

ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КЛОПИДОГРЕЛА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

А.Л. Аляви*, Р.А. Рахимова, Б.А. Аляви

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

Республика Узбекистан, 100071 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно-функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме

А.Л. Аляви*, Р.А. Рахимова, Б.А. Аляви

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи. Республика Узбекистан, 100071 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

Цель. Изучить агрегационную активность и морфологию эритроцитов у больных острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от его типа, клинического течения, а также их изменение под влиянием терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК), клопидогрелом и комбинированной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел).

Материал и методы. В исследование были включены 98 пациентов с ОКС (67 мужчин и 31 женщина; возраст $59,6 \pm 10,8$ лет). Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от применяемого антиагрегантного препарата (АСК; клопидогрел; АСК+клопидогрел). Оценивали агрегационную активность и морфофункциональное состояние эритроцитов в динамике - в момент поступления, на 3 и на 7 сутки лечения.

Результаты. Высокая эффективность антиагрегантной терапии выявлена в группе, получавшей антиагреганты в комбинации. В данной группе было достигнуто наибольшее снижение агрегационной активности эритроцитов и уменьшение содержания патологических форм клеток в периферической крови уже к 3-м суткам исследования, с возрастанием эффекта к 7-м суткам.

Заключение. Эффект всех применяемых препаратов был значимым. Антиагрегантный эффект клопидогрела превосходил таковой АСК. Комбинированная терапия превышала по эффективности монотерапию каждым из препаратов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, агрегация эритроцитов, антиагрегантная терапия, структурно-функциональное состояние эритроцитов, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота.

РФК 2009;5:46-52

Effects of acetylsalicylic acid and clopidogrel on morphofunctional status of erythrocytes in patients with acute coronary syndrome

A.L. Alyavi*, R.A. Rakhimov, B.A. Alyavi

Republic Research Center for Urgent Medical Care. Farhadskaya ul. 2, Chilansarskiy rayon, Tashkent 100071, Republic of Uzbekistan

Aim. In patients with acute coronary syndrome (ACS) to study an aggregation activity and morphology of erythrocytes and to assess their changes during therapy with acetylsalicylic acid, clopidogrel and combined antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid and clopidogrel).

Material and methods. 98 patients (67 men and 31 women, aged $59,6 \pm 10,8$ y.o.) with ACS were included in the study. Patients were split in 3 groups depending on prescribed antiplatelets (acetylsalicylic acid; clopidogrel; acetylsalicylic acid+clopidogrel). Aggregation activity and morphofunctional status of erythrocytes were evaluated at baseline, after 3 and 7 days of treatment.

Results. The highest efficacy of antiaggregant therapy was observed in patients receiving antiplatelet combination. In this group there was a maximal reduction of erythrocyte aggregation and a number of pathological erythrocytes in peripheral blood by the 3rd day of therapy. This effect was increasing by the 7th day.

Conclusion. The effect of all antiplatelet drugs was significant. The antiaggregant effect of clopidogrel was more significant than this for acetylsalicylic acid. Efficacy of combined therapy was higher than these for each drug alone.

Key words: acute coronary syndrome, erythrocytes aggregation, antiplatelet therapy, clopidogrel, acetylsalicylic acid.

Rational Pharmacother. Card. 2009;5:46-52

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bahrom3@yandex.ru

Современное лечение и профилактика сердечно-сосудистых осложнений невозможны без четкого представления о механизмах тромбообразования, материальным субстратом которого являются тромбоциты, эритроциты, фибриноген. Эти процессы (макро- и микротромбообразование) особенно бурно проявляются при дестабилизации коронарного кровотока — остром коронарном синдроме (ОКС), включая инфаркт миокарда (ИМ). В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов (ускоренный, турбулентный ток крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда). Это способствует повреждению эндотелия и «обнажению» коллагена — одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндоте-

лиальным слоем, в частности, с главным стимулятором адгезии — коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб. Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбосаном A_2 (TxA_2) — продуктом метаболизма арахидоновой кислоты [1-5].

