

СУЧАСНА АНТИТРОМБОЦИТАРНА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST, АСОЦІЙОВАНОГО З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО РОЗВИНУВСЯ НА ТЛІ ВЖИВАННЯ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Т.Й. Мальчевська, Г.І. Мишанич

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: ацетилсаліцилова кислота, гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, клопідогрель.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень як у популяції взагалі, так і серед постінфарктних пацієнтів зокрема. Існують докази того, що за наявності АГ у постінфарктних пацієнтів частота повторних інфарктів міокарда (ІМ), серцево-судинна і загальна летальність є суттєво вищими порівняно з пацієнтами із нормальним рівнем артеріального тиску (АТ). Пацієнти, які перенесли гострий ІМ (ГІМ), є групою високого ризику повторних інцидентів. Постійне ретельне приймання антигіпертензивних препаратів є невід'ємною стратегією ведення постінфарктних пацієнтів із АГ. У лікуванні постінфарктних хворих із АГ препаратами вибору є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), β -адреноблокатори, альтернативними — АРА II. Обов'язковим є призначення гіполіпемічної терапії. На сьогодні антитромбоцитарні агенти стали невід'ємним компонентом не лише первинної, а й вторинної профілактики атеросклеротичних захворювань, причому їх призначення за артеріальної гіпертензії вимагає контролю її перебігу. Ера ацетилсаліцилової кислоти (АСК) як антитромбоцитарного препарату розпочалася з 1949 р., коли його призначення як протизапального засобу вірогідно знижувало смертність від інфаркту міокарда у чоловіків [1]. Ефективність АСК доведена численними клінічними дослідженнями. За даними мета-аналізу 287 досліджень, проведеного групою експертів Antiplatelet Trialists Collaboration (2002), тривале вживання АСК (75—325 мг на добу) знижує частоту нефатального інфаркту міокарда на 1/3, нефатального інсульту — на 1/4 і судинної смертності — на 1/6, тобто сумарна частота серйозних судинних подій зменшується на 25% [2]. Ці

дані лягли в основу широкого впровадження АСК у стандартні режими вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень.

Щодо механізмів біотрансформації циклооксигенази під впливом АСК зазначимо, що циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1, простагландинсинтаза) каталізує трансформацію арахідонової кислоти (АА) в нестабільну проміжну форму PGH_2 [3]. Надалі тромбосансинтаза впливає на PGH_2 до утворення тромбоксану (TxA_2), що індукуює агрегацію тромбоцитів і є сильним вазоконстриктором. АСК впливає переважно на біосинтез циклічних простаноїдів: TxA_2 , простацикліну та інших простагландинів. Він необоротно інгібує ЦОГ-1 ацетилюванням серину в положенні 530 й індукуює тривалий функціональний дефект тромбоцитів. Результуюче зниження продукції простагландинів і TxA_2 значною мірою вважається аспіриновим антитромбоцитарним ефектом [1, 2]. З огляду на те, що TxA_2 і PGI_2 мають протилежні гемостатичні ефекти, антитромбоцитарний ефект тромбоксанової інгібіції домінує над можливим протромботичним ефектом інгібіції PGI_2 [2]. Функціональна здатність тромбоцитів порушується за інгібіції більше ніж 95% TxA_2 -генерації [6]. Рівень тромбоксану тромбоцитів зменшується нижче 95% тільки після декількох днів застосування АСК в низьких дозах. Проте низькі дози (40—60 мг), як і високі (500 мг), пригнічують тромбоксановий синтез більше ніж на 95% [7, 8]. Хоча АСК у високих дозах властива протизапальна дія внаслідок інгібіції ЦОГ-2, все ж такі інгібіції ЦОГ-1 у 170 разів більш виражена порівняно з інгібіцією ЦОГ-2 [9]. Низькі дози АСК із незначним протизапальним ефектом залишають простациклінову судинну формацію майже інтактною [10]. До-

зи АСК вищі за 80 мг/добу частково інгібують ендогенний простацикліновий біосинтез [11].

Епідеміологічні дослідження показали, що як дуже низькі, так і високі дози АСК (30—1500 мг) еквівалентні щодо антитромбоцитарного ефекту [10]. Це підтверджує точку зору, що інгібіція ЦОГ-1 тромбоцитів низькими дозами АСК є достатньою для пояснення кардіопротективної дії АСК в проведених дослідженнях [1].

Тим не менше *Sytle* вказує, що індивідуальна доза АСК видається необхідною для повної інгібіції агрегації тромбоцитів *ex vivo*. Так, встановлення дози АСК для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) є необхідним для попередження недостатності терапії АСК або так званої аспіринорезистентності (АР).

