

ВЛИЯНИЕ АСПИРИНА И КЛОПИДОГРЕЛЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Б.А.АЛЯВИ, Р.А.РАХИМОВА

Effect of aspirin and clopidogrel to functional condition of platelets in acute coronary syndrome

B.A.ALYAVI, R.A.RAHIMOVA

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Проведен анализ результатов лечения 98 больных с ОКС в зависимости от приема антиагрегантных препаратов: аспирина, клопидогреля и их комбинации. Результаты исследования подтвердили более высокую антиагрегационную эффективность клопидогреля по сравнению с аспирином. Наибольшее подавление агрегационной активности тромбоцитов наблюдалось при сочетанном применении клопидогреля и аспирина.

The analysis of results of 98 patients treatment with ACS depending on reception of antiplatelete agents such as aspirin, clopidogrel and their combination was conducted. The results of the research confirmed higher antiplatelete efficiency of clopidogrel in comparison to aspirin. The greatest suppression of antiplatelete activity was observed in the case of combined application of clopidogrel and aspirin.

Согласно современным представлениям о механизмах развития атеротромбоза, важную роль в профилактике и лечении проявлений атеротромбоза играют препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции [3,4].

Предпринималось множество попыток повлиять на функциональное состояние гемокоагуляционной системы у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), начиная с тромболитической терапии [7,13] и антикоагулянтов – нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов [6,9], доказавших свою эффективность, до разработки новых подходов – блокаторов тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa [8,14], антагонистов тромбоксана 2a и ингибиторов тромбосан-синтазы ридогреля и тербогреля [15,16], находящихся в стадии разработки. Кроме того, есть свидетельства о положительном влиянии на агрегационную активность тромбоцитов препаратов магния [17] и лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойствами – эмоксипина, натрия оксibuтирата и этагизина [2]. Установлено также снижение агрегационной активности тромбоцитов у больных ИБС, в том числе и с ОКС, при применении агрессивной терапии статинами [10] и бета-адреноблокаторами [11].

Несмотря на большой арсенал лекарственных средств, поиск оптимальных препаратов, обладающих наибольшей эффективностью при минимальных побочных действиях, продолжается. Уникальной особенностью тромбоцитарного ответа является стойкая активация, поэтому идеальный антитромбоцитарный препарат должен вызывать необратимую инактивацию белка тромбоцита (фермента или рецептора), который не должен вновь синтезироваться в течение 24-часового интервала дозирования. При этом действующее вещество препарата должно обладать коротким периодом полувыведения, чтобы ограничить степень и длительность любых возможных экстратромбоцитарных эффектов. Этим требованиям отвечают три антитромбоцитарных препарата – аспирин, тиклопидин и клопидогрель [1,5,12].

Целью данного исследования явилось изучение влияния

терапии клопидогрелем и аспирином на агрегационную активность тромбоцитов при остром коронарном синдроме.

Материал и методы

В исследование включены 98 больных, госпитализированных в отделение кардиореанимации и неотложной кардиологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи Минздрава РУз с диагнозом ОКС. Средний возраст больных 59,6±10,87 года. Мужчин было 67 (68,3%), женщин 31 (31,7%). 63 (64%) больных ранее перенесли инфаркт миокарда. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь – 59 (60%), ожирение – 39 (40%), хронический бронхит – 10 (10%), язвенная болезнь – 9 (9%), хронический холецистит – 8 (8%), сахарный диабет – 5 (5%), облитерирующий атеросклероз магистральных артерий – 4 (4%), мочекаменная болезнь – 4 (4%), СП ОНМК – 3 (3%), аритмии и блокады сердца – 2 (2%).

Диагноз устанавливался на основании клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Больные с органическими пороками сердца, мерцательной аритмией, выраженной сопутствующей патологией внутренних органов, требующей дополнительных лечебных мероприятий, в исследование не включались.

Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев (9 мужчин и 9 женщин) без признаков патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе и вегетативного характера. Средний возраст лиц контрольной группы составил 52,4±1,6 года ($P>0,05$ с группой ОКС).

Всем больным при поступлении проводилось первичное обследование, включающее исследование агрегации тромбоцитов. Лица контрольной группы обследовались по той же программе. Всем больным проводилось лечение ОКС в зависимости от типа ОКС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2001). В процессе лечения на 3- и 6-7-е сутки проводилось повторное обследование с целью оценки динамики гемореологии на фоне лечения.

У 30 человек (30,6%) был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. У остальных 68 (69,4%) пациентов наблюдался ОКС без подъема сегмента ST. Среднее время поступления в клинику от начала болей – 8,32±3,28 ч.

После первичного обследования все больные были разделены на группы в зависимости от вида антиагрегантной терапии. 30 (30,6%) больных группы А в качестве антиагрегантной терапии на фоне базисного лечения получали аспирин в дозе 100 мг/сут. однократно. 28 (28,6%) пациентов группы К – клопидогрель в дозе 300 мг при поступлении, а в дальнейшем – 75 мг/сут. однократно. 40 (40,8%) больных, вошедших в группу А+К, в качестве антиагрегантной терапии получали аспирин и клопидогрель в указанных дозировках. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клиническим характеристикам.

ОКС с подъемом ST трансформировался в прогрессирующую стенокардию (ПС) у 6 (20%) больных, в ОИМ

без Q у 12 (40%), в ОИМ с зубцом Q у 12 (40%). Среди больных с ОКС без подъема ST наблюдалось следующее распределение клинических исходов: ПС – 29 (42%), ОИМ – 38 (56%), ОИМQ 1 (2%) (достоверность различия клинических исходов в зависимости от исходного типа ОКС – $P < 0,05$).

Оценка агрегационной активности крови проводилась с использованием анализатора агрегации тромбоцитов АТ-02 по методу Борна, основанному на непрерывном измерении коэффициента светопропускания суспензии тромбоцитов под действием агрегирующего агента. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ 1 и 5*10⁻⁶ моль/л. Для первого исследования забор крови проводили при поступлении больного в клинику, в дальнейшем (3- и 6-7-е сут.) кровь брали утром натощак сухой острой иглой без шприца и без наложения турникета. Первые капли крови оставляли на ватном тампоне для предотвращения попадания в пробирку тканевого тромбопластина. Затем свободно вытекающую кровь

Таблица. Абсолютные значения агрегационной активности тромбоцитов в группах терапии на этапах наблюдения