Поэтому, учитывая ведущую роль коронарного тромбоза в патогенезе ОКС, очевидна важность адекватной антитромботической терапии. На сегодняшний день для этого применяют прямые (гепарин, гирудин) и непрямые (синкумар, варфарин) антикоагулянты, антиагреганты (аспирин, тиклопидин, блокаторы IIb/IIIa рецепторов) и тромболитические средства [6-10].

Нарушения свертываемости крови играют важную

роль в патогенезе атеросклероза, ИМ, ухудшении микроциркуляции и других патологических состояний. Этиология и патогенез тромбозов включают много факторов, в том числе изменения гемодинамики, функционального и морфологического состояния стенок сосудов, нарушения плазменного и клеточного звеньев системы гемостаза и др. Изменение функционального состояния эндотелия является ведущей причиной патологического тромбообразования при многих заболеваниях (атеросклероз, диабет и др.) [1,11].

Стандартом антитромбоцитарной терапии при ОКС является ацетилсалициловая кислота (АСК), в результате действия которой длительно и необратимо подавляется активность циклооксигеназы [12,13]. Но, несмотря на ряд бесспорных достоинств АСК (доказанная эффективность, многолетний опыт применения, высокая безопасность, низкая стоимость), существуют причины, по которым продолжаются поиски новых более эффективных и безопасных препаратов. При приеме АСК сохраняется довольно высокая частота трансформации ОКС в ИМ, а также частое рецидивирующее течение, связанное с ретромбозом коронарных артерий [14,15]. Кроме того, подавление активности циклооксигеназы в эндотелиальных клетках может способствовать уменьшению образования антитромботических и вазодилаторных простагландинов, прежде всего простаглицина. К недостаткам АСК относят ее ulcerогенное действие и возможность развития бронхоспазма у пациентов, страдающих аллергией к салицилатам. По этим причинам имеется ряд противопоказаний к применению АСК: непереносимость (в виде бронхиальной астмы), геморрагические диатезы, активная пептическая язва, а также наличие любого другого серьезного источника желудочно-кишечного или мочевого кровотечения [16,17].

Исходя из вышеизложенного, понятен интерес к применению при ОКС нового антитромбоцитарного препарата клопидогрела, влияющего на агрегантное состояние крови.

Цель данного исследования — изучение агрегантной активности и морфологии эритроцитов у больных ОКС в зависимости от его типа, клинического течения, а также их изменения под влиянием терапии АСК, клопидогрелом и комбинированной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел).

Материал и методы

В исследование были включены 98 пациентов, госпитализированных в отделение кардиореанимации и неотложной кардиологии Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи Минздрава Республики Узбекистан с диагнозом ОКС. Средний возраст пациентов составил $59,6 \pm 10,8$ лет.

Из 98 пациентов было 67 (68,3%) мужчин и 31 (31,7%) женщина.

Критерии исключения:

- органические пороки сердца;
- фибрилляция предсердий;
- выраженные сопутствующие нарушения внутренних органов, требующие дополнительных лечебных мероприятий.

Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев (9 мужчин и 9 женщин) без признаков поражения сердечно-сосудистой системы, средний возраст которых составил $52,4 \pm 1,6$ лет ($p > 0,05$ по сравнению с группой ОКС).

Всем пациентам при поступлении проводилось первичное обследование, включающее исследование агрегации эритроцитов. Представители контрольной группы также прошли обследование по той же программе. Всем больным проводилось лечение ОКС в зависимости от его типа согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2001). В процессе лечения на 3-и и 6-7-е сутки проводились повторные обследования с целью исследования динамики функционального состояния сердечно-сосудистой системы и гемореологии на фоне применяемых схем терапии.

