

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

В.В. Рябуха

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: антиагреганты, стенокардия, агрегация тромбоцитов.

В настоящее время антиагреганты остаются одним из основных средств патогенетической терапии атеротромбоза [7]. При ИБС изначально физиологические функции тромбоцитов (адгезия, секреция, агрегация), лежащие в основе механизма первичной остановки кровотечения, под влиянием атерогенных факторов изменяются, что приводит тромбоцитарный гемостаз в гиперактивное состояние [1]. Эти процессы особенно ярко проявляются при дестабилизации атеросклеротических бляшек (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда). Однако и при стабильных формах ИБС, хотя в меньшей степени, также происходит хроническое активирование тромбоцитарных пластинок. Это приводит к истощению функций тромбоцитов, сокращению времени их жизни и усиленному элиминированию из кровотока, что, в свою очередь, вызывает компенсаторное увеличение содержания в кровотоке юных тромбоцитов, отличающихся более высокой реактивностью. Этот процесс характеризуется изменением спектра морфологических форм тромбоцитов.

В настоящее время остается малоизученной прогностическая роль соотношения различных морфологических типов тромбоцитов и их связь с увеличением риска тромбоза у пациентов с разными клиническими проявлениями ИБС в динамике лечения.

Цель работы — изучение динамики агрегационной активности тромбоцитов с параллельной оценкой их морфофункционального состояния и маркеров тромбинемии у больных ИБС с клиническими проявлениями стабильной (ССН) и прогрессирующей (ПСН) стенокардии напряжения на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 52 пациента в возрасте от 40 до 60 лет (37 мужчин и 15 женщин), поступивших в ин-

фарктное отделение Института терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины. Из них с ПСН — 20, с ССН III функционального класса — 32. Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с больными. Все пациенты получали базисную терапию: бисопролол 5—10 мг/сут, эналаприл 10—20 мг/сут, изосорбида динитрат 20—40 мг/сут, аспирин в начальной дозировке 325 мг/сут (1-й прием), с последующим переходом на 100 мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут. Кроме того, пациенты с ПСН дополнительно получали «Фраксипарин» 0,6—0,8 мл дважды в сутки, в течение первых 5 дней и далее клопидогрель 75 мг/сут.

Обследование проводилось на 1, 10 и 30-й дни лечения. В ходе работы изучали агрегационную способность тромбоцитов (суммарный индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), скорость агрегации (СА), время агрегации (t_{max}), индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ)). Кровь для определения свойств тромбоцитов у всех пациентов брали в первые часы поступления в стационар до начала медикаментозной терапии, включая антитромботические препараты. В качестве индукторов агрегации использовали адреналин «Технология-Стандарт» (Барнаул) в конечной концентрации в кювете 2,5 мкг/мл.

Морфофункциональное состояние тромбоцитов оценивали с помощью оригинальной методики (А.С. № 1357845) суправитальной окраски акридиновым оранжевым и предварительной фиксации взвеси клеток в богатой тромбоцитами плазме [3]. В качестве маркера внутрисосудистого тромбообразования определяли растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в плазме крови с помощью набора реагентов РФМК-тест «Технология-Стандарт» (Барнаул). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Статистически значимыми считались значения $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке показателей функциональной активности тромбоцитов как в группе ПСН, так и в группе с ССН отмечалось исходное повышение индуцированной агрегации (табл. 1). Так, у больных с ПСН было выявлено достоверное повышение СИАТ ($75,2 \pm 4,1$) % по сравнению как с контрольной группой ($34,64 \pm 3,55$) % ($P < 0,01$), так и с группой ССН ($63,4 \pm 3,2$) % ($P < 0,05$). В то же время при ПСН уменьшалось время достижения ее максимума ($2,1 \pm 0,6$) мин относительно группы контроля ($5,8 \pm 0,5$) мин ($P < 0,01$), что обусловлено выраженным повышением скорости агрегации ($0,066 \pm 0,004$) ед/мин. Помимо этого, до начала лечения в обеих группах наблюдалась сниженная способность тромбоцитов к дезагрегации (табл. 1) по сравнению с контрольной. У 15% больных в группе с ПСН и у 12% с ССН дезагрегации не было. Следует отметить, что у 60% пациентов с ПСН и у 28% с ССН исчезла 2-я волна агрегации, стимулированной адреналином, что указывает на истощение гранулярного аппарата клеток.

