

XXI века. В решении этой комплексной проблемы незаменимым помощником врача выступают растительные станола. Мы можем рекомендовать их как больным с дислипидемией, пациентам с нормальным уровнем холестерина, но высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и просто всем лицам, желающим сохранить здоровье и трудоспособность на долгие годы жизни.

Литература

1. Anderson *et al.* Whole-grain foods and cardiovascular risk // J. Am. Coll. Nutr., 2000.
2. Bonow *et al.* Diet, obesity and cardiovascular risk. NEJM 348:2057, 2003.
3. Fried S., Rao S. Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease // Am. J. Clin. Nutr., 2003.
4. Hathcock *et al.* Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes // Am. J. Clin. Nutr., 2005.
5. Hooper *et al.* Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2004.
6. Hallikainen MA, Uusitupa MI. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of low-fat diet in hypercholesterolemic subjects // Am. J. Clin. Nutr., 1999.

7. Hu F. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview // Am. J. Clin. Nutr., 2003.
8. Hu F., Willett W. Optimal Diets for Prevention of Coronary Heart Disease // JAMA, 288, 2002.
9. Kaplan N. The dietary guideline for sodium: should we shake it up? No // Am. J. Clin. Nutr., 2000.
10. Manach C. *et al.* Polyphenols: food sources and bioavailability // Am. J. Clin. Nutr., 2004.
11. Miettinen TA *et al.* Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population // NEJM, 333, 1995.
12. Pearson T. Alcohol and Heart Disease // Circulation, 1996.
13. Schaefer E. Lipoproteins, nutrition, and heart disease // Am. J. Clin. Nutr., 2002.
14. Stampfer M. Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women through Diet and Lifestyle // NEJM, Vol. 343, 2000.
15. What's what in medicine (controlled randomized trials), 2005.
16. Yancy W. Diets and Clinical Coronary Events The Truth Is Out There // Circulation, 2003.
17. Zipes D., Braunwald E. *et al.* Braunwald's Heart Disease, 7e, 2005.
18. Материалы сайтов www.aha.org, www.e-medicine.com, www.cardiosite.ru.

Аспирин и клопидогрель у больных инфарктом миокарда, подвергнутых реперфузионной терапии

О.В. Аверков

РУДН, Москва

Инфаркт миокарда – главное угрожающее жизни проявление коронарной болезни сердца, в основе которого лежит острый окклюзирующий тромбоз коронарной артерии или ее ветви, ведущий к гибели миокарда. Окклюзия сосуда продолжительностью 15–30 минут приводит к тяжелой ишемии миокарда, а после 30 минут непрерывного прекращения кровотока, как правило, начинается необратимое повреждение кардиомиоцитов. Сохранение окклюзии артерии ведет к прогрессивному увеличению размеров инфаркта, и через 6–12 часов после наступления окклюзии практически весь миокард, получающий кровь по данной артерии, оказывается отмершим. Некротизированный миокард становится субстратом для фатальных нарушений ритма и проводимости, а также для разрыва сердечной мышцы. Значительная потеря функционирующего миокарда ведет к угнетению насосной функции сердца. Следствием последней является значительное снижение качества жизни больных и смерть от сердечной недостаточности.

Восстановление кровотока – главная задача неотложной терапии при остром инфаркте миокарда

В случае восстановления кровотока (реперфузии) в ближайшие после развития окклюзии артерии часы формирование инфаркта миокарда может быть прервано. Следствием ограничения инфаркта является предотвращение всех перечисленных выше осложнений, включая смертельные исходы. Существует два альтернативных подхода к восстановлению проходимости артерии. Возможно механическое достижение реперфузии, обычно с помощью баллонной ангиопластики (как правило, дополненной стентированием). Вторым способом является внутривенное или внутрикоронарное введение фибринолитических средств (фармакологическое достижение реперфузии). К настоящему времени более 250 тыс. больных инфарктом миокарда участвовали в рандомизированных исследованиях тромболитических средств. Использование их в пределах 6 часов от начала инфаркта приводит к очень существенному снижению риска смерти. Более позднее (через 6–12 часов) применение тромболитиков также оказывает положительное действие, но не столь ощутимое, как в случае более раннего вмешательства. В случае проведения тромболитика в течение первого часа (так называемый «золотой час») от начала инфаркта удастся спасти 65 жизней на каждую тысячу больных, получивших подобное лечение. Соответственно 37, 26 и 29 жизней на 1000 больных будет спасено, если лечение тромболитиком начато в пределах второго, третьего или 4–6 часов от начала симптомов. Если лечение тромболитиком осуществляется после 6 часов от начала инфаркта миокарда (спустя 7–12 часов), удастся спасти 20 жизней на 1000 больных, подвергнутых тромболитису [1, 2].

Имеются многочисленные доказательства успешного применения механической и фармакологической реперфузии, но, по вполне понятным причинам, применение механической реперфузии, получающей в последние годы статус наиболее эффективного подхода в лечении острого инфаркта миокарда, ограничено использованием ее в специализированных центрах. Тромболитическая терапия значительно доступнее и к настоящему времени остается основным методом вос-

становления кровотока при инфаркте миокарда в реальной клинической практике. Клиническое и прогностическое значение реперфузионной терапии настолько велико, что в основе современной классификации острых коронарных синдромов лежит разделение их по наличию или отсутствию электрокардиографических показаний к экстренному восстановлению кровотока по артерии, кровоснабжающей ишемизированный и/или инфарцированный миокард [3].