АСК, необоротно інгібуючи ЦОГ-1, впливає лише на тромбоксановий шлях активації тромбоцитів, тобто TxA_2 [20]. Проте тромбоцити можуть активуватися іншим шляхом, що не блокується АСК, наприклад, АДФ. Дослідники передбачають, що тромбоцити в аспіринорезистентних пацієнтів виявляють гіперчутливість до АДФ, що може пояснювати аспіринорезистентність і терапевтичне покращання через альтернативне застосування різних антитромбоцитарних агентів.

В іншому дослідженні пацієнтів з підозрою на ішемічну хворобу серця (ІХС) класифікували відповідно до числа стенозованих судин, індукованої агрегації тромбоцитів. Результати свідчать, що АСК недостатньо інгібує АДФ і колагеніндуковану агрегацію тромбоцитів у пацієнтів із ССЗ. Було підтверджено точку зору про те, що нетромбоцитарноопосередковані ефекти АСК можуть бути клінічно більш важливими, ніж антитромбоцитарний ефект [28]. Недавно, окрім протизапального й антитромбоцитарного впливу, встановлено покращання ендотеліальної функції АСК, а при монотерапії він вірогідно знижує як систолічний, так і діастолічний АТ. Причому встановлена часозалежність такої дії, що вірогідно виявлялася гіпотензивним ефектом під час застосування його у вечірній години, а не після пробудження.

З огляду на останні рекомендації Європейського кардіологічного товариства та Американського коледжу кардіологів щодо ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) без елевачії сегмента ST антитромбоцитарними засобами для тривалого застосування визнані як АСК, так і похідний тієнопіридинів — клопідогрель та їх комбінація. Більше того, в останніх рекомендаціях із ведення пацієнтів із стабільною стенокардією на першому місці лікувальної стратегії також стоять антитромбоцитарні препарати. АСК став еталоном у лікуванні ішемічних синдромів. Але за деяких умов пацієнти вживати АСК не можуть (алергія, аспіринова астма, НПЗП-індукована гастропатія, виразкова хвороба, шлунково-кишкова кровотеча). Встановлено, що АСК не завжди захищає пацієнтів від серцево-судинних катастроф [9, 11]. Тому в науковій літературі з'явилося поняття аспіринорезистентності, точніше феномена медикамен-

тозної недостатності АСК [4, 5, 7, 9]. Аспіринорезистентність асоціюється з підвищеним ризиком виникнення раптової серцевої смерті, ІМ та цереброваскулярних подій [10]. За даними літератури, у 5—40% пацієнтів спостерігається відсутність антитромбоцитарного ефекту АСК, проте залежно від коагулологічних методів інтерпретації аспіринорезистентності ця цифра може коливатися. Під час використання неспецифічних тестів тромбоцитарної активації/агрегації у моніторингу дії АСК, за даними Campbell і Steinhubl, що спираються на результати 11 досліджень, інциденти аспіринорезистентності варіюють від 5,5 до 61,0% [25, 26]. У дослідженнях, що ґрунтуються на визначенні TxB_2 , аспіринорезистентність виявляли в 1,0—1,7% пацієнтів, а в дослідженнях, де оцінювалась арахідоніндукована агрегація тромбоцитів, аспіринорезистентність становила менше 1% [25, 26].

Причини виникнення резистентності до антитромбоцитарних препаратів залишаються остаточно не з'ясованими. Хоча в останні роки доведений зв'язок між аспіринорезистентністю [19] і генетичною схильністю до поліморфізму тромбоцитів (алель $\text{PLA}_2 \text{ GP IIIa}$). Не останню роль у цьому біохімічному феномені відіграє найбільша спорідненість тромбоцитів до фібриногену. Доведено, що серед пацієнтів із вищим рівнем фібриногену є більший відсоток аспіринорезистентних. Передбачається, що аспіринорезистентність може бути спричинена збільшенням чутливості тромбоцитів до колагену і значно вищим рівнем Р-селектину [27]. Причини аспіринорезистентності криються також у низькому комплайенсі пацієнтів, недостатній дозі АСК, медикаментозній взаємодії з іншими препаратами, зокрема з нестероїдними протизапальними препаратами, що для пацієнтів із супутніми дифузними захворюваннями сполучної тканини є вкрай необхідними. Відомим є той факт, що кардіопротекція АСК різко знижується при одночасному його застосуванні, зокрема, з ібупрофеном.