Показатель	Исходно		3-й день		6-й день	
	ср.знач.	ст.от.	ср.знач.	ст.от.	ср.знач.	ст.от.
группа А, n=30						
Скорость на 30 с 0,1а	22,44	12,37	16,93***	7,18	15,77***	6,23
макс.амп.МА 0,1а	20,67	8,89	16,53***	6,98	15,50***	6,35
время дост.МА 0,1а	50,90	22,10	58,90***	22,35	63,33***	21,51
скорость на 30 с 0,5а	34,47	14,62	29,87***	13,01	28,57***	12,66
макс.амп.МА1 0,5а	30,83	15,88	24,77***	13,94	23,23***	13,09
время дост.МА 0,5 волна 2а	89,93	32,40	99,20***	29,99	102,77***	28,39
скорость на 30 с 0,5а	14,08	6,50	11,47***	5,56	10,87***	5,28
макс.амп.МА2 0,5а	16,25	7,62	13,33***	6,40	12,53***	6,07
время дост.МА2 0,5а	105,03	19,41	115,93***	18,72	118,80***	17,54
Группа К, n=28						
скорость на 30 с 0,1а	23,41	12,21	14,64***	5,90	12,79***	4,57
макс.амп.МА 0,1а	22,89	13,26	15,32***	7,84	14,11***	6,45
время дост.МА 0,1а	49,96	21,56	63,79***	20,86	68,46***	22,78
скорость на 30 с 0,5а	35,09	14,43	28,36**	12,35	27,04**	11,74
макс.амп.МА1 0,5а	30,93	16,42	23,64**	13,24	21,89***	12,09
время дост.МА 0,5 волна 2а	90,82	32,67	105,14*	30,96	108,61*	29,09
скорость на 30 с 0,5а	14,12	6,91	10,32**	4,32	9,57***	3,74
макс.амп.МА2 0,5а	16,34	7,59	12,07***	5,73	11,00***	5,15
время дост.МА2 0,5а	109,32	23,48	121,57*	26,68	123,79*	26,04
Группа А+К, n=40						
скорость на 30 с 0,1а	24,65	12,91	14,98***	6,79	13,15***	5,39
макс.амп.МА 0,1а	23,87	11,08	14,95***	6,86	13,40***	5,92
время дост.МА 0,1а	51,35	26,78	71,13***	23,13	76,25***	23,66
скорость на 30 с 0,5а	37,79	14,19	21,85***	7,69	20,48***	7,68
макс.амп.МА1 0,5а	30,90	15,99	21,28***	11,16	19,98***	10,93
время дост.МА 0,5 волна 2а	83,68	36,16	105,98***	25,94	109,55***	25,26
скорость на 30 с 0,5а	14,15	6,58	9,53***	3,54	8,80***	3,12
макс.амп.МА2 0,5а	18,43	8,93	11,18***	3,87	10,33***	3,28
время дост.МА2 0,5а	102,28	15,12	117,88***	15,04	124,55***	14,86

Примечание: * $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

собирали в пластиковую пробирку с предварительно набранным 3,8% цитратом натрия до соотношения кровь:цитрат 9:1. Стабилизированную кровь центрифугировали 10 мин со скоростью 1000 об/мин. Богатую тромбоцитами плазму отбирали для анализа в пластиковую пробирку. Оставшаяся бестромбоцитная плазма использовалась для калибровки прибора в качестве контроля и для разведения богатой тромбоцитами плазмы до концентрации тромбоцитов $200-250 \cdot 10^9$ /л.

В качестве индуктора агрегации использовался раствор АДФ в 2-х концентрациях – $1 \cdot 10^6$ моль/л, т.н. пороговая доза, позволяющая оценить первичную (обратимую) агрегацию, и $5 \cdot 10^6$ моль/л, т.н. оптимальная концентрация, позволяющая исследовать секреторную функцию тромбоцитов, характеристикой которой является величина II волны агрегации на фоне оптимальной концентрации АДФ.

Полученные данные были внесены в сводные таблицы и обработаны с использованием редактора Microsoft Excel для Windows-2000. Определялись средние арифметические величины и стандартное отклонение. Достоверность различия межгрупповых показателей рассчитывалась для параметрических величин с использованием парного, непарного и двухвыборочного критериев Стьюдента для 2-х групп сравнения и ANOVA для 3-х групп и более. Для сравнения непараметрических величин использовались критерии χ^2 . В качестве уровня достоверности принималась вероятность более 95% ($P < 0,05$).

Результаты

После первичного обследования всем больным с ОКС на 3- и 6-7-е сутки было проведено контрольное исследование агрегационной активности тромбоцитов (табл.). Исходно все параметры агрегационной активности тромбоцитов во всех группах были сопоставимы. При добавлении пороговых концентраций АДФ (обратимая агрегация) на 3-и сутки терапии с дальнейшим усилением эффекта на 6-7-е сутки скорость и максимальная амплитуда волны агрегации достоверно снижались. При этом абсолютные значения скорости и амплитуды волны агрегации на 3-и сутки между группами не отличались. На 6-е сутки скорость волны обратимой агрегации в группе аспирина оказалась достоверно выше, чем в группе клопидогреля ($P < 0,05$), в то время как параметры в группе клопидогреля и комбинированной терапии и аспирина и комбинированной терапии достоверных различий не имели. Относительная динамика скорости нарастания коэффициента светопрозрачности была сопоставимой в группах больных, получавших К и А+К в течение всего периода наблюдения, в то время как в группе А динамика была достоверно ниже. Относительное снижение максимальной амплитуды волны обратимой агрегации в группе А было достоверно ниже, чем в группе больных, получавших комбинированную терапию, в то время как группы А и К, а также К и комбинированная терапия между собой достоверно не различались. Время достижения максимальной амплитуды волны обратимой агрегации достоверно увеличивалось во всех группах терапии в течение всего периода наблюдения, при этом абсолютные значения времени агрегации были сопоставимы в группах аспирина и клопидогреля и клопидогреля и