Кровоток восстановлен. Как «удержать» артерию в открытом состоянии?

Устранение окклюзии артерии и следующее за этим уменьшение размеров некроза является главной, но не единственной целью в лечении острого инфаркта миокарда, протекающего с подъемами сегмента ST на ЭКГ. «Растворение» тромба с помощью тромболитического средства не устраняет лежащей в основе патогенеза инфаркта «лопнувшей» атеросклеротической бляшки, поверхностные структуры которой, как и остатки тромба («пристеночный тромбоз»), чрезвычайно тромбогенны. Они и становятся субстратом для повторного тромбообразования, окклюзии артерии, рецидива инфаркта и иногда смерти.

Существует во многом ошибочное мнение, что механическое воздействие на бляшку («раздавливание» ее с помощью баллона) и/или помещение специальных устройств (стентов) в просвет сосуда в месте сужения артерии уменьшает риск повторного возникновения тромба. Эта точка зрения ошибочна в основном в отношении острых тромботических окклюзий, возникающих во время вмешательства или через короткое время после него. Ускорение кровотока после ангиопластики (за счет увеличения просвета артерии в месте наличия бляшки) действительно может снизить риск образования тромба, но само механическое воздействие на стенку артерии, приводя к образованию дополнительных повреждений на поверхности бляшки, способно свести к нулю потенциальную пользу этого компонента ангиопластики. Вопреки существующему заблуждению, стентирование артерии не имеет своей целью снижение риска острой тромботической окклюзии артерии в месте неотложного вмешательства. Основная функция стента – предотвращение более поздних осложнений, связанных с обратным увеличением бляшки (рестенозом). Инородный материал, из которого изготавливаются стенты, сам по себе достаточно тромбогенен. Считается, что используемые для дополнительной профилактики рестено-

Таблица 1. Градация (ангиографическая оценка) кровотока по TIMI	
Оценка по TIMI	Кровоток по артерии, кровоснабжающей зону инфаркта
0	Полная окклюзия
I	Частичное проникновение контрастного вещества за место окклюзии, но без перфузии дистального коронарного русла
II	Перфузия дистального русла всей артерии, но с замедленным, по сравнению с нормальной артерией, кровотоком
III	Полная перфузия сосуда с нормальным током крови

за антипролиферативные средства (ими покрывают дорогостоящие стенты) подавляют рост бляшки, но одновременно с этим они замедляют эндотелизацию поверхности стента и увеличивают время, в течение которого эта поверхность остается тромбогенной.

Таким образом, решив задачу восстановления просвета артерии (механически или фармакологически), врач фактически создает себе и больному новую проблему – угрозу повторной окклюзии артерии, риск которой особенно велик в первые часы и дни инфаркта миокарда. К счастью для обоих, существует целый арсенал средств, способных опосредованно (снижая риск реокклюзии) увеличить эффективность реперфузионной терапии. Основу этого арсенала составляют препараты, замедляющие тромбообразование. В данном сообщении не планируется освещение антитромбиновой терапии, включающей нефракционированный гепарин, эноксапарин и фондапаринукс (речь идет о применении одного из этих средств в случае фармакологической реперфузии и нефракционированного гепарина в случае внутрикоронарного вмешательства). Наиболее весомые доказательства полезности имеют представители другого класса антитромботических средств – препараты, влияющие на активность тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота – обязательный элемент лечения больных с острым инфарктом миокарда

Ацетилсалициловая кислота, как антитромботический препарат, вполне обоснованно считается жизненноспасающим лекарством. Именно у больных с подозрением на острый инфаркт миокарда в исследовании ISIS-2 было продемонстрировано подобное действие препарата [4]. Применение аспирина сопровождалось двукратным снижением частоты нефатальных рецидивов инфаркта и инсультов (рис. 1). Используя ацетилсалициловую

Рис. 1. Неблагоприятные исходы при оценке эффектов аспирина у больных с инфарктом миокарда в исследовании ISIS-2 (наблюдение - 5 недель)

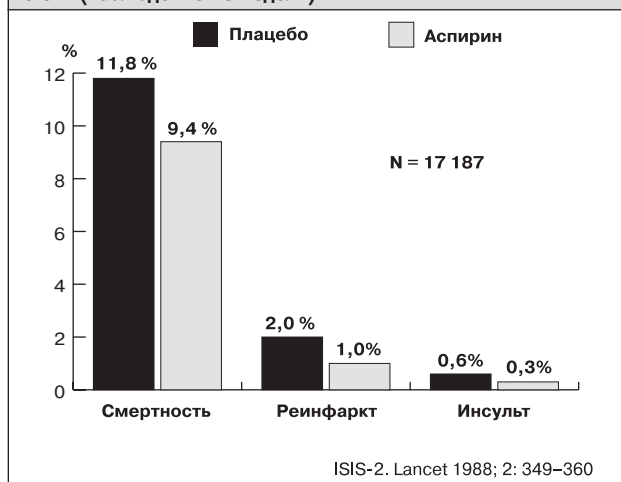


Рис. 2. Частота смертельных исходов при оценке эффектов аспирина, стрептокиназы и их сочетания у больных с инфарктом миокарда в исследовании ISIS-2 (наблюдение - 5 недель)