Останнім часом встановлено зв'язок АР із гіперхолестеринемією. Також збільшується відсоток аспіринорезистентних пацієнтів із підвищенням рівня фізичного навантаження. Нещодавно було встановлено, що серед пацієнтів, які були аспіринорезистентними чи напіваспіринорезистентними, переважають жінки і ті, хто менше палив порівняно з аспіриночутливими. Щодо жінок, то вони були більш резистентними до АСК порівняно з чоловіками: 67,7 і 26,6% відповідно ($P = 0,02$), нижчим був у них і рівень гемоглобіну. Можливо, цим пояснюються менша аспіринокардіопротекція в жінок і недостатній захист від імовірного виникнення першого інфаркту міокарда. Вік є одним із домінуючих факторів ризику ішемічної хвороби серця, смертність від інфаркту міокарда також збільшується з віком. Простежується тенденція залежності аспіринорезистентності й напіваспіринорезистентності від віку пацієнтів, тоді як у пацієнтів із різною расовою приналежністю, із захворюваннями нирок і печінки відсутня різниця в чутливості до приймання АСК й кількості тромбоцитів. Частіше

аспіринорезистентність зустрічалась у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Отже, безліч факторів можуть ініціювати аспіринорезистентність.

Отже, є потреба не тільки у застосуванні альтернативного препарату у випадках, коли АСК протипоказаний, а й у посиленні його ефекту на тромбоцити для досягнення більш повного захисту від внутрішньосудинних тромбозів. Останнім часом широкого застосування набули препарати групи тієнопіридинів, зокрема клопідогрель.

Клопідогрель належить до тієнопіридинів, в основі його дії лежить антагонізм до аденозин-5-дифосфат-рецепторів. Він є необоротним інгібітором тромбоцитів і діє впродовж усього періоду їх життя. Клопідогрель необоротно з'єднується з рецептором P2Y₁₂, цей підтип АДФ-рецепторів пов'язаний із посиленням агрегації і секреції. Блокуючи рецептори до АДФ, препарати цієї групи запобігають внутрішньоклітинному виникненню сигналів, що зрештою призводить до активації GP IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів. Запобігаючи цим сигналам тієнопіридини гальмують і експресію адгезивних молекул на поверхні тромбоцитів.

Тієнопіридини не впливають на обмін арахідонової кислоти, а отже, не можуть втручатися в обмін простагліцину судинної стінки. На останнє здатна АСК, і це теоретично вважається її недоліком. Гальмуючи ефекти АДФ, що вивільняється з гранул, і перешкоджаючи подальшому вивільненню вмісту цих гранул, тієнопіридини перешкоджають агрегації, що викликається також іншими агоністами, такими як фактор активації тромбоцитів, колаген, низькі концентрації тромбіну.

У печінці під впливом ферментної системи цитохром P450-3A утворюються декілька активних метаболітів клопідогрелю. На АДФ-рецептори діє не сам клопідогрель, а один із його метаболітів. Основному метаболіту клопідогрелю, що доступний визначенню у фармакокінетичних дослідженнях, антитромбоцитарна дія не властива. Антитромбоцитарний ефект зумовлюють короткоживучі активні метаболіти. Великомасштабними дослідженнями було доведено, що для досягнення швидкого ефекту необхідні ударні дози, зокрема для клопідогрелю — 300 мг [6]. Після приймання *per os* 75 мг клопідогрелю він швидко всмоктується, і пік концентрації в плазмі його основного, але неактивного метаболіту спостерігається вже через 1 год, а гальмування функції тромбоцитів відбувається значно пізніше.

Щодо застосування клопідогрелю в особливій категорії пацієнтів, то слід відзначити, що в людей віком понад 75 років концентрація в плазмі крові метаболіту клопідогрелю значно вища, ніж у молодих, але це не супроводжується відмінностями в агрегації тромбоцитів і часі кровотечі і не вимагає зміни дозування залежно від віку [10]. У пацієнтів із суттєвим зниженням функції нирок (хронічна ниркова недостатність — ХНН) рівень метаболіту клопідогрелю значно нижчий, ніж у пацієнтів із помірними порушеннями чи у здорових. Гальмування агрегації тромбоцитів у хворих із ХНН на

25% менш виражене, ніж у здорових. У той же час залежності змін часу кровотечі від стану функції нирок не було виявлено, що й стало підставою для рекомендацій не змінювати дозу клопідогрелю у хворих з ураженням нирок. Досвід застосування клопідогрелю у хворих із вираженим порушенням функції печінки (з можливим геморагічним діатезом) практично відсутній. У пацієнтів, які мають виразкове ураження шлунково-кишкового тракту, за даними консенсусів із ведення пацієнтів, як за ГКС, так і за стабільного перебігу ІХС клопідогрель у запобіганні атеротромботичних інцидентів визнаний альтернативою протипоказаний АСК через високий ризик геморагічних ускладнень під час застосування останньої [6, 9, 13]. Щодо групи високого ризику (пацієнти з цукровим діабетом), то їм показане профілактичне застосування не лише АСК, а й її комбінації з клопідогрелем через синергізм антитромбоцитарного ефекту.