Высокая реактивность тромбоцитов у больных с ПСН сочеталась с достоверным повышением РФМК в плазме крови ($8,5 \pm 0,03$) мг / 100 мл ($P < 0,01$) по сравнению с контролем ($1,8 \pm 0,04$) мг / 100 мл, что указывает на интенсивность обратимого внутрисосудистого фибринообразования, а в группе с ССН этот показатель был менее выражен ($4,9 \pm 0,04$) мг / 100 мл ($P < 0,01$). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы.

При ИБС отмечается изначальное повышение активности тромбоцитарного звена гемостаза. Помимо этого, повреждение капсулы атеросклеротической бляшки (эрозия, трещина, разрыв), что служит причиной дестабилизации ИБС, сопровождается контактом высокотромбогенных субстанций липидного ядра с клеточными элементами крови. Это приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов на участке повреждения с последующим

образованием muralных тромбов. Активация тромбоцитов как в острых случаях, так и при хроническом течении процесса приводит к повышенному их потреблению и, вследствие этого, к появлению крупных гиперактивных тромбоцитов, являющихся компонентами развития преимущественно артериальных тромбозов.

Принимая во внимание эти данные, а так же тот факт, что все пациенты поступали в стационар на фоне приема аспирина, мы выбрали более агрессивную тактику антитромбоцитарной терапии — сочетание аспирина и клопидогреля.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание исходное повышение (табл. 1) СИАТ и СА как в группе с ПСН, так и в группе ССН, что свидетельствует о циркуляции в кровотоке активированных тромбоцитов и характеризует предтромботическое состояние. На 10-й день терапии отмечалось значительное снижение по отношению к исходному значению показателя СИАТ как в группе с ПСН ($44,82 \pm 3,5$) %, так и с ССН ($25,2 \pm 2,4$) %, причем это сопровождалось повышением ИДТ. Однако, если в группе с ПСН время наступления максимальной агрегации удлинялось — от ($2,1 \pm 0,6$) до ($3,9 \pm 0,5$) мин, и соответственно уменьшалась СА, то в группе с ССН эти показатели носили противоречивый характер, то есть со снижением СА сокращалось и время максимальной агрегации, хотя способность клеток к дезагрегации повышалась. К 30-му дню терапии в группе ПСН прослеживалась дальнейшая динамика в снижении СИАТ ($36,1 \pm 4,54$) %, в сочетании с удлинением t_{max} ($4,4 \pm 0,6$) мин и увеличении ИДТ ($32,2 \pm 3,2$) %, причем СА существенно не менялась. Удлинение t_{max} при неизменной СА вероятнее всего связано с увеличением лаг-фазы агрегации, что указывает на снижение чувствительности клеток к индуктору и увеличение в кровотоке интактных тромбоцитов (дискоцитов). К этому же периоду наблюдения в группе с ССН показатели СИАТ и ИДТ существенно не отличались

Таблица 1. Показатели агрегационной активности тромбоцитов и концентрации РФМК у больных с различными клиническими проявлениями ИБС в процессе лечения комбинацией антиагрегантов ($M \pm m$)