Среди пациентов, включенных в исследование, у 30 человек (30,6%) был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. У остальных 68 пациентов (69,4%) наблюдался ОКС без подъема сегмента ST. После первичного обследования все больные были случайным образом распределены на группы в зависимости от проводимой антиагрегантной терапии. Пациенты группы А ($n=30$) в качестве антиагрегантной терапии на фоне базисного лечения получали АСК в дозе 100 мг/сут, а пациенты группы К ($n=28$) — клопидогрел в дозе 300 мг при поступлении и 75 мг/сут в дальнейшем. Пациенты группы А+К ($n=40$) в качестве антиагрегантной терапии получали и АСК и клопидогрел в указанных выше дозах. Группы терапии были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Среди пациентов с ОКС с подъемом ST ($n=30$) диагноз нестабильной стенокардии (НС) был поставлен в 20% случаев ($n=6$), ИМ без Q — в 40% ($n=12$) случаев, а ИМ с зубцом Q — в 40% ($n=12$) случаев. Среди больных ОКС без подъема ST наблюдалось следующее распределение клинических исходов: НС — 29 (42%), ИМ без Q — 38 (56%), ИМ с зубцом Q — 1 (2%). Отмечено достоверное различие клинических исходов в зависимости от исходного типа ОКС ($p < 0,05$).

Распределение пациентов по типам ОКС так же, как и по его исходам, в группах терапии значимо не различалось. Среди больных ОКС с подъемом ST, получавших аспирин, достоверно чаще диагностировался ИМ, по сравнению с пациентами без значимых изме-

Таблица 1. Распределение пациентов в группах терапии по типам ОКС и клиническим исходам

Клиническая группа		Группа терапии		
		А (n=30)	К (n=28)	А+К (n=40)
Тип ОКС	ОКС ST, n (%)	6 (20)	10 (35)	14 (35)
	ОКС, n (%)	24 (80)	18 (64)	26 (65)
Исход ОКС	НС, n (%)	12 (40)	10 (36)	13 (33)
	ИМ, n (%)	13 (43)	15 (53)	22 (55)
	ИМ Q, n (%)	5 (17)	3 (11)	5 (12)

нений ЭКГ. В то же время, среди пациентов, получавших клопидогрел и комбинированную антиагрегантную терапию, частота различных клинических исходов не зависела от типа ОКС.

Исследование морфологических особенностей периферического пула эритроцитов методом ЭМТК (экспресс-методика «толстой» капли) проведено 98 больным ОКС (при поступлении больного и на 6-7 день терапии).

Морфофункциональное состояние эритроцитов оценивалось с использованием световой микроскопии (микроскопы Биолам И и Биолам И2) методом ЭМТК, разработанным в Республиканском Специализированном Центре Хирургии им. В.В. Вахидова для изучения дискретных структур (патент РУЗ № МКИ 6А 61 В 10/00). Светооптические микрофотографии получали на микроскопе «Ломо», сопряженном с цифровой камерой «Сапон» и компьютером. Для проведения морфометрических исследований с помощью световой микроскопии образцы крови в количестве 0,5 мл фиксировали в 1,5-2 мл 2,5%-ного раствора глутарового альдегида.

Регистрировали процентное соотношение эритроцитов дискоидной формы и деформированных клеток с учетом обратимо деформированных и необратимо деформированных форм (программа «Экспресс диагностика форм эритроцитов», патент № ED-5-05).

Структурно-функциональную характеристику мембран эритроцитов оценивали по классификации, предложенной Г.И. Козинцом с соавт. (1977). Эритроциты делили на 10 классов: дискоциты (Д); обратимо деформированные (т.е. способные спонтанно восстанавливать форму, ОД): дискоциты с одним выростом, с гребнем, с множественными выростами, в виде тутовой ягоды, стоматоциты; необратимо деформированные (предгемолитические, НОД): сфероциты, сфероциты с шипами, эритроциты в виде спущенного мяча, дегенеративные формы. Количественное соотношение нормальных и патологических форм эритроцитов рассчитывали с помощью индексов трансформации (ИТ)=(ОД+НОД)/Д; индекса обратимой трансформации (ИОТ)=ОД/Д; индекса необратимой трансформации (ИНОТ)=НОД/Д. Также

оценивалось процентное соотношение неагрегированных (свободных) эритроцитов (ПНА).

Агрегационная активность эритроцитов оценивалась по балльной системе с использованием световой микроскопии. Учитывались количество и размер агрегатов, их разветвленность. Исследование проводилось при поступлении больного в клинику и на 3-и и 6-7-е сутки терапии.

