

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ ПРИ ИБС

О. Хлынова¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Туев¹, доктор медицинских наук, профессор,
Л. Василец¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Шишкина², кандидат медицинских наук,
С. Наумов², кандидат медицинских наук,
Т. Петрова²,
Г. Спасенков²

¹Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера

²Клинический кардиологический диспансер, Пермь
E-mail: e_kitaeva@rambler.ru

Рассматриваются возможности лабораторной оценки функциональной активности тромбоцитов на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой с помощью анализатора Multiplate.

Ключевые слова: кардиология, агрегация тромбоцитов, остаточная реактивность, ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), бесспорно, были и продолжают оставаться одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Одним из основополагающих аспектов первичной и вторичной профилактики ИБС является антитромбоцитарная терапия (АТТ). Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что использование дезагрегантов при различных проявлениях атеросклероза способствует существенному уменьшению риска развития сердечно-сосудистых катастроф [1]. Вместе с тем прогноз у пациента в значительной степени зависит от адекватности и эффективности АТТ. Недостаточное подавление высокой активности тромбоцитов может приводить к повторному возникновению ишемических событий [2]. С другой стороны, избыточное подавление агрегации тромбоцитов повышает риск развития кровотечений.

Сегодня накоплено достаточно данных о значительной индивидуальной вариабельности ответа на различные антитромбоцитарные препараты. Так, у многих больных на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) развиваются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с тромбозом; это позволило выделять больных, резистентных к АСК. Частота резистентности, по данным разных исследований, значительно варьирует — в пределах 2–28% [3]. Для более объективной оценки недостаточного действия антиагрегантов введено понятие «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ) — повышенная относительно известного диапазона активность тромбоцитов, определяемая после приема рекомендованной дозы антиагрегантного препарата, а для избыточного — «низкая реактивность» (НРТ) [4].

Определение ВОРТ на фоне АТТ признано одним из важнейших прогностических факторов развития атеротромботических осложнений ИБС. Связь реакции тромбоцитов и риска возникновения неблагоприятных исходов изучена во многих клинических исследованиях (GRAVITAS [4], ARCTIC [5]). Поскольку резистентность к АТТ достоверно связана с прогнозом, становится очевидной необходимость тестирования функции тромбоцитов у пациентов с планируемой АТТ.

В настоящее время к общепринятым в лабораторной практике способам оценки остаточной агрегационной реактивности тромбоцитов (ОАРТ) относят разные виды агрегометрии [6]. Одним из перспективных методов тестирования сегодня является импедансная агрегометрия [6]. Вместе с тем вопрос о необходимости определения индивидуальной чувствительности тромбоцитов к АСК у лиц с ИБС остается предметом изучения.

Целью настоящего исследования было определение ОАРТ у больных с различными формами ИБС, принимающих АСК, методом импедансной агрегометрии с помощью полуавтоматического мультиканального анализатора Multiplate (Verum Diagnostica, Германия), а также практической значимости данного лабораторного теста.

В исследовании участвовали обратившиеся на прием к кардиологу поликлиники ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» (Пермь) пациенты в возрасте не старше 70 лет с установленным диагнозом ИБС: острый коронарный синдром/инфаркт миокарда в анамнезе или стенокардия напряжения II–III функционального класса; выявленное гемодинамически значимое поражение коронарных артерий (стеноз >50% ствола левой коронарной артерии и/или гемодинамически значимый стеноз >70% другой локализации при коронарографии). Для включения в группу наблюдения все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: наличие противопоказаний для АТТ; значимые нарушения ритма сердца — желудочковая экстрасистолия высоких градаций, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, наличие искусственного водителя ритма; хроническая сердечная недостаточность выше IIБ стадии по классификации Н.Д. Стражеско с фракцией выброса левого желудочка <40% по данным эхокардиографии; сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения давностью <1 года; бронхиальная астма; злокачественные новообразования; признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания; уровень гемоглобина (Hb) <100 г/л; содержание тромбоцитов <100 • 10¹²/л или >450 • 10¹²/л; креатинин сыворотки крови >120 мкмоль/л; отказ от участия в исследовании. У всех пациентов определяли содержание в сыворотке крови показателей липидного спектра, аспартат- (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина, мочевины, показателей общего анализа крови, включая эритроциты, Hb, лейкоциты и тромбоциты.