Показатель	ПСН			ССН			Контроль
	1-й день	10-й день	30-й день	1-й день	10-й день	30-й день	
СИАТ, %	$75,2 \pm 4,1^{**}$	$44,8 \pm 3,5^*$	$36,1 \pm 4,54$	$63,4 \pm 3,2^*$	$25,2 \pm 2,4$	$22,7 \pm 2,1$	$34,64 \pm 3,5$
СА, ед/мин	$0,066 \pm 0,004^*$	$0,034 \pm 0,003$	$0,035 \pm 0,005$	$0,053 \pm 0,002^*$	$0,045 \pm 0,005$	$0,032 \pm 0,002$	$0,044 \pm 0,002$
t_{max} , мин	$2,1 \pm 0,6^{**}$	$3,9 \pm 0,5^*$	$4,4 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,1^*$	$5,8 \pm 0,5$
ИДТ, %	$11,8 \pm 4^*$	$22,4 \pm 3,6$	$32,2 \pm 3,2$	$13,9 \pm 5,1^*$	$23,1 \pm 3,2$	$20,9 \pm 3,1$	$21,5 \pm 6,2$
РФМК, мг / 100 мл	$8,5 \pm 0,3^{**}$	$6,1 \pm 0,2^{**}$	$4,7 \pm 0,3^{**}$	$4,9 \pm 0,4^{**}$	$4,3 \pm 0,1^{**}$	$3,1 \pm 0,3^*$	$1,8 \pm 0,4$

Примечание. Достоверность различия показателей по сравнению с контролем: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

от контроля, а показатели СА и t_{max} сохраняли тенденцию к снижению. Указанная реакция может быть объяснена достаточным ингибированием процесса агрегации тромбоцитов за истекший период, а также восстановлением количественного и качественного состава тромбоцитов. Уровень РФМК, отражающий высокий риск острого тромбоза, сохранялся несколько повышенным в группе с ПСН, тогда как в группе с ССН находился в пределах нормы. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных с ССН нет необходимости продолжения комбинированной антитромбоцитарной терапии, тогда как при ПСН и после проведения в течение 1 мес такого лечения сохраняются признаки активности тромбоцитарного гемостаза, и переход на монотерапию антиагрегантом на данном этапе может быть преждевременен.

Для окончательного ответа на поставленный вопрос изучено влияние комбинированной терапии на соотношение морфологических типов тромбоцитов.

Как следует из табл. 2, прогрессирующее течение стенокардии напряжения сопровождалось значительными сдвигами тромбоцитограммы в сторону активированных и дегранулировавших форм, нарастанием количества необратимых тромбоцитарных агрегатов и снижением общего количества дискоцитов за счет повышенного потребления наиболее активных форм тромбоцитов.

Повышение удельного количества мегатромбоцитов связано со снижением времени их жизни, ускоренным обновлением пула тромбоцитов в кровотоке и появлением юных тромбоцитов, отличающихся более высокой реактивностью. Эти изменения могут приводить к недостаточному ингибированию агрегации тромбоцитов с помощью аспирина. Следует отметить, что в процессе лечения при общей тенденции к увеличению удельного количества неактивных функционально полноценных клеток — дискоцитов ($48,5 \pm 1,6$) % другие показатели изменялись неоднозначно. Так, к 10-му дню терапии уменьшалось количество как агреги-

ровавших клеток, так и мегатромбоцитов, однако при этом увеличивалось удельное количество активированных форм — сфероцитов, что, возможно, связано с сохраняющейся циркуляцией в кровотоке фибрин-мономера. Наиболее значимым показателем морфологической картины является удельное количество дискоцитов. Даже на 30-й день терапии при клинических признаках стабилизации состояния у больных с ПСН удельное количество этих клеток оказалось достоверно более низким, чем у лиц контрольной группы и достоверно ниже, чем у пациентов с ССН после завершения терапии. Это диктует необходимость продолжения терапии двумя антиагрегантами больным, госпитализированным по поводу ПСН до стабилизации тромбоцитарного гемостаза, несмотря на улучшение клинического состояния. Это исключит образование малых тромбоцитарных агрегатов и высвобождение из тромбоцитов в кровоток биологически активных веществ, что будет способствовать стабилизации состояния больного.