Данные были обработаны с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2000. Определялись средние арифметические величины и стандартное отклонение. Значимость различий межгрупповых показателей рассчитывалась для параметрических величин с использованием парного, непарного и двухвыборочного критериев Стьюдента для 2-х групп сравнения и ANOVA для 3-х и более групп. Для сравнения непараметрических величин использовали критерий χ^2 . В качестве уровня значимости принималась вероятность более 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Исследование морфологических особенностей эритроцитов (табл. 2) показало, что в контрольной группе в основном встречались дискоциты, изредка встречались стоматоциты и эхиноциты (рис. 1).

У больных ОКС выявлено существенное изменение формы эритроцитов. При этом доминировали патологические формы, такие как эхиноциты и стоматоциты, наблюдалось появление необратимо деформированных форм. Доля дискоцитов оказалась значительно снижена. Стоматоциты и эхиноциты формировали характерные скопления с прядями фибрина. Эти скопления с присоединяющимися тромбоцитами вытянутой формы могут служить микроэмболами, способными обтурировать просвет сосуда (рис. 2).

К концу 6-7-х суток в группе А наблюдалось значимое увеличение количества дискоцитов, что свидетельствует о нормализации структурно-функционального состояния мембран эритроцитов. При этом эритроциты формировали скопления в виде микроэмболов (рис. 3).

В группе К наблюдался более выраженный положительный эффект на морфологию эритроцитов — доля дискоцитов была значимо больше, чем в группе А, стоматоциты встречались редко (рис. 4). При этом скоплений в виде микроэмболов обнаружено не было, отложения фибрина не выявлялись.

Комплексное применение А+К привело к значимому положительному эффекту на морфологический пул эритроцитов периферической крови с преобладанием дискоцитов и эритроцитов с одним гребнем. Пряди фибрина и скопления эритроцитов не обнаруживались (рис. 5).

Исходно у больных ОКС обнаруживалось пре-

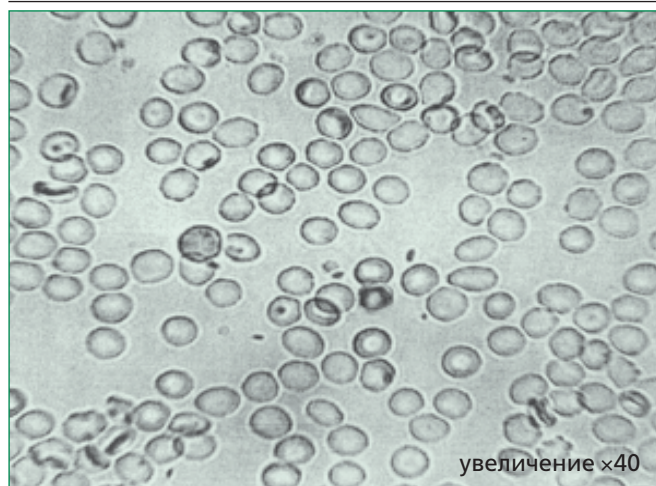


Рисунок 1. Различные формы эритроцитов с преобладанием дискоцитов в толстой капле (контрольная группа). Световая микроскопия

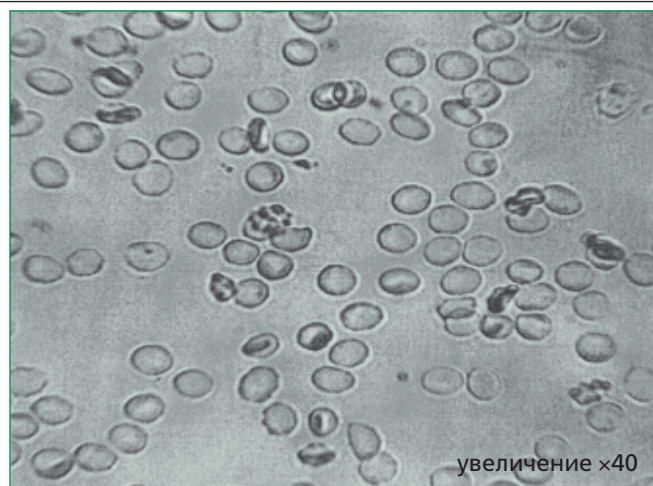


Рисунок 4. Выраженное увеличение числа дискоцитов и снижение числа патологических форм эритроцитов на фоне применения клопидогрела у больных ОКС. ЭМТК