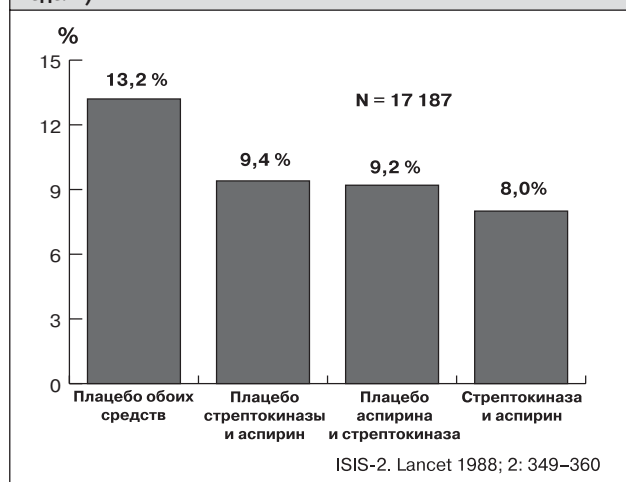


Таблица 2. Кровотечения в исследовании CLARITY			
Кровотечения	Клопидогрель, %	Плацебо, %	P
До коронарографии			
Крупные (снижение гемоглобина > 5 г/дл или внутричерепные)	1,3	1,1	НД
Мелкие (снижение гемоглобина на 3–5 г/л)	1,0	0,5	НД
Внутричерепные	0,5	0,7	НД
До 30 дня			
Крупные	1,9	1,7	НД
У больных, подвергнутых коронарному шунтированию	7,5	7,2	НД
У больных, подвергнутых коронарному шунтированию в пределах 5 дней от приема клопидогреля/плацебо	9,1	7,9	НД
Мелкие	1,6	0,9	НД

кислоту в дозе 162 мг/сут в течение всего 5 недель у 4300 больных, удалось предотвратить более 100 смертельных исходов. Нетрудно подсчитать, что для предотвращения одного смертельного исхода необходимо подвергнуть лечению ацетилсалициловой кислотой всего около 40 больных. По способности снижать риск смерти при инфаркте миокарда применение этого средства оказалось сопоставимым с тромболитической терапией стрептокиназой (рис. 2), а их сочетанное использование приводило к дополнительному влиянию на смертность (рис. 2). Таким образом, аспирин вошел в алгоритм оказания помощи больным с острым инфарктом миокарда на основании наиболее убедительного доказательства эффективности – положительного влияния на смертность. Путь многих современных тромболитиков и антитромботических средств, активно используемых при остром инфаркте миокарда, оказался не таким легким, как у аспирина. На начальном этапе изучения этих средств у больных с инфарктом миокарда в качестве меры эффективности использовались более «мягкие», так называемые суррогатные, точки наблюдения.

Каким образом, кроме влияния на смертность, можно оценить эффективность реперфузионной терапии и антитромботических вмешательств при остром инфаркте миокарда?

Как сказано выше, целью реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда является устранение острой окклюзии артерии. Следовательно, объективным подтверждением вмешательства (например, тромболитика) будет восстановление тока крови по этой артерии. В течение многих лет с целью визуализации и оценки кровотока после вмешательства чаще всего используется коронарная ангиография. В большинстве исследований, оценивавших эффективность тромболитической терапии, а иногда и в практической кардиологии, используется грация восстановления кровотока по критериям TIMI (табл. 1) [5, 6], названных так по сокращенному имени серии исследований (Тромболизис при инфаркте миокарда), посвященных оценке различных вмешательств при острых коронарных синдромах.

Разумеется, что своевременное восстановление кровотока по артерии, окклюзия которой привела к развитию инфаркта, должно вести к снижению числа осложнений инфаркта миокарда и в конечном итоге – к лучшей выживаемости больных. Было получено убедительное подтверждение зависимости между результатами оценки реперфузии по

TIMI и смертностью больных с острым инфарктом миокарда. Оказалось, что при объединенном анализе данных 5498 больных из нескольких исследований, посвященных ангиографической оценке реперфузии при инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST, отмечен отчетливый градиент смертности при разделении ангиографических результатов по критериям TIMI. У больных с худшим состоянием кровотока (0 или I степень оценки по TIMI) смертность оказалась почти в три раза выше, чем у больных с полным восстановлением кровотока (III степень оценки по TIMI), где этот показатель за 30 дней был очень низким – 3,7 %. Смертность у больных с неполной реперфузией (II степень по TIMI) занимала промежуточное положение. В течение длительного времени достижение III степени ангиографической реперфузии по TIMI считается целью тромболитической и другой реперфузионной терапии при инфаркте миокарда.

Каковы доказательства эффективности клопидогреля при остром инфаркте миокарда, требующем реперфузионной терапии?