комбинированной терапии как при втором, так и при третьем исследовании, в то время как в группе аспирина время достижения максимальной волны и на 3-и, и на 6-7-е сутки было достоверно меньше, чем в группе комбинированной терапии ($P < 0,05$). Относительная динамика времени агрегации в группе А также была достоверно ниже, чем в группе А+К при обоих контрольных исследованиях ($P < 0,01$), в то время как динамика в остальных группах достоверно не отличалась.

При добавлении оптимальных концентраций индуктора скорость и амплитуда как первой, так и второй волны агрегации достоверно снижались во всех группах в течение всего периода наблюдения, отражая снижение необратимой агрегации тромбоцитов и гиперсекреции гранул. Время достижения пика обеих волн агрегации увеличивалось. При этом абсолютные значения скорости первой волны необратимой агрегации в группе клопидогреля оказались достоверно ниже, чем в группах аспирина и комбинированной терапии ($P < 0,05$ клопидогрель – комбинированная терапия и $P < 0,01$ – клопидогрель – аспирин) при обоих контрольных исследованиях. Абсолютные значения скорости первой волны необратимой агрегации в группах аспирина и комбинированной терапии были сопоставимы. Абсолютные значения всех остальных параметров необратимой агрегации (максимальная амплитуда I и II волн и время ее достижения, скорость II волны) на всех этапах исследования были сопоставимы во всех 3-х группах. Анализ относительной динамики параметров необратимой агрегации показал, что динамика максимальной амплитуды I волны коэффициента светопропускания была сопоставимой во всех группах терапии в течение всего периода наблюдения. Скорость I волны более выражено снижалась в группе комбинированной терапии, чем в группе А ($P < 0,001$ при обоих контрольных исследованиях) и К ($P < 0,05$). Динамика скорости II волны, ее максимальной амплитуды и времени достижения пика обеих волн необратимой агрегации были сопоставимы в группах клопидогреля и комбинированной терапии, в то время как в группе аспирина динамика указанных параметров была достоверно ниже.

Распределение больных в зависимости от типа ОКС не выявило внутригрупповой разницы эффекта разных схем терапии. При распределении больных в зависимости от вида ОКС зарегистрировано достоверное различие абсолютных значений времени достижения максимального пика коэффициента светопропускания II волны агрегации на фоне оптимальной концентрации АДФ как на 3-и ($121,91 \pm 21,40$ с у больных с ОКС без изменений ЭКГ vs $110,23 \pm 13,34$ с у больных с ОКС ST, $P < 0,01$) так и на 6-7-е сутки ($125,44 \pm 20,68$ с vs $116,07 \pm 14,38$ соответственно, $P < 0,05$). Значения остальных параметров агрегационной активности тромбоцитов у больных с обоими типами ОКС были сопоставимы. Относительная динамика параметров агрегационной активности тромбоцитов также продемонстрировала достоверно большее снижение максимальной амплитуды II волны агрегации тромбоцитов при введении оптимальной концентрации индуктора у больных с ОКС ST по сравнению с больными без изменений ЭКГ ($-31,44\%$ vs $-21,59\%$, $P < 0,05$ на 3-и сутки наблюдения и $-37,52\%$ vs $-25,43\%$, $P < 0,01$ на 6-7-е сутки). Динамика остальных параметров между больными с ОКС с подъемом

и без подъема сегмента ST была сопоставима.