Ефективність клопідогрелю була доведена клінічними дослідженнями CAPRIE, CREDO, PCI CURE, CURE, CLASSICS Chinese cardiac study (CCS-2), COMMIT, CLARITY, WATCH, CHARISMA. У керівництвах із лікування ГКС без підйому ST рекомендовано застосовувати клопідогрель тоді, коли неможливо використовувати АСК. Але більш визначеним стало місце клопідогрелю в лікуванні ГКС без підйому ST після закінчення дослідження CURE. Це дослідження, в якому вивчали ефект клопідогрелю при нестабільній стенокардії та не-Q-ІМ (2001), виявило, що при ГКС терапія клопідогрелем у поєднанні з аспірином є ефективнішою, ніж монотерапія аспірином. У групі клопідогрель + АСК порівняно із групою, яка вживала тільки АСК, на 20% знижувався відносний ризик серцево-судинної смерті, ІМ, інсульту — 1-ї первинної точки ($P < 0,001$) та на 16% — ризик серцево-судинної смерті, ІМ, інсульту та рефрактерної ішемії — 2-ї первинної точки ($P < 0,001$).

Останнім часом встановлено, що половина пацієнтів, які є аспіринорезистентними, є резистентними також і до клопідогрелю [12, 13, 17]. Зокрема серед пацієнтів із цукровим діабетом, які підлягали інтервенційним перкутанним втручанням, стентуванню, виявилось більше резистентних до клопідогрелю, у них спостерігався більший індекс маси тіла. Ось чому для запобігання або уникнення резистентності до клопідогрелю в цієї категорії пацієнтів доза останнього має бути дещо вищою [15]. Клопідогрельрезистентність тісно корелює з інсулінорезистентністю і рівнем глікозильованого гемоглобіну. Несподіваним виявився той факт, що паління підвищує ефективність клопідогрелю. Підвищення антитромбоцитарного ефекту клопідогрелю автори пояснюють конвертацією його в активну форму системою цитохром P450, що активується поліциклічним ароматичним гідрокарбонатом, який вивільнюється сигаретним димом. Клопідогрельрезистентність асоціюється з високим ризиком кардіоваскулярних подій, вірогідним відсотком пацієнтів, хворих на ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) [13, 17]. Хоча на думку інших авторів не-

має вірогідної відмінності між профілем відповіді тромбоцитів у пацієнтів як із STEMI, так і без. Труднощі полягають в тому, що не завжди процес, що відбувається *in vivo*, можна відтворити *in vitro*, і виміри активності тромбоцитів традиційно є складними в інтерпретації клінічних подій.

Останнім часом жваво обговорюється питання подвійної резистентності як до АСК, так і до клопідогрелю. Так, половина пацієнтів, які були аспіринорезистентними, виявилися резистентними і до клопідогрелю. У цих пацієнтів відзначався і високий рівень МВ КФК.

Комбінація клопідогрелю й АСК визнана стандартом у профілактиці підгострого тромбозу стенту й захисту від ішемічних подій у різних клінічних ситуаціях, включаючи ГКС і STEMI. Хоча досвід деяких авторів показує, що, незважаючи на агресивну терапію, деякі пацієнти не відповідають на неї, і оборотність подій є звичним явищем. Так, дослідження SYNERGY (New Strategy of Enoxaparin Revascularisation and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) показало, що в пацієнтів із високим ризиком ГКС, незважаючи на агресивну потрійну антитромбоцитарну терапію АСК, клопідогрелем та інгібіторами GP IIb/IIIa рецепторів, зустрічалися рецидиви ІМ упродовж 30 днів. Тому постало питання щодо потрійної резистентності, особливо до інгібітору GP IIb/IIIa рецепторів абсиксимабу.

Щодо комбінованого застосування, то впродовж останніх років активно обговорюється питання про можливість зниження сприятливих ефектів іАПФ під впливом АСК та при їх поєднаному застосуванні, це частіше стосується пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом і супутніми артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю, для яких ця група препаратів є препаратами вибору. Одним із компонентів антигіпертензивного й вазопротективного впливу іАПФ є збільшення синтезу вазодилаторних простагландинів, таких як PGE₂. У той же час АСК пригнічує дозозалежне впродовж 4—6 год інгібування простагландинів (у тому числі PGE₂), що є складовою його протизапального ефекту. Деякими авторами відзначено, що комбіноване застосування АСК та іАПФ, можливо, знижує позитивний вплив останніх на прогноз у хворих із серцевою недостатністю в постінфарктних хворих.