В отличие от аспирина, клопидогрель, на начальных этапах его изучения в этой категории больных, оказывал положительное влияние не на смертность, а на более «мягкие», прежде всего ангиографические, показатели. Именно таким образом в исследовании CLARITY (CLpidogrel as Adjunctive Reperfusion TherapY – Клопидогрель как дополнение к реперфузионной терапии) у больных острым инфарктом миокарда была продемонстрирована эффективность добавления клопидогреля к фибринолитической терапии и аспирину [7]. В это исследование включались больные от 18 до 75 лет в пределах 12 часов от появления симптомов острого коронарного синдрома с подъемами сегмента ST на ЭКГ ($\geq 0,1$ mV в двух сопряженных стандартных или усиленных отведениях и/или $\geq 0,2$ mV в двух грудных отведениях) или новой полной блокадой левой ножки пучка Гиса. Всем больным был назначен аспирин, планировалось применение тромболитика и при наличии показаний – антитромбина. Не включались больные, получавшие перед включением в исследование клопидогрель или блокаторы гликопротеиновых P₂/Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, с противопоказаниями к тромболитику, аспирину или антитромбину. На две группы были случайным образом разделены 3491 больной: 1752 – к лечению клопидогрелем (первый прием 300 мг, далее 75 мг один раз в день), а 1739 – к приему плацебо по той же схеме. Все больные получали тромболитические средства (конкретный препарат назначался на усмотрение лечащего врача) и аспирин (первая доза 150–325 мг, далее 75–162 мг в день). В случае применения фибринспецифического тромболитика требовалось применение нефракционированного гепарина. Низкомолекулярный гепарин вместо нефракционированного, как и любой антитромбин в сочетании со стрептокиназой, использовались по усмотрению лечащего врача.

Ключевым и обязательным элементом исследования была коронароангиография, которая выполнялась с 48 по 192-й час от начала исследуемого лечения. Ангиографическое исследование ранее вторых суток допускалось, но только по клиническим показаниям. В случае выполнения коронарного стентирования было рекомендовано продолжить открытый прием клопидогреля (более 50 % больных). Наблюдение продолжалось 30 суток с момента рандомизации. Больные, которым по какой-либо причине ангиография не выполнялась,

Таблица 3. Крупные кровотечения в период госпитализации в исследовании COMMIT CCS2			
Кровотечения	Клопидогрель (n = 22 958)	Плацебо (n = 22 891)	P
Мозговые			
Смертельные	39	40	НД
Не смертельные	16	15	НД
Не мозговые			
Смертельные	36	37	НД
Не смертельные	46	36	НД
Любые крупные	134 (0,58 %)	124 (0,54 %)	НД

НД – различие между группами статистически незначимо.

принимали исследуемый препарат 8 дней или до выписки из стационара, если она происходила раньше (т. е. менее 8 суток). Первичная конечная точка включала случаи окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (кровоток по шкале TIMI 0 или 1), смерти от всех причин или реинфаркта до выполнения запланированной коронарографии. У больных, не подвергнутых коронарографии, конечной точкой наблюдения считали случаи смерти или реинфаркта до 8-го дня или выписки из стационара, если последняя происходила раньше. Для оценки безопасности учитывали случаи крупных кровотечений. Отдельно анализировали частоту внутричерепных кровоизлияний и мелких кровотечений.

Медиана времени от появления симптомов до тромбозиса в исследовании CLARITY составила 2,7 часа. Тромболитик введен 99,7 % больных (у 68,8 % больных – тенектеплаза, стрептокиназу получили более 30 % исследуемых). Коронароангиография выполнена у 94 % больных. Первичная конечная точка исследования (отсутствие кровотечения по артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, по данным коронарографии, реинфаркт или смерть) зарегистрирована в 21,7 % случаев в группе плацебо и в 15 % случаев в группе клопидогреля. Абсолютное снижение риска составило 6,7 %, относительное – 36 % ($p < 0,001$). Из отдельных компонентов первичной конечной точки наибольшая разница зарегистрирована для частоты случаев окклюзий артерии (18,4 % в группе плацебо, 11,7 % в группе клопидогреля, $p < 0,001$).

Кроме этого, в группе клопидогреля достоверно чаще встречался полноценный кровоток по артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (III степень по шкале TIMI, $p < 0,001$), и реже – ангиографические признаки коронарного тромбоза. Получавшие клопидогрель значительно реже подвергались экстренной коронарографии в пер-

вые двое суток (15,4 % против 18,6 %, $p = 0,01$) и неотложной реваскуляризации в период первичной госпитализации (19,5 % против 23,3 %, $p = 0,005$). К 30-му дню наблюдения у больных, рандомизированных к приему клопидогреля, суммарная частота таких неблагоприятных событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, рецидив ИМ или повторные эпизоды ишемии, требовавшие неотложной реваскуляризации, составила 11,6 %. Она оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо (14,1 %, $p = 0,03$).

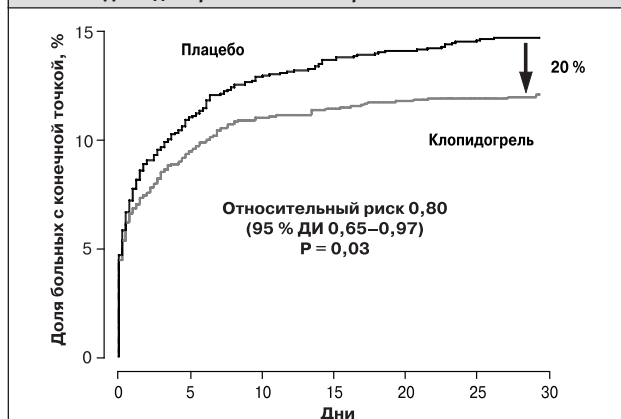
В исследовании CLARITY не отмечено достоверных различий в частоте крупных и мелких кровотечений, внутричерепных кровоизлияний в группах сравнения (табл. 2).

