

**ИССЛЕДОВАНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У
ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА И/ИЛИ
КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

Усачева Елена Владимировна

*канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Омский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, РФ,
г. Омск*

E-mail: ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Замахина Ольга Владимировна

*ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Государственное
бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, РФ, г. Омск*

E-mail: ozamakhina@yandex.ru

Задесенец Эмилия Львовна

*старшая медицинская сестра приемного отделения БУЗ ОО «Городская
клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», РФ, г. Омск*

E-mail: lisickogo@mail.ru

**THE HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL
INFARCTION AND/OR VASCULAR INTERVENTION RECEIVING
AGAINST THE BACKGROUND OF ANTIPLATELET THERAPY**

Usacheva Elena

*PhD, Department Propaedeutics of Internal Medicine Omsk State Medical
University, Russia, Omsk*

Zamakhina Olga

*assistant of the Department Propaedeutics of Internal Medicine Omsk State Medical
University, Russia, Omsk*

Zadesenets Emily

*senior nurse receptionist BUZOO «City Clinical Hospital № 1 them. A.N. Kabanov»,
Russia, Omsk*

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и Омской
области в рамках научного проекта № 15-16-55006 (название проекта:
Предотвращение социальных потерь трудоспособного населения Омской
области путем профилактики инфаркта миокарда).*

АННОТАЦИЯ

Цель исследования: оценить состояние тромбоцитарного гемостаза в отдаленном периоде сосудистого события. Материалы и методы: обследовано 97 пациентов ($54,5 \pm 6,5$ лет), перенесших сосудистые события давностью > 6 месяцев. Результаты: У 22 % пациентов антитромбоцитарная терапия в отдаленном периоде сосудистого события не эффективна. Использование двух препаратов с разным механизмом действия позволяет повысить эффективность антитромбоцитарной терапии. Агрегатометрия позволяет своевременно выявлять пациентов в отдаленном периоде сосудистого события, имеющих не достаточный антиагрегационный эффект.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the state of platelet hemostasis in the long term vascular events. Materials and methods: 97 patients ($54,5 \pm 6,5$ years) undergoing vascular events > 6 months. Results: In 22 % of patients antiplatelet therapy in the long term of vascular events is not effective. The use of two drugs with different mechanisms of action improves the efficiency of antiplatelet therapy. Agregatometriya allows to identify patients in the long-term vascular events, having no adequate antiplatelet effect of antiplatelet therapy.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия; инфаркт миокарда; эффективность; агрегация тромбоцитов.

Keywords: antiplatelet therapy; myocardial infarction; efficiency; platelet aggregation.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — не только ведущая причина смерти населения в России, но и наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения Российской Федерации [3, с. 7]. При этом около 40 % людей в России умирают в активном трудоспособном возрасте (25—64 года) [3, с. 7].

Важным условием снижения смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний является проведение эффективной кардиоваскулярной

профилактики. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике всем пациентам, перенесшим сосудистое событие (инфаркт миокарда, баллонную ангиопластику, стентирование, аорто- или маммарокоронарное шунтирование), показано длительное применение антитромбоцитарных препаратов [3, с. 54]. Однако, применение тестов, оценивающих антиагрегационный эффект назначенных лекарственных средств и функцию тромбоцитов (*оценка индекса VASP, турбидиметрическая агрегатометрия, импедансная агрегатометрия, исследование тромбоцитарного P-селектина, VerifyNow, определение лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов*) не является официально рекомендованным подходом для выявления резистентности к антитромбоцитарным препаратам в виду их недостаточной стандартизованности, невысокой чувствительности и дороговизны испытаний [1, с. 169]. Поэтому на сегодняшний день антитромбоцитарные препараты рекомендовано назначать в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых доказана в контролируемых клинических испытаниях [1, с. 165—169]. С другой точки зрения, применение антиагрегантов с проведением лабораторного контроля, в дополнение к клиническому наблюдению, у больных с атеротромбозом дает возможность выбрать наиболее эффективный для конкретного пациента вариант антиагрегационной терапии и, таким образом, снизить риск сосудистых событий [2, с. 52].

Цель исследования: оценить состояние тромбоцитарного гемостаза в отдаленном периоде сосудистого события (инфаркта миокарда, стентирования, аортокоронарного шунтирования) на фоне длительной антитромбоцитарной терапии.

Материалы и методы: В исследование включено 97 пациентов в возрасте от 31 года до 65 лет (средний возраст $54,5 \pm 6,5$ лет), из них 84 (86,6 %) мужчин и 13 (13,4 %) женщин. Пациенты, включенные в исследование, имели в анамнезе одно из сосудистых событий давностью более 6 месяцев — инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство (стентирование), аорто(маммаро)

коронарное шунтирование (АКШ). Пациенты обследованы сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России на базе БУЗ ОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова» г. Омска в 2012—2014 году. Протокол исследования был утвержден локальным Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет». От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие. Критерии включения: стабильное течение ишемической болезни сердца (ИБС) на протяжении трех месяцев, предшествующих точке включения в исследование. Критерии исключения: гемодинамически значимые клапанные пороки, злокачественные новообразования, сахарный диабет тяжелой степени, тяжелые сопутствующие заболевания в фазе обострения, выраженная органная недостаточность, острые заболевания на момент включения в исследование.