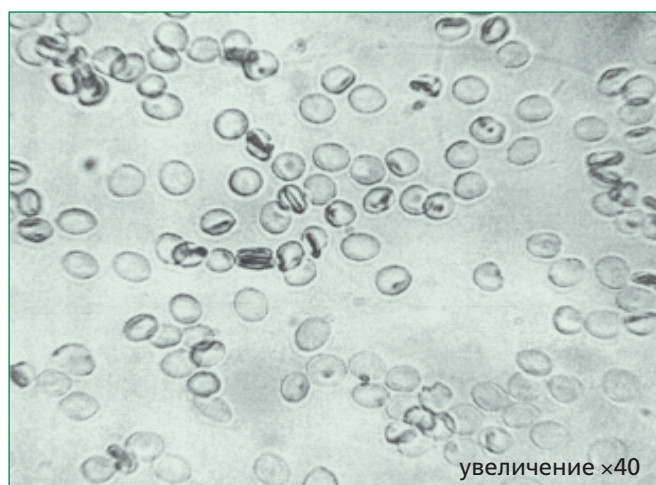


Рисунок 2. Существенное снижение числа дискоцитов, увеличение патологических форм эритроцитов у больных ОКС. Световая микроскопия

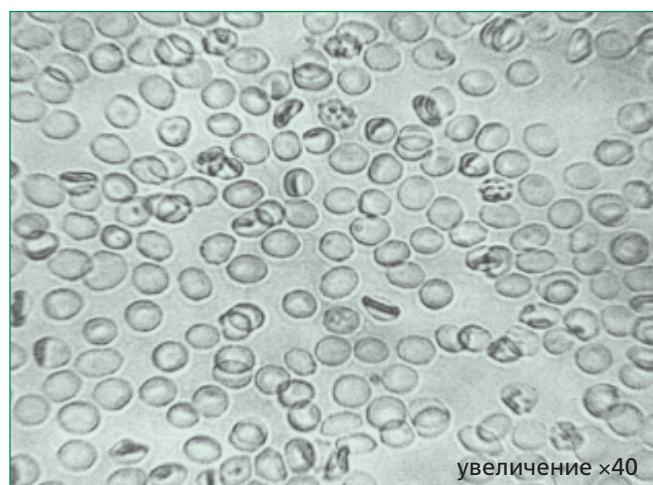


Рисунок 5. Доминирование дискоцитов и снижение числа дискоцитов с гребнем на фоне комбинированной антиагрегантной терапии у больных ОКС. ЭМТК

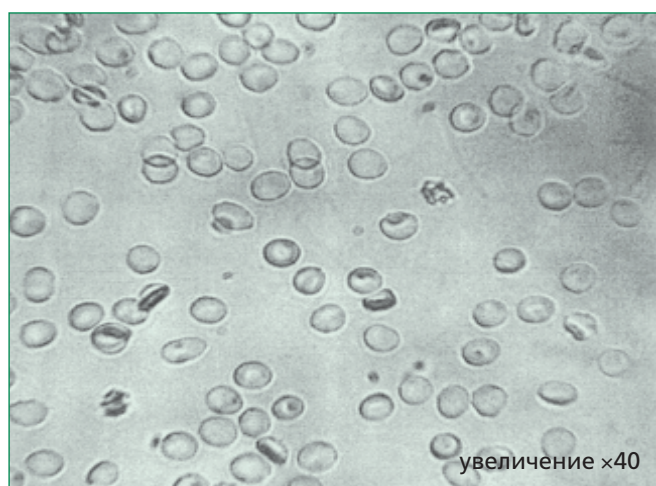


Рисунок 3. Увеличение числа дискоцитов и снижение числа патологических форм эритроцитов на фоне приема АСК у больных ОКС. ЭМТК