При цьому для досягнення повноцінної антитромбоцитарної відповіді достатніми дозами АСК вважають 80—100 мг на добу, які є досить низькими для суттєвого впливу на синтез PGE₂. Для запобігання можливому антагонізму між препаратами слід зберігати часові проміжки між прийомами АСК та іАПФ від 6 до 12 год.

Взаємодія клопідогрелю й аторвастатину, єдність метаболізму в печінці системою цитохром P450, що зумовлювала взаємоослаблюючий як гіполіпідемічний, так і антитромбоцитарний ефект останніх і дотепер залишаються суперечливими [14].

Метою нашого дослідження було вивчення антитромбоцитарного ефекту клопідогрелю в пацієнтів, які до розвитку ГКС з елевацією сегмента ST

приймали АСК і виявилися клінічно аспіринорезистентними. Нами обстежено 30 хворих віком (56,2 ± 3,4) року, яких було госпіталізовано до клініки Дорожньої клінічної лікарні № 2 м. Києва з діагнозом ГІМ з елевацією сегмента ST. 15 із них до госпіталізації регулярно приймали 100 мг АСК, в анамнезі у всіх була АГ, у 70% пацієнтів ГІМ передувала стенокардія, у 30% хворих в анамнезі був цукровий діабет 2 типу, ці пацієнти становили 1-шу групу. Інші на момент надходження ніякої антитромбоцитарної терапії не отримували, ці пацієнти становили 2-гу групу. Групи були порівняними за віком, статтю, локалізацією некрозу, терапією: поряд із традиційною терапією тромболітичними засобами, гепаринами, нітратами, іАПФ, β-адреноблокаторами, гіполіпідемічними препаратами в умовах клінічної аспіринорезистентності як у 1-й групі хворих, так і в 2-й групі призначали з першого дня захворювання антитромбоцитарну терапію клопідогрелем («Тромбонет» компанії «Фармак») у дозі 300 мг, а надалі в дозі 75 мг/добу. У 2-й групі в анамнезі не було АГ, хворі мали прями протипоказання до застосування АСК. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Вивчення гемостатичних параметрів проводили у венозній крові двічі: до початку лікування та на 14-ту добу госпітального періоду. При цьому забір крові здійснювали з ліктьової вени, він відповідав усім вимогам щодо коагулологічних досліджень.

У безтромбоцитній плазмі оцінювали показники плазмового гемостазу, які отримували шляхом центрифугування при швидкості 3000 об./хв (1500 г) протягом 20 хв. Інформацію про стан трьох фаз згортання крові отримували за допомогою базисних коагуляційних тестів ТЧ, ПТЧ і АЧТЧ, що проводилися за стандартними коагулологічними методиками (на приладі Amelung). Вивчення фібринолітичної системи крові проводили у двох напрямках: 1) визначення субстрату фібринолізу та продуктів його розпаду (фібриноген); 2) визначення загального фібринолітичного потенціалу (час еуглобулінового лізису, час контактного фібринолізу). Фібриноген визначали за допомогою хронометричного методу (за Клауссом), який ґрунтується на визначенні часу згортання розведеної цитратної плазми надлишком високоактивного тромбіну. Для оцінки активності тромбоцитарного гемостазу використовували багату на тромбоцити плазму (Тп) та безтромбоцитну плазму (Бп). Тп отримували шляхом відстоювання протягом 2 год при кімнатній температурі плазми, яку відбирали з цільної крові, таким чином запобігаючи механічним травмуючим впливам на тромбоцити. Вивчення агрегаційної активності тромбоцитів здійснювали за допомогою агрегометра виробництва фірми Solar, при цьому вивчали наявність спонтанної агрегації тромбоцитів (СА) та стимульовану агрегацію. Як індуктори агрегації застосовували АДФ у кінцевій концентрації $1,2 \cdot 10^{-6}$ М і ристоміцин. Усі індуктори використовували в низьких концентраціях. Для виведення нормативних показників гемостазу нами вивчалися зразки

Таблиця 1. Динаміка показників тромбоцитарного гемостазу ($M \pm \sigma$) при застосуванні «Тромбонету» (клопідогрель) у пацієнтів 1-ї групи