Все пациенты получали медикаментозную терапию согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии: β -блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, мочегонные, пролонгированные нитраты, нитраты «по-требованию», статины и антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрель, тикагрелор). Пациентов, получающих антикоагулянты (в том числе варфарин), в исследовании не было.

Проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе исследование агрегации тромбоцитов. Клиническое течение ИБС оценивали по функциональному классу стенокардии, данным суточного мониторирования ЭКГ. У 59,8 % пациентов проведена коронароангиография.

Исследование агрегационной активности тромбоцитов проведено на базе гемостазиологической лаборатории БУЗ ОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова» г. Омска. В процессе исследования применялись реактивы и методики фирмы **НПО Ренам**. Определение агрегационной активности тромбоцитов проводилось на двухканальном лазерном агрегометре «Biola-230» ФСП-методом, оценивались степень и скорость спонтанной и

стимулированной агрегации тромбоцитов. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ в разведении 1:10, адреналин в разведении 1:50, коллаген в концентрации 2 мг/мл.

Статистический анализ осуществлен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и редактора электронных таблиц Excel. Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Shapiro-Wilk. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n (%)). Для оценки различий номинальных данных использовали Fisher test. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05 [9, с. 12—270].

Результаты и обсуждение. При оценке данных исследования агрегации тромбоцитов установлено, что антиагрегационная терапия эффективна у 78 % больных, перенесших инфаркт миокарда, стентирование и/или АКШ. Данные исследования агрегации тромбоцитов у обследованных пациентов в зависимости от получаемого антитромбоцитарного препарата (антиагреганта) представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Данные исследования агрегации тромбоцитов в зависимости от получаемого антиагреганта у больных, перенесших инфаркт миокарда, стентирование и/или АКШ

| Группы пациентов | Количество пациентов, у которых антиагрегационная терапия признана эффективной, n (%) | Статистическая значимость различий между группами |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1 группа (АСК), n=50 | 36 (72,0) | Хи-квадрат=7,65; p=0,054 |
| 2 группа (клопидогрель), n=13 | 8 (61,5) | |
| 3 группа (клопидогрель +АСК), n=29 | 26 (89,7) | |
| 4 группа (тикагрелор+АСК), n=8 | 8 (100,0) | |

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота

Как видно из таблицы 1, статистически значимых различий между группами по количеству пациентов, у которых антиагрегационная терапия признана эффективной, не выявлено, однако, имелась тенденция (p=0,054) к тому, что в тех группах, где проводилась монокомпонентная антиагрегационная терапия

количество пациентов, имеющих недостаточный антиагрегационный эффект было больше, чем в тех, где проводилась двойная антитромбоцитарная терапия. И только в 4 группе у 100 % обследованных нами пациентов достигнут оптимальный антиагрегационный ответ на проводимую антитромбоцитарную терапию.

АСК и клопидогрель на сегодня являются доступными и распространенными антитромбоцитарными препаратами для вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [6, с. 72]. При этом известно, что у 5—60 % лиц с различными клиническими проявлениями атеротромбоза отмечается, так называемая, резистентность к АСК, а для клопидогреля, по оценкам разных авторов, доля таких пациентов составляет от 12 % до 40 % [4, с. 80]. Так, в исследовании Павлова А.В. и Кылбановой Е.С. (2014) [7, с. 168] показано, что из общего количества рестенозирования стента резистентность к клопидогрелю была выявлена в 45,8 % случаев. В последние годы появились первые результаты исследований, в которых *in vitro* доказано, что у 13—14 % пациентов имеется низкая чувствительность и к тикагрелору [5, с. 37]. «Двойная» резистентность встречается во много раз реже, поэтому использование двух препаратов с разным механизмом антитромбоцитарного действия позволяет значительно снизить риск тромбоза.

По данным отечественных ученых (Момот А.П., 2009) критерием эффективности проводимой антиагрегантной терапии следует считать снижение показателей агрегатограммы от исходных в 2—4 раза [8, с. 1]. Поскольку в практике врача, осуществляющего диспансерное наблюдение пациента с коронарным атеросклерозом, практически нет пациентов, которым можно исследовать агрегационную активности тромбоцитов до назначения препарата, считаем, что при показателях агрегационной активности тромбоцитов на фоне получаемого антиагреганта выше нормы, данную терапию также следует признать неэффективной (не достаточно эффективной).

Таблица 2.