Исходно у 10 (33%) больных группы А наблюдалась II волна агрегации при использовании пороговых концентраций индуктора. К концу периода наблюдения их осталось 6 человек (20%) ($P < 0,05$). В группе К больных со II волной агрегации при использовании пороговых концентраций АДФ было соответственно 14 (50%) и 5 (18%) ($P < 0,05$), а в группе А+К – 19 (48%) и 6 (15%) ($P < 0,05$) (различия динамики частоты встречаемости II волны агрегации $P < 0,05$ между группами А и А+К и А и К, различия между группами К и А+К не достоверны).

Выводы

1. Антиагрегантная терапия способствует снижению активности и скорости обратимой, необратимой и собственной агрегации уже к 3-м суткам с продолжением эффекта к 6-7-м суткам.
2. Клопидогрель более эффективен, чем аспирин, а комплексная терапия обоими препаратами оказалась достоверно более эффективной, чем применение аспирина и клопидогреля самостоятельно.
3. Распределение больных по типам ОКС выявило большее действие лечения на агрегационную активность тромбоцитов у больных с ОКС с подъемом ST независимо от применяемого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. *Consilium Medicum* 2001; 3 (10) 472-475.
2. Петрович Е.В. Эффективность коррекции нарушения тромбоцитарно-плазменного гемостаза антиоксидантом эноксипином, антигипоксантом оксипутиратом натрия и антиритмиком этацизином у больных инфарктом миокарда. Автореф дис... канд.мед.наук. Томск 1994.
3. Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в лечении острых коронарных синдромов. *Фарматека* 2003; 312: 94-97.
4. Шилов А.М., Мельник М.В., Сиротина И.Л. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий при терапевтических и хирургических заболеваниях. *Рус мед журн* 12 (9).
5. Шилов А.М., Святлов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса. *Рус мед журн* 2003; 11 (9) 552-556.
6. Antman E. et al. Enoxiparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non Q-wave myocardial infarction. TIMI-11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
7. Bjorklund E. 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: 1146-1152.
8. Blazing M. et al. The A-to-Z Trial: method 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: 211-217.

9. Cohen M. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and safety of subcutaneous Enoxiparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *New Eng J Med* 1997; 337: 447-452.

10. Dangas G., Badimon J.J., Smith D.A. et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *JACC* 1999; 33 (5): 1294-304.

11. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 1341-62.

12. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001; 86: 222-232.

13. Garcia E. et al. Primary Angioplasty vs. Systemic Thrombolysis in Anterior Myocardial Infarction. *J AM Coll Card* 1999; 33: 605.

14. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.-J. et al. For the Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1531-1538.

15. Langleben D. et al. Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbogrel in patients with primary pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 2002; 4: 143.

16. Michaux C. et al. Terbogrel, a dual-acting agent for thromboxane receptor antagonism and thromboxane synthase inhibition. *Acta Crystallogr* 2000; 56: 1265-1266.

17. Shechter M., Merz C.N., Rude R.K. et al. Low intracellular magnesium levels promote platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2000; 140(2): 212-218.

Ўткир коронар синдромида тромбоцитлар функционал ролатига аспирин ва клопидогрелнинг таъсири

Б.А.АЛЯВИ, Р.А.РАХИМОВА

Республика шошилич тиббий ёрдам илмий
маркази

Ўткир коронар синдроми билан оРиган 98 беморларда антиагрегант дори воситаларининг табул илминишга кўра: аспирин, клопидогрел ва уларнинг комбинациясини натижалари таилли иилинди. Текшириш натижалари клопидогрелнинг антиагрегацион активлигининг аспиринга нисбатан юорилиги аниланди. Аспирин ва клопидогрелни биргаликда илланилганда тромбоцитларнинг антиагрегацион активлигининг энг кўп камайиши кузатилади.