

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.46-036.12-005.4-085.273.53:616.379-008.46

*В.Г. Нагорная**КУОЗ «ОКБ — ЦЭМП и МК», г. Харьков***ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛЯ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ,
РАЗВИВШЕЙСЯ ВСЛЕДСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА**

Изучен дезагрегантный эффект клопидогреля у 23 больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа. Показано, что клопидогрель как дезагрегант может использоваться для лечения больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа. Препарат оказывает дезагрегантное действие и не отягощает течение сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, клопидогрель.

Нарушения тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза обнаруживаются у большинства больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1, 2], в том числе при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Повышенная агрегационная способность тромбоцитов в сочетании с повреждением сосудистой стенки и сниженной продукцией простациклина являются важным фактором в развитии тромбоза у больных данного профиля [4]. Изучение функционального состояния тромбоцитов, других гемореологических показателей у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа, имеет важное значение, так как позволит наметить пути воздействия на течение осложненного атеросклеротического процесса, снизит риск развития тромбоэмболических осложнений [5].

Цель исследования — определить характер нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и особенности дезагрегантного эффекта клопидогреля у больных ХСН, развившейся вследствие ИБС на фоне СД 2-го типа.

Материал и методы. Обследованы 53 человека в возрасте от 41 года до 63 лет, средний возраст — 54,3 года. Обследованные были разделены на группы: 1-ю (контрольную) группу составили 16 практически здоровых лиц; 2-ю — 18 больных ИБС и ХСН; 3-ю — 19 больных ИБС, СД 2-го типа и ХСН.

Систему гемостаза изучали по следующим показателям: уровень фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, время рекальцификации плазмы, фибринолитическая активность крови, спонтанная агрегация тромбоцитов, индекс внутрисосудистой агрегации, агрегация тромбоцитов, показатели коллагениндуцированной агрегации.

В целях изучения дезагрегантного эффекта клопидогреля определяли: процент спонтанной агрегации тромбоцитов, время агрегации, процент агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Указанные показатели устанавливали в динамике лечения клопидогрелем у 23 больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа и перенесенного ранее инфаркта миокарда в сроки от 1 года до 3 лет. Клопидогрель назначали в дозе 75 мг 1 раз в день независимо от приема пи-

щи. Продолжительность наблюдения за больными составила 3 недели.

Результаты и их обсуждение. Проанализировав состояние системы гемостаза у обследованных лиц, мы можем отметить, что уровень фибриногена у больных ХСН был существенно выше, чем в контрольной группе. Так, у больных ИБС и ХСН этот показатель был равен $(10,11 \pm 1,16)$ мкмоль/л, что существенно выше, чем в контрольной группе — $(6,98 \pm 0,46)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У больных ХСН на фоне ИБС и СД 2-го типа уровень фибриногена составил $(12,31 \pm 1,20)$ мкмоль/л, что также значительно выше, чем у лиц 1-й группы ($p < 0,05$). Соответственно, была изменена и толерантность плазмы к гепарину. Так, у здоровых лиц она составила $(818,3 \pm 12,9)$ с, что достоверно выше, чем у больных ИБС и ХСН [$(734,3 \pm 15,9)$ с; $p < 0,05$] и у больных ИБС с СД 2-го типа и ХСН [$(697,1 \pm 17,8)$ с; $p < 0,05$]. Нам не удалось выявить достоверные различия между уровнем фибриногена и толерантностью плазмы к гепарину у больных 2-й и 3-й группы (и в том, и в другом случае $p < 0,05$). Следует отметить, что увеличение уровня фибриногена в группах больных ХСН с СД 2-го типа и без него — важный показатель нарушений в микроциркуляторном русле, который создает предпосылки и условия для развития ишемических, дистрофических нарушений в органах и различных тканях.

