

И. А. Тихомирова, А. С. Петроченко, Е. П. Петроченко, С. С. Терехин, В. П. Михайлов

Влияние терапии клопидогрелом на реологический статус пациентов с ишемической болезнью сердца

Работа выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

В исследовании изучалось влияние антитромботического препарата клопидогрела на реологические свойства крови пациентов с ишемической болезнью сердца. Показано увеличение эффективности транспорта кислорода и снижение вязкости цельной крови после курса лечения клопидогрелом.

Ключевые слова: реологические свойства крови, ишемическая болезнь сердца, клопидогрел, антиагрегантная терапия, ингибитор P2Y₁₂ рецепторов.

I. A. Tikhomirova, A. S. Petrochenko, E. P. Petrochenko, S. S. Terekhin, V. P. Mikhailov

The Effect of Clopidogrel Treatment on Rheological State in Patients with Ischemic Heart Disease

We investigated the effect of antithrombotic drug clopidogrel on rheological blood properties in patients with ischemic heart disease in this study. It was shown the increase of the efficacy of oxygen transport and the decrease of blood viscosity after clopidogrel treatment.

Keywords: rheological blood properties, ischemic heart disease, clopidogrel, antiaggregant therapy, P2Y₁₂ receptor inhibitor.

Введение

Терапия сердечно-сосудистых заболеваний основывается на представлениях о механизмах тромбообразования, материальным субстратом которого являются тромбоциты, эритроциты, фибриноген. Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном А₂ – продуктом метаболизма арахидоновой кислоты [1].

Учитывая ведущую роль коронарного тромбоза в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, очевидна важность применения адекватной антитромботической терапии. На сегодняшний день для этого используют прямые (гепарин, гирудин) и непрямые (синкумар, варфарин) антикоагулянты, антиагреганты (аспирин, тиклопидин, блокаторы Пв/Ша рецепторов) и тромболитические средства [9, 10, 12].

Подавление активности циклооксигеназы в эндотелиальных клетках при стандартной терапии аспирином может способствовать уменьшению образования антитромботических и вазодилататорных простагландинов, прежде всего, простаглицина. К недостаткам ацетилсалициловой кислоты относят ее ультракороткое действие и

возможность развития бронхоспазма у пациентов, страдающих аллергией к салицилатам [7].

Результаты нескольких крупных рандомизированных клинических испытаний свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений у широкого круга больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) при добавлении клопидогрела к аспирину [10]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями считается обоснованным длительное применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом [3]. Однако до настоящего времени недостаточно изучено влияние клопидогрела на реологические свойства крови.

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования было оценить влияние клопидогрела (в курсе стандартной терапии) на гемореологический статус пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

В исследование были включены 50 больных – лиц обоего пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) (стабильная стенокардия 2–3 функцио-

нального класса) – после периода отмывания, составлявшего не менее 10 дней (соответствующего максимальной продолжительности жизни тромбоцитов). Отбор пациентов в исследование проводился в исследовательском центре клинической больницы скорой медицинской помощи г. Ярославль по следующим критериям: 1) подписанное информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст старше 18 лет; 3) стабильное состояние в течение 2 месяцев до включения в исследование и наличие показаний к применению клопидогрела (ишемическая болезнь сердца – ИБС, церебральный и периферический атеросклероз).

Пациенты начинали прием клопидогрела в дозе 75 мг ежедневно в течение 4 недель.

Оценку реологических свойств крови проводили трижды – во время первого, второго и третьего визитов пациентов. Первый визит – начало лечения, второй визит – после 2-недельного курса приема препарата, третий визит – завершение лечения (после 4 недель лечения препаратом).

Кажущуюся вязкость плазмы, крови и суспензий эритроцитов со стандартным показателем $Ht = 40\%$ в разных средах (плазме, физиологическом растворе) измеряли с помощью полуавтоматического капиллярного вискозиметра [6]. Измерение вязкости производили при напряжениях сдвига: 1,06; 0,85; 0,64; 0,42 и 0,21 Па.