Таким образом, краткосрочное использование клопидогреля у больных с инфарктом миокарда, получивших тромболитическую терапию, оказалось способным улучшить проходимость артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, через 48–192 часа от начала лечения. Подобный эффект достигался без увеличения риска кровотечений. Уже в первые 48 часов плацебо-контролируемого исследования больные, получавшие клопидогрель, значительно реже подвергались неотложным инвазивным процедурам. К 30-му дню наблюдения суммарная частота клинических неблагоприятных событий (смерть, рецидив инфаркта или рефрактерная ишемия, повлекшая неотложную реваскуляризацию) при присоединении клопидогреля оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо (рис. 3).

Клопидогрель, как и аспирин, снижает смертность у больных с инфарктом миокарда

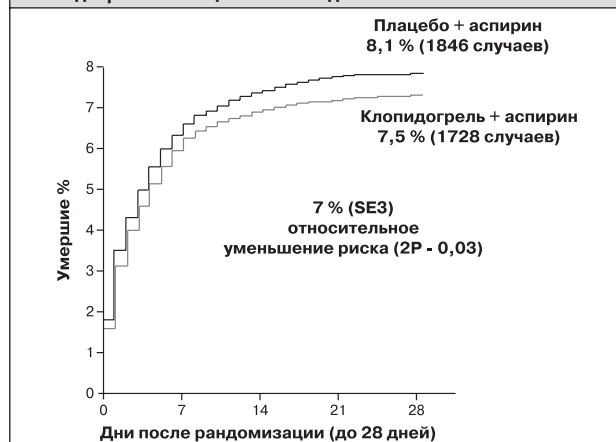
Вполне очевидно, что ангиографический эффект клопидогреля, отмеченный у больных с острым инфарктом миокарда в исследовании CLARITY, нуждался в более убедительных доказательствах клинической эффективности препарата. Эти доказательства были получены в проводимом одновременно с исследованием CLARITY, крупномасштабном испытании клопидогреля COMMIT CCS2 (ClOpidogrel & Metoprolol in Myocardial Infarction Trial – Клопидогрель и метопролол при инфаркте миокарда), выполненном в Китае по протоколу, разработанному известной Оксфордской группой по клиническим испытаниям [8]. В COMMIT/CCS-2 включено 45 852 человека. Отсутствие верхнего возрастного предела при включении больных привело к тому, что более четверти пациентов (26 %) были старше 70 лет. Критерии для включения в исследование были предель-

Рис. 3. Сердечная смерть, рецидив инфаркта миокарда, рефрактерная ишемия, повлекшая неотложную реваскуляризацию, к 30-му дню наблюдения в исследовании CLARITY. ДИ – доверительный интервал



Sabatine et al. N Engl J Med 2005; 352: 1179–1189

Рис. 4. Кривые накопления смертельных исходов в группах клопидогреля и плацебо в исследовании COMMIT CCS2



Lancet 2005; 366: 1607–1621

Сохраняя

течение жизни

Для уверенного
предупреждения
атеротромбоза
у Ваших пациентов



Показания: Профилактика ишемических нарушений (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти) у больных атеросклерозом, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, или на фоне диагностированных окклюзионных заболеваний периферических артерий. **Способ применения и дозы:** Обычная доза препарата Зилт® для взрослых (включая пожилых пациентов) составляет 1 таблетка (75 мг) в сутки независимо от приема пищи. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к клопидогрелю и/или любому из компонентов препарата. Выраженная печеночная недостаточность. Геморрагический синдром, острое кровотечение (в т. ч. внутричерепное кровоизлияние) и заболевания, предрасполагаю-

щие к его развитию (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз). Беременность и период лактации. Возраст до 18 лет. С осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения после травм, операций или в результате других патологических состояний, а также пациентам со склонностью к кровотечениям (особенно желудочно-кишечным и внутриглазным), пациентам с нарушенной функцией почек и/или печени. Препарат не назначается в первые несколько дней после инфаркта. **Форма отпуска:** Только по рецепту врача. **Упаковка:** 14 и 28 таблеток, покрытых оболочкой по 75 мг.

Рег. уд. ЛС - 001229 от 03.02.2006

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

Представительство в РФ, 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5.
Тел.: (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01, E-mail: info@krka.ru www.krka.ru



но широкими: поводом для рандомизации было подозрение на острый инфаркт миокарда (изменения сегмента ST или предположительно новая блокада БЛНПГ) в пределах 24 часов от начала симптомов. Не включались больные с планируемым экстренным внутрикоронарным вмешательством и с высоким риском кровотечений. Больные случайным образом делились на две группы: получавших клопидогрель 75 мг в день (без нагрузочной дозы) и получавших плацебо. Планировалось непродолжительное применение препарата (до 4 недель или до выписки, если она наступала ранее 4 недель), которое в среднем составило 15 дней (у выживших). Учитывали смертельные исходы, рецидивы инфарктов, инсульты и геморрагические осложнения.

Результаты исследования непосредственно касаются обсуждаемой темы, так как более половины из включенных в COMMIT CCS2 больных (54,5 %) получили тромболитик (в основном урокиназу). В исследовании в целом было отмечено достоверное снижение частоты суммы событий, составивших главную конечную точку (смерть, рецидив инфаркта и инсульт; рис. 5). В группе получавших клопидогрель за период наблюдения до 28 дней такие события зарегистрированы у 2121 больного, в группе получавших плацебо – у 2310 больных (снижение относительного риска на 9 %). Кроме того, было отмечено достоверное снижение смертности (на 7 %; рис. 4). Таким образом, клопидогрель, назначенный 1000 больным с подозрением на инфаркт миокарда в дополнение к аспирину, предотвращал три рецидива инфаркта ($p = 0,01$), один инсульт ($p = 0,3$) и пять смертельных исходов ($p = 0,03$).