Показник	Контроль	1-й день	14-й день	P ₁₋₂	P ₂₋₃
АДФ					
Ступінь агрегації, %	40,99 ± 16,69	60,63 ± 22,10	30,96 ± 18,35	< 0,05	< 0,001
Час, хв	6,49 ± 1,77	4,17 ± 2,47	5,29 ± 2,09	< 0,05	> 0,05
Швидкість агрегації	11,72 ± 10,03	4,72 ± 2,64	7,53 ± 4,57	< 0,05	< 0,05
Деагрегація	14,99 ± 9,86	14,14 ± 7,94	11,86 ± 6,69	> 0,05	< 0,05
Ристоміцин					
Ступінь агрегації, %	47,04 ± 16,16	102,70 ± 75,30	48,42 ± 19,17	< 0,05	> 0,05
Час, хв	4,14 ± 1,84	3,90 ± 2,40	5,98 ± 2,29	< 0,01	< 0,001
Швидкість агрегації	46,76 ± 21,70	44,60 ± 28,40	24,72 ± 12,15	< 0,01	< 0,05
Деагрегація	18,15 ± 7,39	17,90 ± 7,10	18,18 ± 7,74	> 0,05	> 0,05

плазми, отриманої від 2 практично здорових осіб. Забір крові проводили після 12-годинного голодування. Тропонін Т у крові визначали ферментозв'язуючим імуносорбентним методом кількісно за допомогою приладу Cardiac Reader (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, США). Результати обстежень обробляли шляхом визначення для кожного варіаційного ряду середньої арифметичної величини M та стандартного відхилення σ . Визначення вірогідності отриманих даних встановлювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Розрахунки проводились на ПК за допомогою пакета програм Excel 2000. Вірогідними вважалися відмінності при значенні $P < 0,05$.

У 1-й групі хворих при моніторингу тромбоцитарного гемостазу ступінь агрегації тромбоцитів, ініційованої АДФ та ристоміциновими агоністами, на 14-й день вірогідно був нижчим від вихідного рівня відповідно в 2,0 ($P < 0,05$) і 2,1 разу, проте в останньому випадку не мав ознак вірогідності. Щодо швидкості АДФ-агрегації тромбоцитів цей час проведеного лікування, то вона також у цей період обстеження вірогідно знижувалася в 1,6 разу ($P < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем. Швидкість ристоміцинової агрегації вірогідно знижувалася вже з 14-го дня лікування і була в 1,8 разу нижчою порівняно з вихідною ($P < 0,05$), а час агрегації в 1,5 разу подовжувався ($P < 0,05$). На тлі лікування клопідогрелем деагрегація при застосуванні АДФ-індуктора в 1,2 разу ($P < 0,05$) зменшувалася порівняно з вихідними даними (табл. 1).

Згідно з отриманими даними встановлено, що клопідогрель із 14-го дня застосування пригнічував як ступінь, так і швидкість АДФ-агрегації тромбоцитів подібно до ристоміцинової агрегації, проте зниження швидкості агрегації тромбоцитів при застосуванні ристоміцину було більшим. Це стосувалось і ступеня ристоміцинової агрегації, що більшою мірою пригнічувалася порівняно з АДФ-агрегацією, проте не вірогідно.

Щодо плазмового гемостазу, результати якого наведені в табл. 2, то вірогідних відмінностей між показниками плазмового гемостазу при динамічному моніторингу не спостерігалось як у 1-й, так і в 2-й групі. Дані мали схожий характер. Тенденція до зниження рівня фібриногену з 7-го дня застосування клопідогрелю в 2-й групі змінювалася невірогідним підвищенням на 2-й тиждень лікування, і в абсолютних цифрах рівень фібриногену сягав вихідного. Протягом динамічного періоду спостереження спостерігалася депресія ХЗФА на тлі відносної активності фібринолітичної системи.

При моніторингу тромбоцитарного гемостазу 2-ї групи ступінь агрегації тромбоцитів, ініційованої АДФ та ристоміциновими агоністами, на 14-й день застосування клопідогрелю вірогідно був нижчим порівняно з вихідним рівнем в 1,6 і 1,8 разу відповідно ($P < 0,05$). Щодо динаміки швидкості агрегації тромбоцитів у ході проведеного лікування, то вона у цей період обстеження вірогідно знижувалася в 1,9 разу ($P < 0,02$) порівняно з вихідним рівнем, більшою мірою це стосувалось АДФ-агрегації, тоді як швидкість ристоміцинової агрегації вірогідно знижувалася вже з 7-го дня лікування і в

Таблиця 2. Динаміка показників плазмового гемостазу ($M \pm \sigma$) при застосуванні «Тромбонету» (клопідогрель)

Показник	1-й день	14-й день
АЧТЧ, с	46,91 ± 13,22	47,20 ± 9,90
ПТЧ, с	15,90 ± 1,83	14,52 ± 2,13
ГЧ, с	12,64 ± 3,61	12,66 ± 3,15
Фібриноген, г/л	4,74 ± 0,52	4,70 ± 0,50
ФАК, хв	167,30 ± 23,90	173,40 ± 17,50
ХЗФА, хв	20,60 ± 2,93	20,60 ± 1,49

