

УДК 616-005.4-085:615.273.53

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

В.И. Волков, В.В. Рябуха, О.Е. Запровальная, Т.А. Ченчик

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: «Аспирин», симвастатин, агрегация тромбоцитов, ишемическая болезнь сердца.

Современная лекарственная терапия при ишемической болезни сердца (ИБС) предполагает активное воздействие на главные патогенетические механизмы развития и прогрессирования заболевания. Результаты многочисленных экспериментальных, патоморфологических и клинических исследований убедительно продемонстрировали, что в основе прогрессирования атеросклероза и возникновения его наиболее тяжелых осложнений лежит общий анатомический субстрат в виде поврежденной атеросклеротической бляшки с разрывами ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромбоза (атеротромбоз) [2, 3, 9]. Образующийся тромб при определенных условиях может быстро изменить просвет артерии, вплоть до полной ее окклюзии, и стать причиной острой коронарной недостаточности, ишемического инсульта, нарушения мезентериального кровообращения или критической ишемии конечности. Тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки целым комплексом реакций, способствующих формированию артериального тромба [10]. Именно поэтому назначение антиагрегантов позволяет предупредить весь коагуляционный каскад. Однако в последнее время появились работы, свидетельствующие о вариабельности ответа на антиагрегантные препараты. Причем наибольшей критике в этой связи подвергся самый назначаемый препарат — «Аспирин», давший начало названию этой проблемы — аспиринорезистентность. Сегодня механизмы развития аспиринорезистентности и возможные пути ее преодоления вызывает активную дискуссию [11, 12].

Особый интерес в этой связи вызывает возможное влияние на эффективность антиагрегантной терапии еще одной составляющей современной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — статинов [1]. Снижение количества осложнений и смертности от коронарной патологии при использовании статинов доказано как при первичной профилактике (WOSCOPS, AFCAPS, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, Cards, 4D), так и при вторичной (4S, CARE, LIPID, YPS, IDEAL, TNT). Положительные результаты не всегда мож-

но объяснить лишь гипохолестеремической активностью статинов. Их плеiotропные свойства разнообразны и клинически столь значимы, что дали авторам основание в ведущих мировых медицинских журналах и программных выступлениях называть статины «новым аспирином». Таким образом, проблема взаимного влияния антиагрегантной и гипохолестеремической терапии достаточно интересна и актуальна.

Цель работы — оценка влияния симвастатина («Вазилип», КРКА) на эффективность антиагрегантной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 60 пациентов, находившихся на лечении в отделении ИБС ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины» с диагнозом стабильной стенокардии напряжения (ССН) II-III функционального класса, в возрасте от 38 до 74 лет, средний возраст — $(56,1 \pm 5,1)$ года. Всем пациентам была назначена базовая терапия с использованием бисопролола (5—15 мг/сут), «Аспирин» (75—100 мг/сут), эналаприла (10—40 мг/сут), симвастатина (20 мг/сут), с добавлением при необходимости изосорбида динитрата в суточном дозировании 30—80 мг.

Период наблюдения пациентов обеих групп составил 90 дней, обследование проводили на 1-й и 90-й день лечения.

Агрегационную способность тромбоцитов изучали турбидиметрическим методом. Оценивали следующие показатели: суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ) по формуле Howard et al. в модификации В.Г. Лычева [7], скорость агрегации (СА), время агрегации (t, в минутах). В качестве индуктора агрегации использовали адреналин в конечной концентрации 2,5 мкг/мл. У части больных изучали особенности морфологических характеристик реактивности кровяных пластинок при помощи люминесцентной микроскопии [6]. Чувствительность к АСК определяли в соответствии с разработанной методикой (патент Украины UA № 11852 U) [5]. Одновременно осуществляли забор крови для определения показателей

липидного обмену. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft, США). Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал исходное повышение индекса суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ) как при АДФ, так и при адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. Так, у больных со ССН этот показатель составил $(61,2 \pm 2,6) \%$, что на 20,4 % выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В отношении адреналининдуцированной агрегации прослеживались аналогичные тенденции: СИАТ достоверно увеличился на 15,4 % ($p < 0,05$).