При анализе подгрупп действие клопидогреля на первичную (объединенную) конечную точку оказалось статистически значимым у больных, получивших тромболитик, и сходным по направлению, но уже недостоверным у больных без тромболитического лечения (рис. 6).

Положительное статистически значимое влияние клопидогреля на смертность и комбинированную первичную конечную точку в исследовании COMMIT CCS2 (рис. 4 и 5) не сопровождалось увеличением риска крупных кровотечений или геморрагического инсульта (табл. 3).

Таким образом, в двух независимых друг от друга исследованиях, включавших почти 50 тыс. больных с инфарктом миокарда, была показана способность клопидогреля снижать риск осложнений инфаркта, включая риск смерти. Дополнительные расчеты позволяют более наглядно описать эффект

сочетанной антитромбоцитарной терапии у больных с инфарктом миокарда. На каждую тысячу больных, получивших аспирин, удастся предотвратить около 40 смертельных исходов. Присоединение к лечению клопидогреля позволяет предотвратить еще 5 смертельных исходов на каждую тысячу больных, получивших препарат. При краткосрочном применении клопидогреля (около двух недель) эти эффекты достигаются без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений.

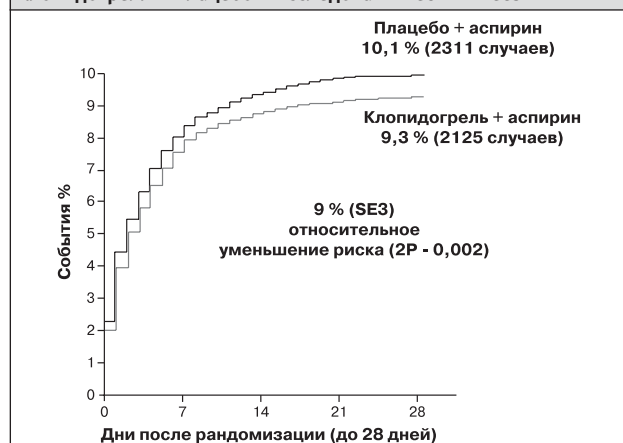
Каков механизм положительного действия клопидогреля у больных, получивших тромболитик?

Дополнительный анализ ранних электрокардиограмм, выполненных в рамках исследования CLARITY [9], показал, что использование клопидогреля не влияло на частоту ранних ЭКГ признаков реперфузии. Частота быстрого снижения подъемов ST (к 90-й и 180-й минуте от начала тромболиза) оказалась одинаковой в группе плацебо и в группе клопидогреля. Но применение клопидогреля, по данным коронарографии, приводило к лучшей проходимости артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, на более поздних этапах – и к снижению риска смерти к 30-му дню наблюдения. Эти данные указывают на то, что клопидогрель, оказывая отчетливое положительное влияние на клиническое течение инфаркта миокарда, не усиливал острого действия тромболитика, а уменьшал вероятность ретромбоза после восстановления проходимости артерии. Этот эффект клопидогреля вполне объясним его основным фармакологическим действием – уменьшением активности тромбоцитов.

Кому из больных с инфарктом миокарда необходима нагрузочная доза клопидогреля?

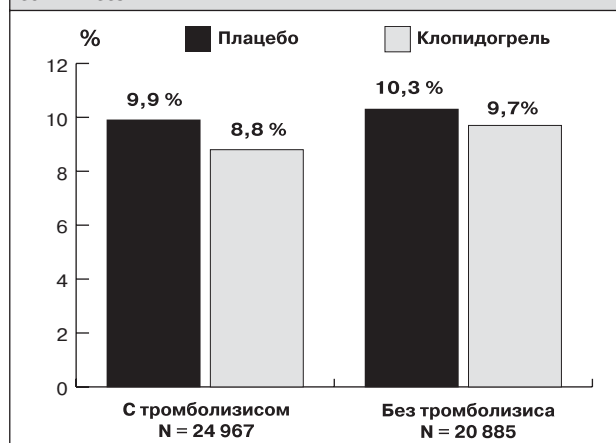
В исследовании CLARITY, в отличие от исследования COMMIT, использовалась стартовая ударная (нагрузочная) доза клопидогреля: применение препарата начиналось с однократного приема 300 мг. Существует мнение, что именно благодаря нагрузочной дозе в CLARITY был получен лучший результат: снижение риска по составной клинической конечной точке (сердечная смерть, рецидив инфаркта миокарда или повторная ишемия миокарда, потребовавшая срочной реваскуляризации). Снижение риска за 30 дней в исследовании CLARITY составило 20 %, а в COMMIT только 9 %. Следует сказать, что в исследовании COM-

Рис. 5. Кривые накопления неблагоприятных событий (смерть, рецидив инфаркта или инсульт) в группах клопидогреля и плацебо в исследовании COMMIT CCS2



