

## ВАЖНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА XXVII КОНГРЕССЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (Стокгольм, 3–7 сентября 2005 г.)

Профессор С.Г. КАНОРСКИЙ

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,  
Российская Федерация*

Результаты лечения инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST в условиях стационара существенно улучшились за последние десятилетия. Этому способствовали внедрение ранней госпитализации больных в специализированные блоки интенсивной терапии, применение дефибрилляторов, совершенствование медикаментозной терапии, в частности широкое использование фибринолитических препаратов. Однако примерно у 20% больных не удается достичь реперфузии, обуславливающей развитие ИМ коронарной артерии, что удваивает их смертность. Даже после успешного тромболитического лечения у части пациентов наступает реокклюзия коронарной артерии, что влечет за собой увеличение смертности в 3 раза.

В исследовании CLARITY-TIMI 28 [1], представленное на конгрессе, в 319 центрах был включен 3491 больной в возрасте от 18 до 75 лет в срок до 12 ч от начала симптомов ИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты получали общепринятое лечение аспирином (в 99% случаев), фибринолитиками — тенектеплазой (47%), ретеплазой (12%), альтеплазой (9%), или стрептокиназой (31%), нефракционированным и/или низкомолекулярным гепарином (80%),  $\beta$ -адреноблокаторами (90%), статинами (81%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (73%). После рандомизации 1752 больным назначалась клопидогрель (плафикс, Sanofi-Aventis и Bristol-Myers Squibb) в нагрузочной дозе 300 мг, затем по 75 мг/сут, а 1739 пациентам — плацебо. В период от 48 до 192 ч от начала этой терапии выполнялась коронарная ангиография. Комбинированной конечной точкой исследования являлась окклюзия коронарной артерии, обусловившей развитие ИМ по данным коронарографии, или смерть, или рецидив ИМ перед проведением ангиографии.

Три указанных варианта неблагоприятного развития событий достоверно реже (на 36%;  $p < 0,001$ ) наблюдались в группе клопидогреля (15%) по сравнению с группой плацебо (21,7%). Через 30 дней терапия клопидогрелем обеспечивала статистически значимое (на 20%;  $p = 0,03$ ) урежение суммы таких осложнений, как смерть от сердечно-сосудистых причин, рецидив ИМ или ишемия миокарда, потребовавшая проведения неотложной его реваскуляризации (11,6% против 14,1 в группе плацебо). При этом частота серьезных кровотечений, в том числе потребовавших гемотрансфузии, существенно не различалась (1,8% в группе клопидогреля против 1,3% в группе плацебо;  $p = 0,28$ ). Частота внутричерепных геморрагий также оказалась сходной (соответственно 0,5% против 0,7;  $p = 0,38$ ).

Таким образом, у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST в возрасте 75 лет и моложе, получавших стандартную терапию, дополнительное назначение клопидогреля улучшало проходимость обусловившей развитие ИМ коронарной артерии и снижало риск ишемических осложнений.

На конгрессе было доложено также о результатах крупнейшего исследования клопидогреля при ИМ, проведенного в Китае с участием 45 852 пациентов, госпитализированных в 1250 клиник в пределах 24 ч с момента развития заболевания [2]. Возраст 26% больных составлял 70 лет и старше, у 93% пациентов имели место подъем сегмента ST или блокада ножки пучка Гиса. Фибринолитическую терапию получали 54% больных (из них 68% в пределах 12 ч от начала ИМ), антикоагулянтную — 75%. Стандартная терапия ИМ включала внутривенное, а затем пероральное применение метопролола. После рандомизации в течение 4 нед стандартного наблюдения в дополнение к аспирину в дозе 162 мг/сут 22 961 больной получал клопидогрель (75 мг/сут), а 22 891 — плацебо.

В группе клопидогреля отмечалось высокодостоверное (на 9%;  $p = 0,002$ ) снижение комбинированной конечной точки, включавшей смерть, рецидив ИМ или инсульт (9,2% против 10,1 в сравниваемых группах). При этом госпитальная смертность также снижалась значительно — на 7% ( $p = 0,03$ ) — 7,5% в группе клопидогреля против 8,1 в группе плацебо. Позитивный эффект клопидогреля достигался независимо от пола, возраста пациентов и особенностей фоновой медикаментозной терапии. Существенно не различалась частота тяжелых кровотечений, требовавших проведения гемотрансфузии, смертельных геморрагий и внутричерепных кровоизлияний в группах клопидогреля и плацебо (0,58% против 0,55;  $p = 0,59$ ), в том числе у больных в возрасте 70 лет и старше (0,84% против 0,72;  $p = 0,48$ ), а также у пациентов, получавших тромболитическую терапию (0,65% против 0,63;  $p = 0,88$ ).

Таким образом, у больных ИМ дополнительное применение клопидогреля в дозе 75 мг/сут на фоне стандартной терапии позволило снизить смертность больных и частоту сосудистых осложнений на стационарном этапе лечения без существенного увеличения риска опасных кровотечений.