Таблиця 3. Моніторинг тромбоцитарного гемостазу в 2-й групі

Показник	1-й день	14-й день	P ₁₋₂	P ₂₋₃
Ступінь агрегації АДФ, %	58,85 ± 26,46	35,05 ± 33,23	> 0,05	0,04
Колаген	11,13 ± 19,17	4,24 ± 4,10	> 0,05	> 0,05
Ристоміцин	51,60 ± 19,10	27,79 ± 30,04	> 0,05	0,03
Кількість тромбоцитів АДФ	251,38 ± 52,30	257,60 ± 265,76	> 0,05	> 0,05
Колаген	257,01 ± 42,50	249,00 ± 256,69	> 0,05	> 0,05
Ристоміцин	266,28 ± 45,90	249,70 ± 255,67	> 0,05	> 0,05
Швидкість агрегації АДФ	45,16 ± 23,70	23,00 ± 21,20	> 0,05	0,02
Колаген	2,57 ± 2,80	11,20 ± 12,30	> 0,05	> 0,05
Ристоміцин	45,00 ± 9,40	25,80 ± 23,50	0,01	0,003

1,5 разу була нижчою порівняно з вихідною (P = 0,01) (табл. 3).

Вірогідних відмінностей між показниками плазмового гемостазу при динамічному моніторингу не спостерігали (див. табл. 2). Тенденція до зниження фібриногену з 7-го дня застосування клопідогрелю змінювалася невірогідним його підвищенням на 2-й тиждень лікування, і в абсолютних цифрах рівень фібриногену сягав вихідного. Протягом динамічного періоду спостереження відзначалося пригнічення ХЗФА на тлі відносно високої фібринолітичної активності.

Висновки

«Тромбонет» (клопідогрель) як за умов клінічної аспіринорезистентності, так і в групі пацієнтів, хворих на ГКС з елевацією сегмента ST, які не отримували АСК до надходження до стаціонару, вірогідно впливає на показники тромбоцитарно-судинного гемостазу. Він виявився вірогідно ефективним як у 1-й групі пацієнтів, які до розвитку ГІМ приймали АСК, так і в 2-й групі. Уже з 2-го тижня застосування клопідогрелю спостерігалось зниження більшою мірою ступеня і швидкості АДФ-агрегації тромбоцитів. Починаючи з 14-го дня застосування клопідогрелю відзначалося більш раннє сповільнення ристоміцинової швидкості й часу агрегації тромбоцитів, що свідчить про опосередкований вплив клопідогрелю на судинний гемостаз, зокрема на фактор Віллебранда.

Відсутність вірогідного впливу на плазмовий гемостаз, зокрема на рівень фібриногену, вигідно вирізняє клопідогрель серед інших тієнопіридинів і дає можливість рекомендувати його в комбінації з тромболітичними препаратами, зокрема стрептокіназою, з перших днів лікування.

Належне ведення пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST, асоційованим із артеріальною гіпертензією, дозволяє підвищити ефективність антитромбоцитарного лікування у пацієнтів, попередньо лікованих АСК, шляхом збільшення дози клопідогрелю (300 мг) для запобігання феномена недостатності клопідогрелю не лише при артеріальній гіпертензії, а й при станах, що клінічно збільшують ризик аспіринорезистентності (надмірна вага, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, високий рівень фібриногену, МВ КФК), а також у пацієнтів, яким здійснювали системний тромболізис, зокрема, нефібринспецифічними тромболітичними засобами. Результатом вжитих заходів є зменшення проявів синдрому рикошету і мінімізація ризику системних кровотеч.

Застосування сучасних аналогів клопідогрелю, а саме препарату «Тромбонет» вітчизняного виробника — компанії «Фармак», з огляду на результати проведеного дослідження є доцільним і дає можливість істотно вплинути на частоту серйозних судинних подій та поліпшити результати лікування й віддалений прогноз у пацієнтів з ГІМ та елевацією сегмента ST.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. FitzGerald G.A., Gates J.A., Hawiger J. et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man // J. Clin. Invest.— 1983.— 71.— P. 676—688.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ.— 2002.— 324.— P. 71—86.

3. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin // N. Engl. J. Med.— 2001.— 345.— P. 1809—1817.
4. Altman R., Scazzio A. Why aspirin cannot prevent arterial thrombosis // Circulation.— 1996.— 94.— 3002—3003.
5. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs // J. Thromb. Haemost.— 2003.— 1.— P. 1710—1713.
6. Muller I., Besta F., Schuiz C. et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina

- pectoris scheduled for elective coronary stent placement // *Thromb. Haemost.*— 2003.— 89.— P. 783—78.
7. *Halushka M.K., Halushka P.V.* Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? Could it be thromboxane A₂? // *Circulation.*— 2002.— 105.— P. 1620—1612.
8. *Neumann F.J., Kastrati A., Pogatsa-Murray G. et al.* Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment («cooling-off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2003.— 290.— P. 1593—1599.
9. *McKee S.A., Sane D.C., Deliangiris E.N.* Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanism, and clinical significance // *Thromb. Haemost.*— 2002.— 88.— P. 711.
10. *Fagan S.C., Simonson W.* Antiplatelet therapy in the management of atherothrombosis in the elderly // *Clinical Consult.*— 2003.— 18.— P. 1—10.
11. *Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al.* Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events // *Circulation.*— 2002.— 105.— P. 1650—1655.
12. *Gurbel P.A., Bliden K.P.* Durability of platelet inhibition by clopidogrel // *Am. J. Cardiol.*— 2003.— 91.— P. 1123—1125.
13. *Soffer D., Moussa I., Harjai K.J. et al.* Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? // *Catheter Cardiovasc. Interv.*— 2003.— 59.— P. 21—25.
14. *Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al.* Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction // *Circulation.*— 2003.— 107.— P. 32—37.
15. *Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.*— 2004.— 109.— P. 3171—3175.
16. *Mahaffey K.W., Cohen M., Garg J., Antman E.* High Risk Patients with Acute Coronary Syndrome treated with Low Molecular Weight or Unfractionated Heparin // *JAMA.*— 2005.— 294.— P. 2594—2600.
17. *Lev et al.* Aspirin and Clopidogrel Drug Response in patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention // *JACC.*— 2006 — 47 (1).— P. 27—33.
18. *FitzGerald G.A.* Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance // *Lancet.*— 2003.— 361.— P. 542—544.
19. *Awtry E.H., Loscalzo J.* Aspirin // *Circulation.*— 2000.— 101.— P. 1206—1218.
20. *De Gaetano G., Donati M.B.* Prevention on thrombosis and vascular inflammation: benefits and limitations of selective or combined COX-1, COX-2 and 5-LOX inhibitors // *Trend Pharmacol. Sci.*— 2003.— 24.— P. 245—252.
21. *Syrbe G., Redlich H., Weidlich B. et al.* Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*— 2001.— 7.— P. 209—213.
22. *Schafer A.I.* Genetic and Acquired Determinants of Individual Variability of Response to Antiplatelet Drugs // *Circulation.*— 2003.— 108.— P. 910—911.
23. *Zimmermann N., Wenk A., Kim U. et al.* Functional and Biochemical Evaluation of Platelet Aspirin Resistance after Coronary artery Bypass Surgery // *Circulation.*— 2003.— 108.— P. 542—547.
24. *Sane D.C., McKee S.A., Malinin A.I., Serebruany V.L.* Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— 90.— P. 893—895.
25. *Li N., Hu H., Hjerdahl P.* Aspirin treatment does not alternate platelet or leukocyte activation as monitored by whole blood flow cytometry // *J. Thrombi. Res.*— 2003.— 111.— P. 165—170.
26. *Mehta J., Mehta P., Burger C., Pepine C.J.* Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Part 4. Effect of aspirin // *Atherosclerosis.*— 1978.— 31.— P. 169—175.
27. *Kokschi M., Zeiger F., Wittig K. et al.* Coagulation, fibrinolysis and platelet P-selectin expression in peripheral vascular disease // *Eur. J. Vasc Endovasc. Surg.*— 2001.— 21.— P. 147—154.
28. *Andersen K., Hurlen M.* Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease // *Thromb. Res.*— 2002.— 108.— P. 37—42.

СОВРЕМЕННАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST, АССОЦИИРОВАННОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, КОТОРЫЙ РАЗВИЛСЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Т.И. Мальчевская, Г.И. Мишанич

Рассмотрена проблема антитромбоцитарного лечения пациентов с острым коронарным синдромом, сочетанным с артериальной гипертензией, который развился на фоне приема ацетилсалициловой кислоты.

Доказано, что препарат «Тромбонет» (клопидогрель) эффективно улучшает показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и рекомендуется для лечения в комбинации с тромболитическими средствами при условиях, которые служат причиной клинической аспирирезистентности.

MODERN ANTIPLATELET STRATEGY OF TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION, DEVELOPED AGAINST THE BACKGROUND OF ACETYLSALICYLIC ACID INTAKE

T.Y. Mal'chevska, G.I. Myshanych

The authors consider the problem of the treatment of patients with acute coronary syndrome combined with arterial hypertension which developed against the background of aspirin intake. It has been proved that Thrombonet (clopidogrel) effectively improved parameters of vascular thrombocytic homeostasis and could be recommended for the use in the treatment in combination with the thrombolytic agents in conditions triggering clinical resistance to aspirin.