Время рекальцификации плазмы не отличалось существенно в группах больных от показателей контрольной группы и составило $(268,3 \pm 11,0)$ с в группе больных ИБС с ХСН; $(271,6 \pm 12,3)$ с в группе больных СД 2-го типа и ХСН и $(287,3 \pm 11,4)$ с в контрольной группе ($p > 0,05$). Фибринолитическая активность крови у больных, страдающих ХСН, как с нарушениями углеводного обмена, так и без него была значительно ниже, чем в контрольной группе; показатели равны $(12,30 \pm 1,08)$; $(12,40 \pm 0,89)$ и $(16,1 \pm 1,1)$ % соответственно ($p < 0,05$). Как известно, снижение фибринолитической активности крови — важный фактор риска развития тромбоза, основная причина этого — недостаточное разрушение фибрина [6]. Значимых различий между показателями фибринолитической активности крови во 2-й и 3-й группах не выявлено ($p > 0,05$).

У больных 2-й группы спонтанная агрегация тромбоцитов была $(6,4 \pm 0,4)$ %, у больных 3-й группы — $(6,7 \pm 0,3)$ % ($p > 0,05$). У здоровых лиц спонтанная агрегация отсут-

ствовала. Индекс внутрисосудистой агрегации у лиц 1-й (контрольной) группы составил $(1,07 \pm 0,63)$ %, что намного меньше, чем у больных 2-й [$(2,58 \pm 0,13)$ %; $p < 0,05$] и 3-й группы [$(2,61 \pm 0,18)$ %; $p < 0,05$]. Различия между показателями 2-й и 3-й групп оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Агрегация тромбоцитов у больных ИБС и ХСН (2-я группа), индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ), составила при АДФ в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М $(78,6 \pm 2,4)$ %, при АДФ в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ М $(10,10 \pm 0,21)$ % и была значительно больше, чем в контрольной группе, где при АДФ в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М составила $(58,0 \pm 2,1)$ %, при АДФ в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ М — $(4,04 \pm 0,18)$ % ($p < 0,05$). Данный показатель был существенно увеличен относительно такового в контрольной группе и у больных ХСН и СД (3-я группа): при АДФ $1 \cdot 10^{-5}$ М — $(73,4 \pm 2,2)$ %, при АДФ $1 \cdot 10^{-6}$ М — $(10,14 \pm 0,19)$ % ($p < 0,05$). Достоверных различий между данными показателями 2-й и 3-й групп не выявлено ($p > 0,05$).

У больных ИБС и ХСН существенно увеличивается агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном. Этот показатель равен $(69,7 \pm 2,2)$ %, что значительно выше, чем в контрольной группе — $(54,7 \pm 1,4)$ % ($p < 0,05$). Существенно увеличивается коллагениндуцированная агрегация у больных СД и ХСН до $(72,4 \pm 1,8)$ %, в то время как в группе здоровых лиц этот показатель составил $(54,7 \pm 1,4)$ % ($p < 0,05$). Достоверной разницы между показателями 2-й и 3-й групп не выявлено ($p > 0,05$). Следует отметить, что значение агрегации, индуцированной коллагеном, достаточно велико. Это в первую очередь обусловлено тем, что при повреждении эндотелия может обнажаться коллаген, который вызывает агрегацию тромбоцитов, создавая тем самым условия для образования внутрисосудистых тромбов [2].

С учетом выявленных изменений у больных, страдающих ХСН, представляется целесообразным и важным использование с лечебной целью средств из группы дезагрегантов. Однако вопрос о назначении препаратов этой группы у больных ХСН, в том числе при СД, остается не до конца решенным [7]. Это особенно касается аспирина, который, блокируя фермент циклооксигеназу, вызывает ослабление эффекта ингибиторов АПФ, спиронолактона и даже β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами, в частности карведилола [8]. В

связи с этим перспективным представляется применение дезагрегантов с другим механизмом действия, в частности, тиклопидина, клопидогреля, которые обеспечивают достижение дезагрегантного эффекта, не блокируя фермент циклооксигеназу [2]. Однако мало клинических работ, подтверждающих эффективность применения данных препаратов и их безопасность. Недостаточно изучен дезагрегантный эффект клопидогреля у больных ХСН и СД 2-го типа. Отмечается возможность назначения клопидогреля больным ХСН, развитие которой обусловлено ИБС, перенесенным ранее инфарктом миокарда [8].