Эти данные согласуются с известными работами об участии повышения функциональной активности тромбоцитов в тромботическом потенциале при ИБС. Кроме того, примерно равная степень повышения СИАТ, индуцированного АДФ и адреналином у больных со ССН, говорит об относительной адекватно подобранной (сопоставимой) дозе выбранных индукторов для анализа процесса агрегации. Это обстоятельство, в свою очередь, свидетельствует о возможности сравнительной оценки влияния антиагрегантов на СИАТ, вызванного указанными индукторами.

При повторном обследовании через 3 мес установлено, что часть больных (19 человек) не принимали симвастатин. Таким образом, ретроспективно пациенты были распределены на две группы: 1-я группа — принимавшие симвастатин (41 человек) и 2-я — не принимавшие симвастатин (19 человек).

Следует отметить, что среди факторов, существенно влияющих на эффективность антитромбоцитарной терапии, большое значение имеет состояние липидного обмена. Так, на фоне применения симвастатина во второй группе отмечалась существенная динамика атерогенных фракций холестерина (табл. 1).

Согласно полученным данным, к моменту окончания периода наблюдения на 90-й день терапии симвастатином отмечено снижение уровня ОХС на 27,4 %, а ХС ЛПНП на — 34,1 %. Кроме этого, повышение ХС ЛПВП на 9 % и снижение уровня ТГ на 19,4 % ($p < 0,05$). При этом в I группе достоверной динамики показателей липидного обмена не было.

Известно, что при дислипидемии увеличивается чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации и повышается их секреторная активность. Тромбоциты являются важным звеном участия форменных элементов крови в процессе атерогенеза, и их функции нарушаются даже у практически здоровых людей при наличии факторов риска. Лечение способствовало улучшению гемостазиологических показателей у больных обеих групп, при этом в группе симвастатина существенно изменился комплекс показателей, характеризующих агрегационную способность тромбоцитов, что привело к снижению активности тромбоцитарного гемостаза (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о благотворном влиянии терапии на первичный гемостаз: уменьшилась степень и скорость индуцированной агрегации, при этом более выраженные изменения отмечены в группе больных, принимавших симвастатин.

Кроме того, симвастатин уменьшал спонтанную агрегацию тромбоцитов, что, по всей видимости,

Таблица 1. Показатели липидного обмена до и после лечения, ммоль/л

Показатель	1-я группа (n = 19)		2-я группа (n = 41)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС	6,45 ± 0,81	6,02 ± 0,76	6,49 ± 0,61	4,71 ± 0,23*
ХС ЛПОНП	1,02 ± 0,55	1,12 ± 0,32	1,02 ± 0,45	0,83 ± 0,38
ХС ЛПНП	3,78 ± 0,44	3,54 ± 0,68	3,84 ± 0,29	2,53 ± 0,18*
ХС ЛПВП	0,98 ± 0,22	1,12 ± 0,28	0,93 ± 0,21	1,02 ± 0,09#
ТГ	2,12 ± 0,87	2,08 ± 0,43	2,23 ± 0,77	1,79 ± 0,12#

Примечание. Достоверность изменений относительно показателя до лечения: # $p < 0,05$; * $p < 0,01$.

Таблица 2. Показатели агрегации тромбоцитов у больных ИБС до и после лечения

Показатель	1-я группа (n = 19)		2-я группа (n = 41)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Время агрегации, мин	5,3 ± 0,5	4,9 ± 0,6	5,4 ± 0,2	5,0 ± 0,3
Скорость агрегации, %/мин	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,04 ± 0,01#
Степень агрегации, %	60,4 ± 4,1	52,8 ± 3,8#	61,7 ± 3,9	51,4 ± 2,9*
Индекс дезагрегации, %	14,4 ± 2,9	18,3 ± 1,4	12,8 ± 4,6	22,2 ± 3,4*

Примечание. Достоверность изменений относительно показателя до лечения: # $p < 0,05$; * $p < 0,01$.