Если принять, что на уровне капилляров сосудистый тонус остается постоянным, то эффективность транспорта кислорода кровью зависит от концентрации его носителя (гематокрит) и от величины вязкого компонента общего сосуди-

стого сопротивления, то есть от вязкости крови, поэтому эффективность доставки кислорода к тканям оценивали по формуле [15]:

$$TO_2 = Ht/\eta,$$

где Ht – показатель гематокрита; η – вязкость крови.

Для оценки процесса агрегатообразования эритроциты ресуспендировали в обедненной тромбоцитами аутологичной плазме при стандартном показателе $Ht = 0,5\%$ и определяли степень агрегации с помощью метода оптической микроскопии с последующей видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения [6]. Рассчитывали степень агрегации СА (как отношение числа агрегатов к количеству одиночных клеток) и среднее число эритроцитов, приходящееся на один агрегат – размер агрегата (РА).

Деформируемость красных клеток крови оценивали по индексу удлинения эритроцитов (ИУЭ) в проточной микрокамере [4]:

$$ИУЭ = (L-W)/(L+W),$$

где L – длина деформированной клетки, W – ее ширина.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических критериев (в случае нормального распределения); при отклонении распределения от нормального применяли критерий Манна – Уитни [8].

Результаты и обсуждение

Гемореологические показатели, зафиксированные на разных этапах курсового лечения пациентов с ИБС клопидогрелом, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Реологические свойства крови в ходе лечения клопидогрелом

Показатели	Визит 1	Визит 2	Визит 3
ВК ₍₁₎ (мПа·с)	6,94±1,11	6,51±1,06*	6,47±1,24*
ВК ₍₂₎ (мПа·с)	8,70±1,44	8,17±1,36*	8,23±1,44
ВК ₍₃₎ (мПа·с)	11,75±2,08	11,08±1,78*	11,38±2,24
ВК ₍₄₎ (мПа·с)	18,02±3,58	17,09±3,30	17,76±3,74
ВК ₍₅₎ (мПа·с)	37,92±10,63	35,0±8,29	37,32±8,63
ВП (мПа·с)	2,23±0,29	2,14±0,23	2,21±0,29

ВСП ₍₁₎ (мПа·с)	5,56±1,10	5,12±0,84*	5,25±0,92
ВСП ₍₂₎ (мПа·с)	6,84±1,32	6,46±1,12	6,64±1,25
ВСП ₍₃₎ (мПа·с)	9,29±1,65	8,74±1,53*	9,10±1,66
ВСП ₍₄₎ (мПа·с)	14,32±2,74	13,60±2,40	14,06±2,71
ВСП ₍₅₎ (мПа·с)	28,39±7,23	27,67±5,63	28,89±5,96
ВСФ ₍₁₎ (мПа·с)	3,04±0,45	2,99±0,37	3,10±0,39
ВСФ ₍₂₎ (мПа·с)	3,78±0,53	3,75±0,48	3,87±0,48
ВСФ ₍₃₎ (мПа·с)	5,04±0,76	4,99±0,65	5,14±0,66
ВСФ ₍₄₎ (мПа·с)	7,48±1,20	7,59±1,06	7,86±1,01
ВСФ ₍₅₎ (мПа·с)	14,57±2,82	14,80±2,45	15,94±2,77* °
Нст (%)	43,39±4,63	41,91±6,16	43,6±4,0
СА (отн. ед.)	0,16±0,11	0,15±0,11	0,14±0,11
РА (отн. ед.)	5,56±1,17	5,31±1,15	5,15±1,42
D (отн. ед.)	0,401±0,070	0,404±0,073	0,407±0,099
ТО ₂ (отн. ед.)	6,35±0,89	6,49±0,86	6,93±1,20*°

Обозначения: ВК – вязкость цельной крови; ВП – вязкость плазмы; ВСП – вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме с гематокритом 40 %; ВСФ – вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе с гематокритом 40 %; подстрочные индексы для напряжений сдвига: ₁ –1,06 Па, ₂ –0,85 Па, ₃ –0,64 Па, ₄ –0,42 Па, ₅ –0,21 Па; Нст – гематокрит; СА – степень агрегации эритроцитов; РА – показатель агрегации; D – деформируемость эритроцитов; ТО₂ – эффективность доставки кислорода к тканям.