Агрегацию тромбоцитов исследовали импедансным методом с помощью анализатора Multiplate (Verum Diagnostica, Германия). Метод основан на регистрации изменений сопротивления электрода, помещенного в цельную кровь при налипанию на нее тромбоцитов или агрегатов. У всех больных кровь брали утром натощак путем пункции кубитальной вены по стандартизованной методике. Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венопункции и анализировали через 30–35 мин с момента поступления био-

логического материала в клинко-диагностическую лабораторию. Для оценки ингибиции функции тромбоцитов на фоне приема АСК в качестве индуктора агрегации использовали реагент ASPtest, содержащий арахидоновую кислоту. Для повышения точности исследования каждый тест в образце дублировали. Агрегационную кривую и ее основные параметры рассчитывали автоматически. Изменение сопротивления выражали в условных единицах, названных агрегационными – AU (*aggregation unit*). Оценивали площадь под агрегационной кривой (*area under curve* – AUC). Границы терапевтического окна для значений AU были обозначены на основании данных клинических исследований. Значение $AU > 46$ выбрано как порог повышения риска ишемических событий, значение $AU < 19$ расценивали как порог повышения риска кровотечений.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа Statistica 6 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних ($M \pm m$). Зависимость между различными показателями определяли путем корреляционного анализа.

Обследованы 27 больных ИБС (6 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 46 до 69 лет (средний возраст $54,96 \pm 1,04$ года). Средняя продолжительность ИБС составила $6,77 \pm 5,43$ года. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 8 (29,6%) обследованных. Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 23 (85%) пациентов, длительность АГ составила $11,12 \pm 1,63$ года. Курение как фактор риска развития ИБС отмечено у 12 (46,1%) пациентов. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) было $30,60 \pm 1,94$ кг/м². Все пациенты длительно – от 1 года до 10 лет (в среднем $4,93 \pm 0,86$ года) получали препараты АСК (кардиомагнил, тромбоАСС, ацекардол). Помимо АСК, пациенты также принимали β -адреноблокаторы (83,3%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны (63,6%), блокаторы кальциевых каналов (50%), статины (75%), нитраты (45%).

На фоне терапии АСК ОАРТ составила в среднем $25,62 \pm 2,37$ AU. Полученные данные указывают на то, что у большинства пациентов (55%) при монотерапии АСК ОАРТ находилась в пределах значений «терапевтического окна» (< 46 AU, но > 19 AU). Анализ данных с учетом предложенного критерия определения ВОРТ (> 46 AU) показал, что такие больные составили 11%. Вместе с тем у 9 (33%) пациентов показатели ОАРТ были < 19 AU.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная, отрицательная, умеренной силы взаимосвязь между возрастом и величиной ОАРТ ($r = -0,55$; $p = 0,04$). Кроме того, корреляционный анализ позволил выявить достоверные, положительные, умеренной силы взаимосвязи между ОАРТ и массой тела пациента ($r = 0,61$; $p = 0,19$), ОАРТ и ИМТ ($r = 0,69$; $p = 0,006$), а также количеством выкуриваемых в день сигарет ($r = 0,57$; $p = 0,03$). Взаимосвязь между величиной ОАРТ и уровнем лейкоцитов ($r = 0,9$; $p = 0,037$), ОАРТ и значением тромбоцитов ($r = 0,81$; $p = 0,049$) в общем анализе крови пациентов также оказалась статистически достоверной. Отметим, что длительность приема АТТ, по нашим данным, не влияла на значение ОАРТ. Взаимосвязь между величиной ОАРТ и приемом других лекарственных препаратов не достигла уровня достоверности ($p > 0,05$).

При лабораторной оценке агрегации тромбоцитов на фоне терапии ингибиторами циклооксигеназы у пациентов обнаружена значительная вариабельность результатов. При-

ВСЕМИРНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ



13–16 НОЯБРЯ 2017
ДЮССЕЛЬДОРФ ГЕРМАНИЯ

www.medica-tradefair.com

**Весь мир медицинского
оборудования и товаров
воочию и в одном месте:**

- Электромедицинское оборудование/
Медицинские технологии
- Лабораторные технологии/
Диагностика
- Физиотерапия/Ортопедические
технологии
- Медицинские товары
- Информационные
и коммуникационные технологии

Если Вы хотите все это увидеть,
понять и испытать: добро пожаловать
в Дюссельдорф на крупнейший в мире
медицинский форум!

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ЛИДЕРУ!



000 «Мессе Дюссельдорф Москва»
119021 Россия, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 3, стр. 1
Тел.: +7 495 955 91 99 (# 202 или 648)
PikulevaE@messe-duesseldorf.ru

www.messe-duesseldorf.ru



чины снижения эффективности АСК многообразны, среди них чаще отмечают генетический полиморфизм, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), конкурирующих с АСК за связь с СОХ-1-рецепторами, недостаточную абсорбцию АСК в желудке вследствие приема ряда препаратов или возрастных особенностей [1].