обладание деформированных форм эритроцитов (ИТ>1) как ОД, так и НОД (табл. 2). Кроме того, подавляющее большинство клеток было в составе агрегатов. В процессе терапии во всех группах больных было обнаружено значимое положительное влияние на соотношение нормальных и патологических форм клеток. Количество неагрегированных эритроцитов значительно увеличилось. При этом эффект клопидогрела на исследуемые параметры был значимо выше, чем в группе АСК. Применение комбинированной терапии способствовало достоверно большему снижению ИТ, ИОТ и ИНОТ, а ПНА стал сопоставим с показателем, характерным для здоровых лиц.

У больных ОКС наблюдается значительное увеличение агрегационной активности эритроцитов по сравнению с аналогичными параметрами в контрольной группе ($16,08 \pm 2,19$ в группе ОКС против

Таблица 2. Исходное соотношение форм эритроцитов у больных ОКС

Форма эритроцитов	Контрольная группа (n=20)	ОКС (n=98)	Группа А (n=30)	Группа К (n=28)	Группа А+К (n=40)
Дискоциты	89,4±1,7%	40±1,0% ¹	50±1,0% ²	52±0,9% ²	55±1,2% ²
Эхиноциты	8,6±0,6%	34±0,8% ¹	30±1,2%	30±1,2%	29±0,8% ²
Стоматоциты	0,9±0,04%	8±0,3% ¹	6±0,4%	6±0,4%	4±0,8% ²
Эритроциты с гребнем	0,6±0,01%	8±0,5% ¹	6±0,4%	5±0,3% ²	2±0,2% ²
Необратимые формы	0,5±0,07%	10±0,8% ¹	8±0,26%	7±0,6% ²	10±0,3%
ИТ	0,12±0,008	1,5±0,007 ¹	1±0,005 ²	0,92±0,008 ²	0,82±0,004 ²
ИОТ	0,11±0,006	1,25±0,005 ¹	0,84±0,004 ²	0,79±0,005 ²	0,64±0,007 ²
ИНОТ	0,0055±0,001	0,25±0,002 ¹	0,16±0,001 ²	0,13±0,003 ²	0,19±0,003 ²
ПНА	88,32±2,33	44,91±3,56 ¹	53,86±3,86 ²	73,47±4,52 ²	83,24±3,64 ²

¹ - значимость различий по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,05), ² - значимость различий по сравнению с исходными данными (p<0,05)

Таблица 3. Балльная оценка агрегационной активности эритроцитов в группах терапии (абсолютные значения)

Период исследования	Группа терапии		
	Группа А (n=30)	Группа К (n=28)	Группа А+К (n=40)
Исходно	15,93±1,89	16,00±2,49	16,25±2,20
3-й день, М±m (2%)	12,63±1,85 (-20,6) ^a	9,64±1,59 (-38,4) ^{ab}	9,15±1,41 (-42,6) ^{ab}
6-й день, М±m (2%)	11,53±2,06 (-27,4) ^a	8,50±1,43 (-45,5) ^{ab}	7,75±1,21 (-51,4) ^{abc}

^a - значимость различий с исходными данными (p<0,001); ^b - значимость различий по сравнению с группой А (p<0,001); ^c - значимость различий по сравнению с группой К (p<0,05)

4,83±2,66 в контроле, p<0,001). Распределение пациентов по типу ОКС обнаружило увеличение агрегационной активности эритроцитов у больных ОКС с подъемом ST (17,27±2,43) по сравнению с пациентами без выраженных изменений ЭКГ (15,56±1,86, p<0,01). У пациентов с исходом ОКС в ИМ агрегационная активность эритроцитов значимо превышала таковую у больных ОКС с исходом в НС (17,05±1,81 против 14,34±1,68, p<0,001).