Количество пациентов, перенесших инфаркт миокарда, стентирование и/или АКШ, у которых антиагрегационная терапия признана эффективной

| Группы пациентов, перенесших | Количество пациентов, у которых антиагрегационная терапия признана эффективной n (%) | Статистическая значимость различий между группами |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Инфаркт миокарда, n=44 | 29 (65,9) | Хи-квадрат=9,5 p=0,0084 |
| Стентирование коронарных артерий, n=36 | 34 (94,4) | |
| Аорто(маммаро)-коронарное шунтирование, n=17 | 13 (76,5) | |

Как видно из таблицы 2, среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, количество больных, у которых антиагрегационная терапия признана эффективной статистически значимо меньше, чем у пациентов, перенесших АКШ или стентирование ($p=0,0084$). При анализе причин данных различий между группами установлено, что она зависела от давности сосудистого события и вида получаемого антитромбоцитарного препарата. Так, давность сосудистого события в группе пациентов, перенесших стентирование, была наименьшей ($p=0,037$), а часть из них (22 в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов, подвергнутых коронарным вмешательствам, получали наиболее эффективную антитромбоцитарную терапию «тикагрелор+АСК» (рис. 1).



Рисунок 1. Антитромбоцитарная терапия у пациентов, перенесших сосудистое событие

По данным Rapsomaniki E. (2014 г.) «один из пяти пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в последующие 3 года может вновь столкнуться с инфарктом миокарда, инсультом или умереть от сердечно-сосудистых осложнений, даже если в течение первого года у него не было сердечно-сосудистых событий» [10, с. 1]. Возможно причиной развития повторных сосудистых событий у этой категории пациентов является недостаточный антиагрегационный эффект получаемого антитромбоцитарного препарата, ведь по данным нашего исследования пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, в 65,9% случаев получают монотерапию АСК. Данный факт побуждает к разработке способов оптимизации антитромбоцитарной терапии в отдаленном периоде сосудистого события и внедрению в клиническую практику лабораторных тестов для оценки антиагрегационного эффекта антитромбоцитарных препаратов.

Выводы:

1. У 22 % пациентов, перенесших сосудистое событие (ИМ, стентирование, АКШ), антитромбоцитарная терапия в отдаленном периоде сосудистого события не эффективна.
2. Использование двух препаратов с разным механизмом антитромбоцитарного действия позволяет повысить эффективность антитромбоцитарной терапии и, соответственно, снизить риск тромбоза.
3. Среди пациентов, перенесших сосудистое событие, наибольшее количество пациентов, имеющих эффективную антитромбоцитарную терапию (94,4 %), в группе перенесших стентирование, что обусловлено не только наличием в составе комплексного лечения «двойной» антитромбоцитарной терапии, но и наличием в качестве основного препарата тикагрелора, антитромбоцитарная эффективность которого выше, чем у АСК и клопидогреля.
4. Использование у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в отдаленном периоде сосудистого события, монотерапии АСК снижает

эффективность антитромбоцитарной терапии до 65,4 %, что значительно повышает риск развития повторного сосудистого события.

5. Исследование агрегации тромбоцитов методом агрегатометрии позволяет своевременно выявлять пациентов с ИБС в отдаленном периоде сосудистого события, имеющих не достаточный антиагрегационный эффект антитромбоцитарного препарата.

Список литературы:

1. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8(6). — Приложение 6. — С. 163—188.
2. Баркаган З.С. О новых подходах к мониторингу антитромботических средств / З.С. Баркаган, А.Н. Шилова, Е.Ф. Котовщикова // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 3. — С. 51—53.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК /Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», — 2011. — № 10 (6). — С. 64.
4. Козловский В.И., Сероухова О.П. Аспиринорезистентность, современное состояние вопроса Вестник фармации. — 2010. — № 2—48. — С. 80—86.
5. Макаров М.С., Боровкова Н.В., Хватов В.Б., Ларин А.Г., Коков Л.С. Способ оценки чувствительности тромбоцитов к тикагрелору in vitro. Медицинский алфавит. — 2013. — Т. 2. — № 11. — С. 34—37.
6. Марцевич С.Ю. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, М.Л. Гинзбург, А.М. Малышева, Ю.Н. Полянская // Клиницист. — 2011. — № 2. — С. 72—79.
7. Павлова А.В., Кылбанова Е.С. Рестеноз в стенке после интервенционного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом. В сборнике: Региональный сосудистый центр: итоги и перспективы

развития Материалы II республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)». Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия). Киров, 2014. — С. 168—175.

8. Подбор антиагрегантов и мониторингирование их эффектов [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.tehnologia-standart.ru/index/glavnoe_/diagnost/podbor_a/at_word_doc/244/index.htm
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA (3-е издание). Медиа Сфера, 2006. — 305 с.
10. Rapsomaniki E., Thuresson M., Yang E, et al. International comparison of outcomes among 140,880 patients stable after acute MI; real world evidence from electronic health and administrative records. Presented at European Society of Cardiology Congress, Barcelona, Spain; 30 August 3 September 2014.