Таблиця 3. Суммарний індекс агрегації тромбоцитів до і після лікування, %

Група	До лікування	Після лікування
1-я (n = 19)	67,9 ± 5,2	54,6 ± 3,3*
2-я (n = 41)	65,1 ± 2,7	47,2 ± 4,2*

Примечание. Достоверность изменений относительно с показателя до лечения: * $p < 0,05$.

реалізовувалося через зниження вмісту холестерину в мембранах тромбоцитів і підвищення фермента NO-синтетази.

Слідуети відзначити, що зниження СІАТ в результаті лікування спостерігалося як в першій, так і в другій групі і становило 19,6 і 27,5 % відповідно (табл. 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении активности первичного гемостаза в результате лечения, причем более выраженная динамика в группе больных, которые принимали статины. Это подтверждается данными оценки морфофункционального состояния тромбоцитов. На 90-й день терапии процент функционально полноценных клеток — дискоцитов — в группе симвастатина увеличился с (60,4 ± 1,6) до (72,5 ± 2,9) % за счет снижения уровня активированных, дегранулировавших, агрегировавших форм и мегатромбоцитов, наиболее выраженные изменения — в группе симвастатина (табл. 4).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в целом о положительных сдвигах тромбоцитарного звена гемостаза под воздействием симвастатина за счет уменьшения удельного количества активированных тромбоцитов в сосудистом русле, а также скорости агрегации. Это согласуется с известными данными о совокупности гиполипидемических и антиагрегационных эффектов симвастатина.

При оценке адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и чувствительности к «Аспирину» мы учитывали возможную связь дислипидемии и вышеупомянутых показателей. Так, логически было бы предположить, что добавление к терапии статинов может влиять на аспиринорезистентность.

Данных об эффективности применения статинов для повышения чувствительности к «Аспирину» в мировой литературе мы не встречали.

Таблиця 4. Якісний склад тромбоцитів до і після терапії, %

Показатель	1-я группа (n = 19)		2-я группа (n = 41)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Дискоциты	59,3 ± 3,8	68,3 ± 1,9**	60,4 ± 1,6	72,5 ± 2,9**
Активированные	15,3 ± 1,1	14,2 ± 3,1	12,2 ± 1,9	9,1 ± 1,4*
Дегранулировавшие	10,9 ± 0,9	9,1 ± 0,4	10,7 ± 3,9	8,4 ± 1,1*
Агрегировавшие	12,2 ± 1,0	7,1 ± 1,2*	14,5 ± 1,0	6,9 ± 0,9**
М-тромбоциты	2,3 ± 0,2	1,2 ± 0,3	2,2 ± 0,3	1,1 ± 0,2

Примечание. Достоверность изменений с показателем до лечения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Єдиної точки зору об антиагрегаційному дії статинів взагалі немає. Вгляди різних авторів протирічливі. Так, Е.П. Панченко і соавтори показали, що додавання 20—40 мг флувастатина до «Аспірину» не посилює антиагрегаційного дії «Аспірина» [8]. В той же час Н.А. Граціанський довів, що додавання більших доз аторвастатину при другій формі ІБС — гострому коронарному синдромі, сприяло зниженню спонтанної агрегації без впливу на АДФ-індуцивану агрегацію [4].

Полученные результаты показали, что в конце трехмесячного лечения симвастатином у пациентов всех групп достоверно усиливался ответ на АСК.

Особенно убедительные результаты получены при анализе количества аспирирезистентных больных в обеих группах на 90-е сутки (рисунок).

Оценка процентного соотношения аспирирезистентных и чувствительных к «Аспирину» больных в динамике трехмесячного лечения показала, что симвастатин способствует повышению чувствительности к дезагрегационному действию АСК.

В конце лечения в группе, пациенты которой принимали симвастатин, количество резистентных к АСК пациентов уменьшилось более чем в два раза. И хотя положительная динамика наблюдалась и у больных, которых лечили без добавления статинов, результаты не были такими заметными.