В течение ряда лет не удавалось получить убедительных доказательств того, что какая-либо антигипертензивная терапия способна более эффективно снизить риск развития ИМ и смерти от ишемической болезни сердца по сравнению с диуретиками и  $\beta$ -адре-

ноблокаторами. На конгрессе были представлены результаты исследования ASCOT-BPLA [3], изменившие эти традиционные представления. В исследование были включены 19257 больных с артериальной гипертензией в возрасте от 40 до 79 лет (из них 63% старше 60 лет), имевших и другие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. После рандомизации 9639 пациентов получали амлодипин в дозе 5–10 мг/сут, к которому мог быть прибавлен периндоприл в дозе 4–8 мг/сут, а 9618 — атенолол в дозе 50–100 мг/сут, при необходимости в комбинации с бендрофлюметиазидом — 1,25–2,5 мг/сут. При невозможности достичь целевого уровня артериального давления в каждой из двух групп мог быть применен доксазалин в дозе 4–8 мг/сут.

Исследование было прекращено досрочно при средней продолжительности лечения 5,5 года. Терапия, основанная на амлодипине, не обеспечивала достоверного преимущества в отношении достижения первичной конечной точки: частота нефатального ИМ (в том числе бессимптомного) и смерти от ИБС уменьшалась на 10% ( $p = 0,1052$ ). Однако после исключения из анализа бессимптомного ИМ различие между группами достигало уровня статистической значимости (13%;  $p = 0,0458$ ). В группе лечения амлодипином и периндоприлом существенно снижался риск всех коронарных осложнений (на 13%;  $p = 0,0003$ ), всех сердечно-сосудистых осложнений (на 16%;  $p < 0,0001$ ) и даже снизилась общая смертность (на 11%;  $p = 0,025$ ) по сравнению с группой лечения атенололом и бендрофлюметиазидом. В первой из групп также более низкой (на 30%;  $p = 0,0001$ ) оказалась частота развития сахарного диабета.

Различные результаты антигипертензивной терапии нельзя было объяснить более тщательным контролем артериального давления в группе амлодипина. Полученные данные расширяют традиционные представления об оптимальной комбинированной антигипертензивной терапии.

В последние годы традиционно считается, что лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) следует начинать с ингибиторов АПФ. В исследовании SIBIS III, промежуточные результаты которого были доложены на конгрессе, сравнивались результаты терапии 1010 больных с ХСН II–III функциональных классов и фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 35%, первоначально в течение 6 мес получавших бисопролол (целевая доза — 10 мг/сут;  $n = 505$ ) или эналаприл (целевая доза — 10 мг/сут;  $n = 505$ ) [4]. Через полгода пациентов переводили на комбинированную терапию бисопрололом и энала-

прилом, которая будет продолжаться до 24 мес. В работу не включали больных, получавших в течение последних 3 мес ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Течение ХСН должно было быть стабильным в течение последней недели.

Через один год терапии в группе пациентов, начинавших лечение с бисопролола, зарегистрировано 42, а в группе больных, начинавших лечение с эналаприла, — 60 смертельных исходов, т.е. на 31% больше ( $p = 0,065$ ). Эти данные позволяют начинать лечение ХСН с бисопролола, достоинством которого является ингибирование симпатической нервной системы и выраженное снижение риска внезапной смерти. Однако результаты 26-недельного наблюдения за монотерапией ХСН не могут изменить общепринятых рекомендаций по ее лечению. Они также не могут быть автоматически распространены на более тяжелых больных с ХСН. Окончательные результаты исследования SIBIS III будут сообщены в 2006 г.

Ранее было показано, что ингибиторы АПФ способны ограничивать ремоделирование ЛЖ после обширного ИМ, улучшая прогноз заболевания. В исследовании PREAMI, результаты которого докладывались на конгрессе, было включено 1252 пациента в возрасте 65 лет и старше (в среднем 73 года) на 11±4 день от развития «небольшого» ИМ [5]. Во всех случаях фракция выброса ЛЖ превышала 40%. Стандартная терапия, которую получали пациенты, в 66% случаев включала  $\beta$ -адреноблокаторы, в 55% — липидснижающие препараты. В дополнение к ней 631 больной получал периндоприл (8 мг/сут), а 621 — плацебо. Через год периндоприл значительно снижал частоту наступления первичной конечной точки (смерть, развитие ХСН или ремоделирования ЛЖ) на 38% ( $p < 0,001$ ). Наиболее существенное превосходство в группе периндоприла отмечалось в отношении частоты развития ремоделирования ЛЖ (28% против 51), тогда как различия между группами в отношении общей смертности не наблюдалось. Поскольку ремоделирование ЛЖ является доказанным предиктором развития ХСН и увеличения смертности, логично предположить, что более длительный прием периндоприла в дозе 8 мг/сут пожилыми больными, перенесшими «небольшой» ИМ, может оказаться еще более эффективным.

Данные перечисленных исследований должны привлечь внимание кардиологов уже потому, что их внедрение в клиническую практику достаточно просто и может ощутимо улучшить результаты лечения соответствующих категорий больных.

#### Литература

1. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation / M.S. Sabatine, C.P. Cannon, C.M. Gibson et al. // *Engl. J. Med.* — 2005; 352: 1179–1189.
2. *Chen Z.* Oral Communications: ESC, Stockholm, 2005.
3. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P.S. Sever, N.R. Poole et al. // *Lancet*: Published online, September 4, 2005.
4. *Willenheimer R.* Oral Communications: ESC, Stockholm, September 5, 2005.
5. *Remme W.J.* Ibid. — September 4, 2005.

Поступила 27.09.2005