Примечание: статистически значимые различия обозначены: * – при $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1; – при $p < 0,05$ по сравнению с визитом 2.

После двухнедельной терапии клопидогрелом (2 визит) было зафиксировано небольшое, но достоверное снижение вязкости крови при высокосдвиговом течении (на 6 %, $p < 0,05$). Известно, что вязкость цельной крови определяется следующими основными факторами: показателем гематокрита, вязкостью плазмы и микрореологическими характеристиками эритроцитов (агрегируемостью и деформируемостью).

Несмотря на то, что отмечена лишь тенденция к снижению гематокрита и вязкости плазмы на этом этапе лечения, вязкость крови при стандартизации гематокрита (ВСП) также достоверно снизилась на 7,9 % ($p < 0,05$). Для микрореологических характеристик крови (степени агрега-

ции, среднего размера агрегата эритроцитов, их деформируемости) отмечена лишь благоприятная тенденция к снижению агрегируемости и росту деформируемости красных клеток крови, что и обусловило тенденцию к повышению эффективности кислородного транспорта ТО₂.

На заключительном этапе лечения (3 визит) зафиксировано снижение вязкости крови на 7 % ($p < 0,05$) и рост вязкости суспензии эритроцитов в неагрегирующей среде (ВСФ) на 8,6 % ($p < 0,05$). Показатели вязкости плазмы и гематокрита вернулись к исходным значениям, более выраженной стала тенденция к снижению агрегируемости эритроцитов и росту деформируемости.

Эффективность транспорта кислорода в ткани после 4-недельного курса терапии клопидогрелом достоверно возросла на 9,1 % ($p < 0,05$).

Нарушения свертываемости крови играют важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, 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 т. д.

Клопидогрел представляет собой пролекарство, которое при участии цитохрома P450 печени превращается в активные метаболиты, ковалентно связывающиеся с аденозиновыми рецепторами тромбоцитов P2Y₁₂ за счет образования дисульфидных связей с цистеиновыми группами. При этом развивается необратимое подавление рецептора [2].

Прием ингибиторов P2Y₁₂ остается основным компонентом антиагрегантной терапии при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Однако, несмотря на доказанную антитромботическую эффективность, клопидогрел не обладает некоторыми свойствами, предъявляемыми к идеальному антитромботическому препарату. К одним из основных недостатков клопидогрела относят существенную межиндивидуальную вариабельность метаболизма пролекарства [2].

Были получены данные о статистически значимом увеличении риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти после прекращения сочетанного приема аспирина и клопидогрела в ранние сроки после выписки из стационара больных, перенесших острый коронарный синдром [2]. Результаты нескольких исследований свидетельствовали о том, что примерно у 30 % больных, принимающих клопидогрел, не отмечается подавление зависимой от рецепторов P2Y₁₂ функции тромбоцитов. Такие случаи обозначаются как устойчивость к действию клопидогрела, которая в большинстве случаев связана с нулевыми мутациями генов цитохрома P450 (CYP), способных усиливать нежелательное взаимодействие с часто применяемыми лекарственными средствами. Для решения проблемы устойчивости к действию клопидогрела предлагали подбирать режим терапии с учетом результатов тестов для оценки функции тромбоцитов. Однако такой подход не только не удовлетворяет одному из главных требований, предъявляемых к идеальному антитромботическому препарату, но и не может быть рекомендован для использования в повседневной клинической

практике, поскольку до настоящего времени не установлен оптимальный лабораторный метод для оценки функции тромбоцитов. Кроме того, не совсем удовлетворительными оказались результаты предварительных исследований по оценке эффективности применения клопидогрела с учетом лабораторных данных [2].