Таким образом, установлено, что активность тромбоцитарного гемостаза в динамике лечения

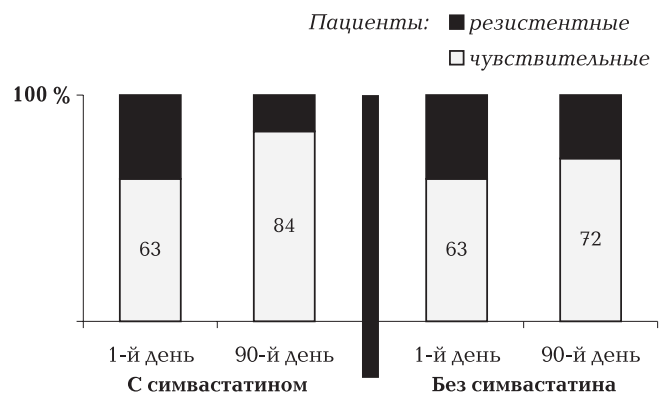


Рисунок. Аспиринорезистентність пацієнтів в динаміці лікування симвастатином

симвастатином знижується як при нормоліпидемії, так і при дисліпидемії.

ВИВОДИ

Нарушення ліпідного обміну не тільки підвищують агрегаційну активність тромбоцитів, но і знижують ефективність антитромбоцитарної терапії.

Симвастатин сприяє підвищенню чутливості к «Аспірину», особливо в разі порушення ліпідного обміну.

Терапія з використанням симвастатину призводить к зменшенню агрегаційної активності тромбоцитарного гемостаза за рахунок як нормалізації ліпідного профіля, так і підвищення чутливості к АСК.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н., Волков В.И. Аспирин и статины — ядро профилактической стратегии сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України.— 2006.— № 10.— С. 15—16.
2. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.— К.: Четверта хвиля, 2004.— 575 с.
3. Волков В.И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение: Клиническая лекция // Лікування та діагностика.— 2002.— № 2.— С. 13—22.
4. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства // Кардиология.— 2001.— № 12.— С. 14—26.
5. Декларационный патент Украины на полезную модель «Процесс дифференцированного назначения антиагрегантов в терапии больных ишемической болезнью сердца» / Волков В.И., Рябуха В.В., Запровальна О.Е., Ладный А.И., Ченчик Т.А.; заявитель ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины» и авторы. № 11852

и Украина: МПК7 А61К 31/60. Заявка № u200506355; заявл. 29.06.2005; опубл. 16.01.2006, Бюллетень № 1.

6. Ладный А.И., Кондаков И.К., Ермакович И.И. Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов // Лаб. дело.— 1988.— № 2.— С. 27—29.
7. Лычев В.Г. Исследования системы гемостаза / Под ред. Е.Д. Гольдберга.— Томск, 1980.— 48 с.
8. Панченко Е.П. Возможности современной антитромботической терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром // Сердце.— 2002.— № 1.— С. 24—29.
9. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза — основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии // Человек и лекарство.— 2005.— № 7.— С. 433—438.
10. David A. Vorchheimer, Richard Becker. Platelets in Atherothrombosis // Mayo Clin Proc.— 2006.— Vol. 81.— P. 59—68.
11. Dalen J.E. Aspirin resistance: Is it real? Is it clinically significant? // The American Journal of Medicine.— 2007.— Vol. 120.— P. 1—4.

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ

В.І. Волков, О.Е. Запровальна, В.В. Рябуха, Т.О. Ченчик

У статті показана доцільність додаткового призначення симвастатину хворим як з дисліпідемією, так і з нормоліпідемією з метою корекції основних факторів атерогенезу та підвищення чутливості до антитромбоцитарної терапії.

WAYS OF INCREASING OF ANTI-PLATELET THERAPY EFFICIENCY

V.I. Volkov, O.E. Zaprovalna, V.V. Ryabukha, T.O. Chenchik

This article shows the expediency of the additional simvastatin administration to both dislipidemic and normolipidemic patients with the purpose of correction of the main factors of atherogenesis and the increase of sensitivity to antiplatelet therapy.