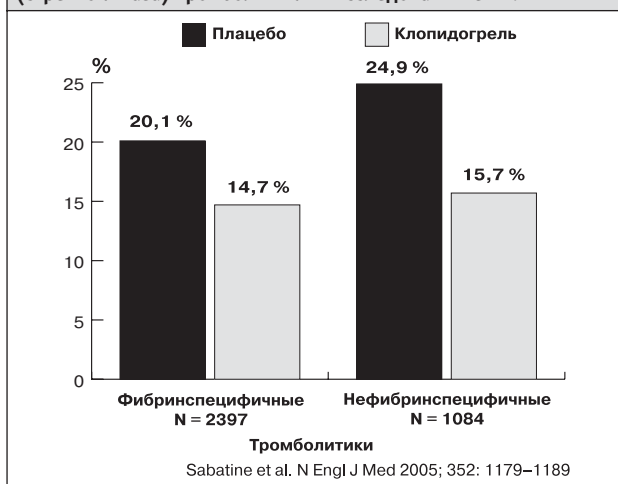
Lancet 2005; 366: 1607–1621

Рис. 6. Влияние клопидогреля на частоту неблагоприятных исходов (смерть, рецидив инфаркта и инсульт) у больных, получавших и не получавших тромболитик, в исследовании COMMIT CCS2



Lancet 2005; 366: 1607–1621

Рис. 7. Влияние клопидогреля на частоту неблагоприятных исходов (кровоток 0-1 по TIMI, или смерть, или рецидив инфаркта) у больных, получавших фибринспецифичные (в основном тенектеплаза) и нефибринспецифичные (стрептокиназа) тромболитики в исследовании CLARITY



MIT, где использовались более твердые конечные точки (общая смертность, рецидив инфаркта и инсульт) даже без применения нагрузочной дозы, наибольшее снижение риска суммы было отмечено в первые два дня лечения. Более того, снижение риска было близко к статистически значимому (12 %, $p = 0,05$) уже в день 0, т. е. всего через 12 часов после приема первой дозы препарата.

При принятии решения об использовании нагрузочной дозы следует руководствоваться критериями включения двух обсуждаемых исследований. Дело в том, что в исследовании COMMIT, где нагрузочная доза не применялась, не было верхней возрастной границы. Максимальный возраст составил 100 лет, более четверти больных были старше 70 лет, а в подгруппе больных старше 75 лет зарегистрировано наибольшее снижение риска осложнений. В исследовании CLARITY больные старше 75 лет не включались. Следовательно, к настоящему времени нет информации об эффективности и геморрагической безопасности нагрузочной дозы клопидогреля у больных с инфарктом миокарда старше 75 лет. На практике у большинства больных следует использовать нагрузочную дозу (300 мг), а у больных старше 75 лет лучше начать лечение клопидогрелем с дозы, равной поддерживающей (75 мг).

Как быть с клопидогрелем у больных, подвергаемых в связи с инфарктом миокарда не тромболизису, а первичному внутрикоронарному вмешательству?

Доказательств целесообразности применения клопидогреля, полученных в крупных клинических исследованиях с серьезными конечными точками наблюдения у больных с острым коронарным синдромом и стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, нет и не ожидается. Тем не менее, у больных этой категории максимальное раннее использование клопидогреля с нагрузочной дозой, может быть, большей, чем использовалась в исследовании CLARITY (например, 600 мг), представляется оправданным следующими фактами. Абсолютное большинство прямых внутрикоронарных вмешательств при инфаркте миокарда заканчивается помещением стента в просвет сосуда. Клопидогрель признан обязательным элементом антитромботического лечения при любом и особенно неотложном коронарном стентировании. Данные ранее выполненных исследований у больных других диагностических категорий (исследования PCI CURE, CREDO) указывают на не-

обходимость начала лечения клопидогрелем до внутрикоронарного вмешательства. Согласно действующим рекомендациям, временной интервал от начала симптомов до выполнения вмешательства у больных с развивающимся инфарктом миокарда должен быть предельно укорочен. В этих условиях оправданно использование большей нагрузочной дозы, от которой ожидается более ранний эффект.

Насколько данные, полученные в крупных международных исследованиях с клопидогрелем при инфаркте миокарда, касаются больных и врачей в России?

Результаты исследований CLARITY и COMMIT имеют к российским условиям гораздо большее отношение, чем результаты ранее выполненных исследований с клопидогрелем. Во-первых, определенная доля больных в исследовании CLARITY включена в российских центрах, среди которых были и те, что не располагают возможностями для выполнения коронарографии на своей базе. Во-вторых, именно у больных, получавших стрептокиназу, которая до недавнего времени была основным тромболитиком в России, в данном исследовании получены наиболее впечатляющие результаты (рис. 7). В специальном субисследовании программы CLARITY сравнивалась проходимость артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, у больных, получавших клопидогрель в дополнение к стрептокиназе и к фибринспецифичным тромболитикам (альтеплаза, ретеплаза, а в основном – тенектеплаза); 66 % больных (2397 из 3481) в исследовании CLARITY получили фибринспецифичные тромболитики, и их использование сопровождалось более высокой частотой исчезновения подъемов сегмента ST на ранних ЭКГ (независимо от использования клопидогреля). Однако комбинация клопидогреля со стрептокиназой продемонстрировала лучшую проходимость артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, чем этот показатель при использовании фибринспецифичных тромболитиков в сочетании с плацебо клопидогреля. Исследователи, выполнившие этот анализ, пришли к заключению, что применение клопидогреля способно устранить различие между стрептокиназой и фибринспецифичными тромболитиками при оценке их влияния на результаты отсроченной оценки проходимости артерии, кровоснабжающей зону инфаркта [10]. В-третьих, исследование COMMIT выполнено с использованием очень широких, легко применимых критериев и в условиях, сходных с российскими. Более того, по иронии судьбы, тромболитический препарат, применявшийся в китайском исследовании (урокиназа), хотя и не имеет одобрения для использования при инфаркте миокарда в официальных Европейских и Американских рекомендациях, в силу особенностей национального (российского) медицинского менеджмента с недавнего времени является основным доступным тромболитиком в России.