Результаты обследования (таблица) на фоне лечения клопидогрелем к концу 3-й недели наблюдения показали, что у больных ХСН, развившейся вследствие ИБС на фоне

Показатели системы гемостаза в динамике лечения клопидогрелем больных ХСН, развившейся вследствие ИБС на фоне СД 2-го типа

Показатель	До лечения	После лечения
Спонтанная агрегация, %	5,02±0,68	1,15±0,29*
Время агрегации, с	23,59±1,04	16,10±0,81*
Агрегация, %	23,90±0,68	18,73±0,60*
Дезагрегация, %	42,07±2,94	59,40±3,07 [#]

Примечание. Различия достоверны при сравнении показателей до и после лечения: * $p < 0,05$; [#] $p < 0,5$.

СД 2-го типа, отмечалось достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов перед добавлением АДФ. Наблюдалось достоверное снижение времени агрегации с (23,59±1,06) до (16,10±0,18) с ($p < 0,05$) к концу периода наблюдения. Значительно снизился также процент агрегации и увели-

чился процент дезагрегации тромбоцитов. Приведенные данные свидетельствуют о выраженном влиянии клопидогреля на тромбоцитарное звено гемостаза у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа.

Переносимость препарата в целом была удовлетворительной. Не отмечалось нарастание признаков, указывающих на прогрессирование заболевания. У отдельных больных наблюдалось умеренное увеличение уровня печеночных ферментов, которые возвратились к нормальным значениям после прекращения лечения. У 2 больных (8,4 %) наблюдалась диарея, боли в животе.

Таким образом, у пациентов, больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа, и имеющих изменения со стороны системы гемостаза, лечение клопидогрелем дало выраженный дезагрегантный эффект, что

отражалось в снижении спонтанной агрегации тромбоцитов, уменьшении времени агрегации и увеличении дезагрегации. Переносимость препарата была удовлетворительной. Клопидогрель как дезагрегант может использоваться для лечения больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа.

Список литературы

1. Беленков Ю. Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. — М.: Медиа-Медика, 2000. — 267 с.
2. Хроническая сердечная недостаточность / [Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др.]. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2010. — 336 с.
3. *Freidrich E. B.* Management of end stage heart failure / E. B. Freidrich, M. Bohm // Heart. — 2007. — V. 93. — P. 626–638.
4. *Stevenson W. G.* Atrial fibrillation in heart failure / W. G. Stevenson, L. W. Stevenson // New Eng. J. of Medicine. — 1999. — V. 341. — P. 910–911.
5. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease / D. L. Bhatt, B. L. Cryer, C. F. Contact [et al.] // New Eng. J. of Medicine. — V. 363, № 20. — P. 1909–1917.
6. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie [et al.] // Eur. Heart J. — 2005. — V. 26, № 11. — P. 1115–1140.
7. *Jessup M.* Heart failure / M. Jessup, S. Brozena // New Eng. J. of Medicine. — 2003. — V. 348, № 20. — P. 2007–2018.
8. Ventricular remodelling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction / S. D. Solomon, Sutton st. John, Y. A. Lamas [et al.] // Circulation. — 2002. — V. 106. — P. 1251–1268.

В.Г. Нагорна

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ КЛОПІДОГРЕЛЮ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЩО РОЗВИНУЛАСЬ УНАСЛІДОК ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Вивчено дезагрегантний ефект клопідогрелю у 23 хворих на хронічну серцеву недостатність, що розвинулась унаслідок ішемічної хвороби серця на тлі цукрового діабету 2-го типу. Показано, що клопідогрель як дезагрегант може використовуватись для лікування хворих на хронічну серцеву недостатність, що розвинулась унаслідок ішемічної хвороби серця на тлі цукрового діабету 2-го типу. Препарат чинить дезагрегантну дію і не погіршує перебіг серцевої недостатності.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, клопідогрель.*

V.G. Nagorna

CLOPIDOGREL USE EXPERIENCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE INDUCED BY ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The desaggregating effect of clopidogrel was studied on 23 patients with chronic heart failure induced by ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. It has been noted, that clopidogrel as desaggregant can be used in treatment of patients with chronic heart failure induced by ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. This medication provides an desaggregating effect and doesn't aggravate the course of heart failure.

Key words: *chronic heart failure, ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, clopidogrel.*

Поступила 09.06.11