При оценке морфологической картины тромбоцитов при ССН (табл. 3) обращает на себя внимание исходное снижение количества интактных клеток — дискоцитов, хотя и в меньшей степени, чем в группе с ПСН. Кроме того, преобладание сфероцитов и дегранулировавших форм указывает на наличие в кровотоке активирующих факторов, обусловленных патологическим процессом, в частности атеротромбозом, что подтверждается повышенным уровнем РФМК ($4,9 \pm 0,04$) мг / 100 мл. На фоне комбинированной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелем к 10-му дню в кровотоке повысился уровень дискоцитов в группе с ССН ($71,1 \pm 4,3$) %. При этом значительно снижались показатели активных форм клеток — сфероцитов ($9,3 \pm 0,8$) и мегатромбоцитов ($2,9 \pm 0,9$), а также уменьшилось количество агрегировавших ($10,1 \pm 1,1$) и дегранулировавших ($7,3 \pm 0,6$) форм. К 30-му дню терапии наблюдалась положительная динамика — удельное количество дискоцитов не отличалось от показателя контрольной группы, а

Таблица 2. Процентное соотношение отдельных морфологических типов тромбоцитов у больных с ПСН в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель, %	ПСН			Контроль
	1-й день	10-й день	30-й день	
Дискоциты	$39,8 \pm 2,8^{**}$	$48,5 \pm 1,6^{**}$	$66,6 \pm 3,2^{**}$	$81,3 \pm 3,9$
Сфероциты	$9,6 \pm 1,2$	$17,5 \pm 0,8^{**}$	$12,6 \pm 1,2^*$	$7,5 \pm 0,8$
Дегранулировавшие	$22,2 \pm 1,0^{**}$	$14,4 \pm 0,7^*$	$10,4 \pm 0,9^*$	$5,0 \pm 0,7$
Агрегировавшие	$15,9 \pm 1,1^{**}$	$11,2 \pm 0,9^{**}$	$6,2 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,6$
Мегатромбоциты	$12,5 \pm 1,3^*$	$7,4 \pm 0,8^*$	$2,5 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,2$

Примечание. Достоверность различия показателей по сравнению с контролем: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Таблиця 3. Процентное соотношение отдельных морфологических типов тромбоцитов у больных с ССН в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель, %	ССН			Контроль
	1-й день	10-й день	30-й день	
Дискоциты	56,3 ± 4,1**	71,1 ± 4,3*	78,1 ± 6,3	81,3 ± 3,9
Сфероциты	16,5 ± 1,2**	9,3 ± 0,8*	7,4 ± 1,2	7,5 ± 0,8
Дегранулировавшие	9,2 ± 0,6*	7,3 ± 0,6*	4,7 ± 0,8	5,0 ± 0,7
Агрегировавшие	15,8 ± 1,4**	10,1 ± 1,1**	7,3 ± 0,9*	4,6 ± 0,6
Мегатромбоциты	4,2 ± 0,6**	2,9 ± 0,9*	1,9 ± 0,5*	1,1 ± 0,2

Примечание. Достоверность различия показателей по сравнению с контролем: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

индекс индуцированной агрегации был ниже контроля. Это говорит о том, что больным с ССН может быть продолжена терапия одним из дезагрегантов. Из расчета эффективность/доступность следует отдать предпочтение аспирину, если нет противопоказаний.

Таким образом, изменение формы тромбоцитов оказалось более чувствительным показателем по сравнению с данными исследований индуцированной агрегации *in vitro*. Эту разницу можно объяснить, по-видимому, тем, что при повышении адгезивно-агрегационной способности кровяных пластинок наиболее активные их формы могут агрегировать и осаждаться при получении богатой тромбоцитами плазмы. Это указывает на необходимость параллельной оценки как агрегабельности тромбоцитов, так и их морфологической характеристики, что позволит наиболее точно определять состояние активности тромбоцитарного гемостаза и, соответственно, осуществлять контроль и своевременную коррекцию антиагрегантной терапии с целью замены либо комбинации антиагрегантов.