Все применяемые схемы антиагрегантной терапии способствовали значимому снижению агрегационной активности эритроцитов уже к 3-м суткам терапии с усилением эффекта при дальнейшем применении препаратов (табл. 3). Эффект клопидогрела в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии был достоверно выше, чем АСК. Это проявилось достоверно более низкими значениями агрегационной активности эритроцитов уже на 3-и сутки терапии в группах К и А+К по сравнению с группой А. Динамика балльной оценки также была достоверно больше в группах К и А+К по сравнению с группой А на 3-и сутки. При этом различий абсолютных значений показателя и относительной динамики между группами К и А+К не отмечалось. К 6-7 суткам наблюдения сохранялось вышеуказанное преимущество клопидогрела над АСК. Однако лидирующее положение заняла группа сочетанной терапии. Динамика абсолютных значений балльной оценки также была максимальной в группе

А+К, а минимальной — в группе А.

Абсолютные значения балльной оценки агрегационной активности эритроцитов не зависели от типа ОКС (10,46±2,22 vs 10,13±2,19 ОКС и ОКС ST, соответственно, на 3-й день и 9,38±2,39 vs 8,35±1,85, соответственно, на 6-7 день терапии) и клинического исхода (10,59±2,43 vs 9,94±1,70, ОИМ vs ПС на 3-й день и 9,19±2,51 vs 9,00±1,77, соответственно, на 6-7 день терапии). Динамика этих показателей была более значимой в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными ОКС без значимых изменений ЭКГ (-40,30% vs -32,25% на 3-й день терапии, p<0,05, и -49,62% vs -39,25% на 6-7 день терапии, p<0,001). Подобное соотношение наблюдалось и у пациентов с исходом в ИМ по сравнению с больными НС (-37,34% vs -30,00% на 3-й день терапии, p<0,05, и -45,56% vs -36,79% на 6-7 день, p<0,01).

Обсуждение

ОКС является актуальной медико-социальной проблемой современной кардиологии из-за высокого риска развития ИМ. Пусковым механизмом в развитии ОКС является нарушение целостности эндотелиальной покрышки атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [18]. В результате разрушения бляшки и обнажения тромбогенных субстанций субэндотелия наблюдаются изменение свойств мембраны тромбоцитов и эритроцитов, их деформация, адгезия, актива-

ция и агрегация [19]. Именно тромбоцитарно-эритроцитарные агрегаты составляют основу тромба, образование которого может привести к развитию ОКС [20].

Патогенетически ОКС принято делить на ОКС с подъемом ST, при котором обычно формируется стойкая окклюзия коронарной артерии, и ОКС без значимых изменений ЭКГ или со стойкой депрессией сегмента ST или инверсией зубца Т, при котором на первом плане стоит продолжающееся тромбообразование. Из активированных тромбоцитов происходит выброс вазоактивных и прокоагулянтных веществ и активация тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa, к которым присоединяются активированные плазменные факторы коагуляции. В прогностическом аспекте весьма важным является максимально раннее начало антитромбоцитарной терапии, что позволит остановить тромбогенный каскад. Стандартом терапии ОКС признана АСК, которая ингибирует циклооксигеназу-1 и блокирует образование тромбоксана А₂ — одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации [21]. Альтернативный путь антиагрегантной терапии обеспечивается клопидогрелом, который блокирует рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂ к аденозиндифосфату (АДФ) и АДФ-индуцированную активацию тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa [22]. Применение АСК позволяет достоверно снизить частоту ИМ и госпитализаций в связи с нестабильностью течения ИБС у больных после ОКС [23]. Однако у 15 % больных, принимающих АСК, наблюдаются ИМ, а 20% госпитализируются в связи с обострением ИБС в течение года. При коронарографии через месяц после ОКС наблюдаются признаки внутрикоронарного тромбоза. Мониторинг гемокоагулограммы в течение 6 месяцев позволяет обнаружить повышенный уровень маркеров тромбообразования. Множественные рандомизированные исследования посвящены комбинированной терапии АСК + клопидогрел. Выявлено, что их сочетание способствует значимому снижению риска ишемических проявлений и частоты госпитализаций в связи с обострением течения ИБС [23]. Хотя установлено увеличение риска кровотечений, жизнеопасные кровотечения наблюдались одинаково часто в группе больных, принимавших АСК и комбинированную терапию [17].