В нашем исследовании при оценке агрегации тромбоцитов методом импедансной агрегометрии (анализатор Multiplate) ОАРТ колебалась от 9 до 54 AU. При этом частота ВОРТ на фоне терапии АСК составила 11%, а у 33% пациентов, напротив, наблюдалась НРТ.

Известно, что НРТ ассоциируется с повышением риска кровотечений [7]. Последние, как правило, возникают у больных, у которых в анамнезе зарегистрировано наличие язвенных кровотечений или других осложнений язвы желудка. Кроме того, факторами риска развития кровотечения являются пожилой возраст, применение антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП, а также инфицирование *Helicobacter pylori* [8].

В нашем исследовании выявлены достоверные взаимосвязи между значением ОАРТ и такими клиническими факторами, как возраст, масса тела, ИМТ, количество выкуриваемых в день сигарет. Следует отметить, что количество пациентов, включенных в исследование, не позволяет сделать однозначное заключение. Однако полученные нами данные могут свидетельствовать о необходимости дополнительной оценки ОАРТ у курящих пациентов различных возрастных групп с избыточной массой тела, длительно принимающих АСК.

Продолжает активно изучаться прогностическая роль различных составляющих периферической крови в возникновении и прогрессировании ИБС [9]. В качестве неотъемлемой части патогенеза ИБС рассматривается системная воспалительная активность, проявляющаяся взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов [10]. Представленные в нашем исследовании достоверные взаимосвязи между показателями ОАРТ и количеством лейкоцитов, тромбоцитов крови могут послужить основанием для дальнейшего изучения влияния показателей системного воспаления и компонентов общего анализа крови на ОАРТ у различных категорий пациентов.

Вариабельность изменений функциональной активности тромбоцитов на фоне терапии АСК хорошо известна, как и разнообразие факторов, способных повлиять на результат пробы. В свою очередь, проблема информативности различных методов, оценивающих ОАРТ, не утратила своей актуальности.

Полученные нами данные позволяют заключить, что импедансная агрегометрия, проводимая с помощью прибора Multiplate (Verum Diagnostica, Германия), позволяет быстро и

качественно оценить показатели ОАРТ у пациентов с ИБС, получающих АСК. Изучение основных клинических факторов, способных изменять ОАРТ, и определение их практической значимости, несомненно, остаются одной из приоритетных задач дальнейших исследований.

Литература

1. Gasparyan A., Watson T., Lip G. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008; 51: 1829–43.
2. Price M., Endemann S., Gollapudi R. et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation // *Eur. Heart J.* – 2008; 29: 992–1000.
3. Krasopoulos G., Brister S., Beattie W. et al. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* – 2008; 336 (7637): 195–8.
4. Garabedian T., Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2013; 3 (1): 23–37.
5. Cattaneo M., Cerletti C., Harrison P. et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/IS TH. // *J. Thromb. Haemost.* – 2013; 11: 1183–9.
6. Oestreich J., Smyth S., Campbell Ch. Platelet function analysis: at the edge of meaning // *Thromb. Haemost.* – 2009; 101 (2): 217–9.
7. Serebruany V., Rao S., Silva M. et al. Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events assessment by different // *Eur. Heart J.* – 2010; 3: 227–35.
8. Bhatt D., Scheiman J., Abraham N. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risk of antiplatelet therapy and NSAIDs use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *Circulation.* – 2008; 118: 1894–909.
9. Карпунина Н.С., Туев А.В., Василец Л.М. и др. Прогностические возможности традиционных лабораторно-инструментальных показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Пермский мед. журн.* – 2013; 30 (6): 59–65.
10. Василец Л.М., Григориади Н.Е., Гордийчук Р.Н. и др. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца // *Сибирский мед. журн. (Иркутск).* – 2013; 116 (1): 50–2.

INDIVIDUAL PLATELET SENSITIVITY TO ACETYSALICYLIC ACID IN CORONARY HEART DISEASE

Professor **O. Khlynova**¹, MD; Professor **A. Tuev**¹, MD; Professor **L. Vasilets**¹, MD; **E. Shishkina**², Candidate of Medical Sciences; **S. Naumov**², Candidate of Medical Sciences; **T. Petrova**²; **G. Spasenkov**²

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University

²Clinical Cardiology Dispensary, Perm

The paper considers the capabilities of laboratory platelet functional activity assessment with a Multiplate analyzer during acetylsalicylic acid therapy.

Key words: cardiology, platelet aggregation, residual reactivity, coronary heart disease, acetylsalicylic acid.