,13 ± 0,09*	1,02 ± 0,04	1,15 ± 0,02*
ММЛЖ, г	215,30 ± 6,50	212,40 ± 5,45	213,40 ± 7,30	206,35 ± 8,90*
ИММЛЖ, г/м ²	107,70 ± 2,20	106,20 ± 1,15	109,80 ± 1,90	105,30 ± 1,40*

Примечание. * Достоверность различия показателя после проведенной терапии.

нию с пациентами 1-й группы: (415,8 ± 35,6) и (388,6 ± 40,5) м соответственно.

Во всех случаях каких-либо осложнений вследствие действия АСК и «Плагрила» не наблюдалось.

Таким образом, у больных с ОКС без элевации сегмента ST и без Q инфаркта миокарда препарат группы тиенопиридинов «Плагрил» в первые 3-4 нед лечения в комплексной терапии оказался весьма эффективным и достойным альтернативы

ацетилсалициловой кислоты. Назначение «Плагрила» существенно снижало ночные приступы стенокардии, показатели ММЛЖ и ИММЛЖ, также увеличивалось расстояние 6-минутной ходьбы. Учитывая эффективность и хорошую переносимость «Плагрила», препарат в дозе 75 мг/сут можно рекомендовать в комплексную терапию ОКС без элевации сегмента ST и без Q инфаркта миокарда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Антитромботическая терапия острого коронарного синдрома с зубцом Q: достижения и перспективы // Серце і судини.— 2005.— № 2.— С. 2—7.
2. Дзяк Г.В., Коваль Е.А. Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST: необходимо ли изменить стандарт реперфузионной терапии? // Укр. кардиол. журн.— 2004.— № 1.— С. 15—20.
3. Грацианский Н.А. К выходу рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов «Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ» // Кардиология.— 2002.— № 1.— С. 4—14.
4. Таринов О.И. Приоритеты лечения хронической ишемической болезни сердца // Медицина мира.— 2005.— Май.— С. 389—407.
5. Коваленко В.М. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі

шляхи його покращення // Анатомічно-статистичний посібник.— К.: Віпол, 2004.— 124 с.

6. Коваль Е.А. Возможности оптимизации антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST // Укр. кардиол. журн.— 2005.— № 5.— С. 107—114.

7. Консенсус щодо застосування антитромбоцитарних засобів (скорочений виклад). Робоча група Європейського кардіологічного товариства // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 166—181 (Медицина світу.— 2004, січень.— С. 40—52).

8. Чазов Е.И., Панченко Е.П. Антитромболитическая терапия при остром коронарном синдроме // Тер. архив.— 2000.— № 3.— С. 65—75.

9. Goseph G. Saseen Рекомендации ASHP по использованию аспирина для профилактики сердечно-сосудистых катастроф (сокращение изложений) // Am. G. Health — Syst Pharm.— 2005.— Vol. 62 (13)— P. 1398—1405. (Медицина світу.— 2006, лютий.— С. 124—133).

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ
КЛОПІДОГРЕЛЮ («ПЛАГРИЛУ») І АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ
У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST**

І.М. Фуштей

Метою дослідження було проведення порівняльної оцінки застосування клопідогрелю («Плагрилу») і ацетилсаліцилової кислоти у хворих на ішемічну хворобу серця з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST і без Q інфаркту міокарда. Протягом 21—25 днів під спостереженням перебувало 25 хворих віком 42—65 років (середній вік $(49,5 \pm 3,1)$ року) з верифікованим діагнозом. Першу групу ($n = 12$) становили хворі, у комплексну терапію яких був включений дезагрегант — ацетилсаліцилова кислота; другу ($n = 13$) — хворі, яким призначали «Плагрил». Результати дослідження засвідчили, що за період лікування в другій групі нівелювалися нічні напади стенокардії, вірогідно ($P < 0,05$) порівняно з першою групою знижувалися показники маси міокарда лівого шлуночка й індекс маси міокарда лівого шлуночка, а також збільшувалася відстань 6-хвилинної ходьби. Разом з тим, переносність «Плагрилу», як і ацетилсаліцилової кислоти, була доброю і за період лікування в жодному випадку побічні ефекти не виявлялися.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF CLOPIDOGREL (PLAGRIL) AND ACETYLSALICYLIC ACID USE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION

I.M. Fushtey

The study has been held aimed on the comparative assessment of the use of clopidogrel (Plagril) and acetylsalicylic acid in patients with ischemic heart disease and acute coronary syndrome without ST segment elevation and non-Q-wave myocardial infarction. Twenty five patients aged 42—65 years (mean age (49.5 ± 3.1) years old) with verified diagnosis were investigated during 21—25 days. The first group ($n = 12$) included patients treated with complex therapy including disaggregant — acetylsalicylic acid; the second group ($n = 13$) consisted of patients who received Plagril. The study results showed that over the period of treatment in the second group the night-time angina attacks were neutralized, parameters of left ventricular myocardial mass and left ventricular myocardial mass index significantly decreased ($P < 0.05$) in comparison with the first group, and the 6-minute walk test distance increased. At the same time, Plagril was as well tolerated as acetylsalicylic acid, and no adverse events were registered during the period of treatment.