Полученные нами результаты о влиянии этого препарата на гемореологический статус пациентов с ИБС свидетельствуют о некотором благоприятном влиянии на кислородтранспортную функцию крови после курса лечения. Отсутствие выраженного влияния клопидогрела на микрореологические характеристики эритроцитов, по всей видимости, связаны с отсутствием его эффекта на P2Y рецепторы красных клеток крови. Опубликованные данные подтверждают отсутствие влияния активации P2Y пуринергических рецепторов на деформационные характеристики эритроцитов. Так, исходя из наличия на мембране эритроцитов пуринергических рецепторов типа P2Y [11] и способности клетки к экзоцитозу АТФ при механическом напряжении и гипоксии [14], была выдвинута гипотеза о наличии аутокринной петли регуляции эластичности эритроцитов [16]. Проверка этого предположения [5] показала, что данный механизм регуляции микрореологических свойств эритроцитов вряд ли имеет существенное значение, поскольку при инкубировании эритроцитов с агонистом P2Y рецепторов (диаденозином полисульфатом) деформационные свойства эритроцитов изменились незначительно. Предварительная обработка красных клеток крови антагонистом P2Y рецепторов базиленом сопровождалась небольшим снижением индекса удлинения эритроцитов.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало некоторый положительный эффект клопидогрела на гемореологический статус пациентов с ИБС, однако выраженного влияния этого препарата на микрореологические характеристики эритроцитов зафиксировано не было. В связи с этим очевидна необходимость комплексного исследования эффекта клопидогрела на состояние кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и поиск новых антагонистов P2Y₁₂, которые обеспечивают прогнозируемое и достаточное подавление функции тромбоцитов у всех больных и оказывают позитивный эффект на гемореологический статус пациентов.

Библиографический список

1. Аляви, А. Л. Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно-функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме [Текст] / А. Л. Аляви, Р. А. Рахимова, Б. А. Аляви // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 5. – С. 46–52.
2. Гиляревский, Р. Л. Роль клопидогрела в лечении пациентов с острым коронарным синдромом после появления более мощных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ [Текст] / Р. Л. Гиляревский и др. // Клинист. – 2011. – № 3. – С. 95–101.
3. Кукес, В. Г., Остроумова, О. Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту [Текст] : пособие для врачей / В. Г. Кукес, О. Д. Остроумова. – М. : 2004.
4. Муравьев, А. В. Методы изучения деформируемости эритроцитов в эксперименте и клинике [Текст] А. В. Муравьев и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №1. – С. 28–29.
5. Муравьев, А. В. Роль пуриnergических рецепторов (типа P2Y₁₃) в регуляции микрореологических свойств эритроцитов [Текст] / А. В. Муравьев и др. // Материалы VII международной конференции «Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)». – Ярославль, 2009. – С. 18.
6. Муравьев, А. В., Чепоров, С. В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) [Текст] / А. В. Муравьев, С. В. Чепоров. – Ярославль : Изд-во ЯГПУ, 2009. – 178 с.
7. 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 [Текст] / О. Д. Остроумова // РМЖ. – 2003. – № 11(5). – С. 253–255.
8. Сергиенко, В. И., Бондарева, И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст] / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : Изд. Группа «ГЭОТАР» – Медиа, 2006. – 304 с.
9. 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). – P.1146–1152.
10. 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). – P.211–217.
11. Ellsworth M. L., Ellis C. G., Goldman D. Erythrocytes: Oxygen Sensors and Modulators of Vascular Tone // Physiology. – 2009. – N 24. – P. 107–116.
12. 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 eptifibatid // Circulation. – 2003. – № 107(2). – P.238–244.
13. Kristensen S.D., Lassen J.F., Ravn H.B. Pathophysiology of coronary thrombosis // Semin Interv Cardiol. – 2000. – № 5(3). – P.109–115.
14. Sprague R., Ellsworth M., Stephenson A., Kleinhenz M. Deformation-induced ATP release from red blood cells requires CFTR activity // American Physiological Society, 2010. – H1726-P1732.
15. Stoltz J.F., Donner M., Muller S. Hemorheology in practice: an introduction to the concept of a hemorheological profile // Rev. Port. Hemorreol. – 1991. – Vol. 5. – № 2. – P. 175–188.
16. Wang X., Yang L., Liu Y., Gao W., Peng W., Sung K.L., Sung L.A. Oxidized low-density lipoprotein (Ox-LDL) impacts on erythrocyte viscoelasticity and its molecular mechanism // J. Biomech. – 2009. – Vol. 42, N 14. – P. 2394–2399.