На сегодняшний день не прекращаются дискуссии о целесообразности совместного применения у больных ИБС антитромбоцитарных препаратов с различной точкой приложения: блокатора циклооксигеназы аспирина и антагониста рецепторов к АДФ клопидогреля [2, 4—6]. Нами была показана эффективность коротких курсов комбинированного антитромбоцитарного лечения у больных с ССН. В течение 30-суточной терапии двумя антиагрегантами значительно снижались показатели агрегационной активности тромбоцитов, которые в конце курса были сопоставимы с данными контрольной группы, а по некоторым позициям даже ниже. Продолжение такой терапии, по-видимому, не приведет к каким-либо значительным сдвигам в снижении активности тромбоцитарного гемостаза и, кроме того, в соотношении польза/риск увеличит вероятность развития кровотечения. Поэтому целесообразность длительной комбинации двух

деагрегантов при ССН сомнительна. Эти выводы нашли подтверждение в недавно завершившемся исследовании CHARISMA, где показана бесполезность длительной терапии клопидогрелем в дополнение к аспирину в случае стабильного течения коронарной болезни в отношении клинических исходов, в сочетании с повышенной частотой кровотечений [9]. В то же время при ПСН вследствие длительной циркуляции в кровотоке потенциально активных тромбоцитов добавление клопидогреля к аспирину и их продолжительное совместное применение увеличивает эффективность антиромбоцитарной терапии. Этот факт подтвержден исследованием CURE, где отмечалось 20% снижение относительного риска у пациентов со нестабильной стенокардией благодаря комбинированному лечению клопидогрелем с аспирином по сравнению с монотерапией [8].

В любом случае необходим динамический контроль за тромбоцитарным звеном гемостаза на фоне проведения антиагрегантной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Параллельное использование двух методик — оценка соотношения морфофункционально значимых субпопуляций тромбоцитов и индуцированной агрегации — позволит более точно отслеживать нарушения тромбоцитарного звена гемостаза при ИБС и проводить их своевременную коррекцию.

2. Пациентам с ПСН целесообразно назначать комбинированную антиагрегантную терапию до стабилизации активности тромбоцитарного звена гемостаза, вследствие более длительной циркуляции в кровотоке наиболее активных форм тромбоцитов.

3. Краткий курс комбинированной антиромбоцитарной терапии у больных с ССН способствует восстановлению качественного состава тромбоцитов за недлительный период и, следовательно, уменьшается риск развития ПСН.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волков В.И., Запровальная О.Е. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 1.— С. 18—25.
2. Волков В.И., Запровальная О.Е., Рябуха В.В. Дифференцированный выбор антиагреганта при ишемической болезни сердца / Материалы Международного форума «Кардиология вчера, сегодня, завтра».— 2006.— С. 30—33.
3. Ладный А.И., Кондаков И.К., Ермакович И.И. Экспресс-метод оценки морфо-функционального состояния тромбоцитов // Лаб. дело.— 1988.— № 2.— С. 27—29.
4. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Пленова О.М. та ін. Сучасні підходи до застосування антитромботичних засобів у лікуванні хворих на гострий коронарний синдром // УКЖ. Матеріали Міжнародного форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра».— 2006.— С. 145—149.
5. Пархоменко А.Н. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q (мелкоочаговый) — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: особенности антитромботической терапии в эпоху медицины, основанной на доказательствах // УКЖ. Дополнок 2.— 2001.— С. 25—36.
6. Bates E.R., Lau W.C. Controversies in Antiplatelet Therapy for Patients With Cardiovascular Disease // Circulation.— 2005.— 111 (17).— P. 267—270.
7. Expert Consensus document on the use of antiplatelet agent // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 494—502.
8. Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study // Circulation.— 2003.— 108.— P. 1682—1687.
9. Pfeffer M.A., Jarcho J.A. The Charisma of Subgroups and the Subgroups of CHARISMA // N. Engl. J. Med.— 2006.— P. 354.

КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ Й ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ НАПРУЖЕННЯ

В.В. Рябуха

У статті показано доцільність нетривалої комбінованої антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з клінічними виявами стабільної стенокардії та триваліше її призначення у разі прогресуючої стенокардії напруження на підставі оцінки морфофункціональних властивостей тромбоцитів.

CRITERIA OF EFFICIENCY OF ANTIPLATELET THERAPY IN PATENTS WITH STABLE AND PROGRESSIVE ANGINA OF EFFORT

V.V. Ryabukha

The article gives the rationale for short-term combined antiplatelet therapy in patients with clinical signs of stable angina of effort and further its administration in the case of progressive angina of effort on the basis of assessment of platelets morphofunctional properties.