Основными достоинствами результатов исследований COMMIT и CLARITY, привлекательными для российских условий, следует признать краткосрочность эффективного применения клопидогреля и отсутствие риска кровотечений. Главным ограничением для поголовного применения этого средства у больных с инфарктом миокарда остается высокая стоимость препарата. Появление дженерических препаратов клопидогреля может оказаться решением и этой проблемы. Первым дженерическим клопидогрелем, появившимся в России, стал препарат компании КРКА (Словения) Зилт.

Заключение

К настоящему времени вполне достаточно данных для рекомендации широкого сочетанного применения аспирина и клопидогреля у больных с острым коронарным синдромом, включая инфаркт миокарда, требующий тромболитической терапии. Подобное сочетание, используемое при подозрении на инфаркт миокарда, снижает риск смерти, а при краткосрочном применении клопидогреля (около двух недель) не сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений. У больных до 75 лет лечение должно начинаться с нагрузочной дозы клопидогреля (300 мг), а у больных старшего возраста в первый день следует ограничиться использованием стандартной дозы (75 мг).

Литература

1. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // *Lancet* 1996; 348: 771–5.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients // *Lancet* 1994; 343: 311–22.

3. Update of the ESC Guidelines on the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation // *Eur. Heart J* 24: 28–66, 2003.

4. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet* 1988; 2:349–360.

5. TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I findings // *N Engl J Med* 312:932–936, 1985.

6. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase 1: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase // *Circulation* 76:142–154, 1987.

7. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–1189.

8. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial // *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.

9. Scirica B.M., Sabatine M.S., Morrow D.A., et al. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction. The ECG CLARITY-TIMI 28 study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, Vol. 48, № 1, p. 37–42.

10. Kirtane et al. Differences Between Streptokinase and Fibrin-Specific Therapy When Co-Administered with Adjunctive Clopidogrel: A CLARITY-TIMI 28 Substudy. AHA 2005 (Presentation 2692).

Особенности патогенеза и терапии хронической сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии

М.А. Гуревич

Кафедра терапии ФУВ, I терапевтическое отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

В последнее время повышенное внимание привлекают некоронарогенные заболевания миокарда (НЗМ). На их долю приходится примерно 8–10 всех заболеваний системы кровообращения (собственные данные). Прогноз больных НЗМ определяют прогрессирующие нарушения гемодинамики, тяжелые расстройства ритма и проводимости. Среди НЗМ, наиболее часто обуславливающих развитие сердечной недостаточности (СН), прежде всего следует отметить дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). Это заболевание характеризуется синдромом малого сердечного выброса, нарушениями ритма и проводимости, нарастанием дилатации полостей сердца, миокардиодистрофией, что приводит к развитию СН, резистентной к медикаментозной терапии. В развитии декомпенсации при этом важное значение придают аутоиммунным и генетическим нарушениям.

При хронической СН (ХСН) в пораженном миокарде происходят изменения в экспрессии генов, которые затрагивают контрактильные белки или

их регулирующие элементы, механизмы, обеспечивающие соединение процессов возбуждения-сокращения, β -адренергические пути проведения, процессы, приводящие к дефициту энергетических механизмов. Нарушение насосной функции сердца при ДКМП может быть обусловлено уменьшением количества кардиомиоцитов (некроз и апоптоз). Представляют интерес данные по основным этиологическим причинам ХСН (табл. 1).

Особое значение в развитии и прогрессировании СН придают провоспалительным цитокинам, в первую очередь фактору некроза опухоли α – ФНО α (L. Lange, 1994; G. Schreiner, 1994; Azza-wich, P.Hasleton, 1999 и др.). Роль ФНО α в развитии патологии миокарда представлена в табл. 2 (Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, 2000). Патологическое действие ФНО α может быть связано с его локальной экспрессией в миокарде, что обнаружено в острой и хронической стадии экспериментального вирусного миокардита. Увеличение сывороточного уровня ФНО α наблюдается при септическом и вирусном миокардите, СН, связанной с ДКМП, причем отмечена определенная его корреляция с функциональным классом (ФК) СН (A. Blum, Miller, 1998, и др.).

Существует несколько компонентов иммунной системы, участвующих в патогенезе ХСН, – провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, аутоантитела, оксид азота, эндотелин-1 и др. Провоспалительные цитокины являются, вероятно, наиболее важным классом биологически активных веществ, оказывающих иммунное и воспалительное действие при СН. К основным провоспалительным цитокинам относятся ФНО α , интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6.

Прямая связь ФНО α с СН была определена B. Levine и соавт. (1990). Установлено, что уровень ФНО α у больных СН III–IV ФК по NYHA значительно более высокий, чем у здоровых лиц. Эти данные неоднократно подтверждались: обнаружена тесная корреляция уровня ФНО α с тяжестью клинических проявлений и активностью нейrogормонов у пациентов с ХСН (MacGowan и соавт. 1997; M. Raushbaus и соавт., 1999).

В формировании СН важными являются эффекты провоспалительных цитокинов, заключающиеся в разрушении внеклеточного коллагеново-