Проведенное нами исследование структурно-функционального состояния эритроцитов показало, что у

больных ОКС наблюдается нарушение свойств мембраны эритроцитов, что приводит к их деформации и увеличению агрегационной активности. Наибольшие изменения наблюдаются в группах больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и у больных с последующей трансформацией ОКС в ИМ (по сравнению с больными, у которых наблюдается трансформация в НС). В процессе динамического наблюдения установлено, что все применяемые схемы антиагрегантной терапии способствуют значимому снижению агрегационной активности эритроцитов, уменьшению содержания патологических форм клеток в периферической крови. Хотя эффект всех применяемых препаратов был значимым, применение клопидогрела имеет более выраженный положительный эффект по сравнению с АСК, а комбинированная терапия превышает по эффективности оба препарата при их применении в качестве монотерапии. Динамика агрегационной активности эритроцитов была более выражена в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ по сравнению с больными ОКС без существенных изменений ЭКГ и у больных с трансформацией ОКС в ИМ по сравнению с группой больных с трансформацией ОКС в НС, что, вероятно, связано с исходно большими нарушениями агрегационной активности эритроцитов в указанных группах.

Заключение

Таким образом, у больных ОКС наблюдается нарушение свойств мембраны эритроцитов, что приводит к их деформации и увеличению агрегационной активности. Наибольшие изменения наблюдаются в группах больных ОКС с подъемом сегмента ST и у больных ОКС с исходом в ИМ. В процессе динамического наблюдения установлено, что все применяемые схемы антиагрегантной терапии способствуют значимому снижению агрегационной активности эритроцитов, уменьшению содержания патологических форм клеток в периферической крови. Несмотря на значимый эффект от всех используемых препаратов, применение клопидогрела имеет более значимый положительный эффект по сравнению с АСК, а эффективность комбинированной терапии превосходит монотерапию обоими препаратами. Динамика агрегационной активности эритроцитов была более выражена в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными ОКС без подъема ST. Аналогичное соотношение выявлено между пациентами с исходом в ИМ и НС.

Литература

1. Andrews N.P., Husain M., Dakak N., Quyyumi A.A. Platelet inhibitory effect of nitric oxide in the human coronary circulation: impact of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):510-6.
2. Blann A. Antiplatelet therapy and the vascular tree. *Heart* 2006;92(1):3-4.
3. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326(4):242-50.
4. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326(5):310-8.
5. Kristensen S.D., Lassen J.F., Ravn H.B. Pathophysiology of coronary thrombosis. *Semin Interv Cardiol* 2000;5(3):109-15.
6. Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Острый коронарный синдром и его лечение. М.: УРАО; 2001.
7. Björklund E., Stenestrand U., Lindbäck J. et al. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(10):1146-52.
8. Blazing M.A., De Lemos J.A., Dyke C.K. et al. The A-to-Z Trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low-molecular-weight heparin with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy. *Am Heart J* 2001;142(2):211-7.
9. Goodman S.G., Fitchett D., Armstrong P.W. et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107(2):238-44.
10. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet* 1999;354(9180):701-7.
11. Бокарев И.Н., Щепотин В.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. К.: Здоровье; 1989.
12. Кулес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту. Пособие для врачей. М.; 2004.
13. Vane J.R., Flower R.J., Botting R.M. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 1990;21(12 Suppl):IV12-23.
14. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1309-11.
15. Patrono C. Aspirin resistance definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Hemost* 2003;1(8):1710-3.
16. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота — препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. *РМЖ* 2003;11(5):253-5.
17. Patrono C., Collier B., Dalen J.E. et al. Plate-Active Drugs: The relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2001;119 (1 Suppl):39S-63S.
18. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50(2):127-34.
19. Ambrose J.A., Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1996;156(13):1382-94.
20. Davies M.J., Thomas A.C., Knapman P.A., Hangartner J.R. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73(3):418-27.
21. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-5.
22. Jarvis B., Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000;60(2):347-77.
23. Yusuf S., Lessem J., Jha P., Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl* 1993;11(4):S61-73.