

Влияние дезагрегантов на агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

Т.М. Попонина¹, Н.А. Капилевич², И.В. Кистенева¹, В.А. Марков¹, В.В. Новицкий¹

¹Сибирский государственный медицинский университет; ²НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Томск, Россия

Antiaggregant influence on platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation

Т.М. Poponina¹, N.A. Kapilevich², I.V. Kisteneva¹, V.A. Markov¹, V.V. Novitsky¹

¹Siberian State Medical University; ²Cardiology Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить влияние антиагрегантной терапии у больных нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q (неQ-ИМ).

Материал и методы. В рандомизированное, открытое, сравнительное исследование включены 78 больных с НС и неQ-ИМ: больные I группы (n=17) не получали дезагреганты; II группы (n=26) получали аспирин 250 мг/сут. при поступлении, а затем по 125 мг/сут.; III группы (n=17) – кардиомагнил 150 мг/сут. при поступлении, затем по 75 мг/сут.; IV группы (n=7) – клопидогрель по 75 мг/сут.; больные V группы (n=11) – комбинацию клопидогреля в дозе 75 мг/сут. и кардиомагнила в дозе 75 мг/сут. Изучали агрегацию тромбоцитов (АТ), индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) и адреналином, на лазерном анализаторе АТ 230-LA. Всем пациентам назначали фраксипарин в дозе 86 МЕ/кг веса подкожно каждые 12 часов.

Результаты. В I группе пациентов наблюдалась гиперАТ. Из 26 пациентов II группы у 6 была выявлена аспиринорезистентность. У больных с эффективной терапией аспирином АДФ-индуцированная АТ снижена незначительно, а адреналин-индуцированная АТ была статистически значимо подавлена. Из 17 пациентов III группы не было выявлено ни одного случая аспиринорезистентности. Показатели АТ были сходны с показателями во II группе (эффективная терапия). Клопидогрель статистически значимо снижал только АДФ-индуцированную АТ. Комбинация клопидогреля и кардиомагнила оказалась наиболее эффективной: светопропускание при воздействии индукторов АДФ и адреналина было снижено примерно вдвое по сравнению с нормальными показателями.

Заключение. Контроль за применением антиагрегантов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST путем мониторинга функции тромбоцитов дает большие возможности для подбора наиболее эффективной индивидуализированной терапии. Данные о сравнительной эффективности дезагрегантов были получены при лечении фраксипарином.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, агрегация тромбоцитов, аспирин, кардиомагнил, клопидогрель, фраксипарин.

Aim. To study antiaggregant therapy effects in patients with instable angina (UA) and non-Q wave myocardial infarction (non-Q MI).

Material and methods. This randomized, open, comparative study included 78 patients with Class IIID UA and non-Q MI. Group I (n=17) did not receive any antiaggregants; Group II (n=26) was administered aspirin (250 mg/d at admission, then 125 mg/d); Group III (n=17) received cardiomagnil (150 mg/d, then 75 mg/d); Group IV (n=11) was treated with clopidogrel (75 mg/d) and cardiomagnil (75 mg/d) combination. ADP and adrenalin-induced platelet aggregation (PA) was measured with a laser platelet aggregation analyzer 230-LA. All participants received subcutaneous fraxiparin (86 IU/kg every 12 hours).

Results. In Group I, hyperPA was observed. In Group II, 6 patients out of 26 demonstrated aspirin resistance. In aspirin-sensitive participants, ADP-induced PA decreased only slightly, and adrenalin-induced PA was significantly suppressed. In Group III, all 17 patients were aspirin-sensitive. PA parameters were similar to those in Group II (effective treatment). Clopidogrel significantly reduced ADP-induced PA only. Clopidogrel and cardiomagnil

combination was the most effective option: ADP and adrenaline-induced PA was halved, compared to control parameters.

Conclusion. In ACS syndrome patients without ST elevation, antiaggregant therapy control by platelet function monitoring provides an opportunity for choosing the most effective, individualized treatment. Comparative antiaggregant effectiveness was measured during fraxiparin therapy.

Key words: Acute coronary syndrome without ST segment elevation, platelet aggregation, aspirin, cardiomagnil, clopidogrel, fraxiparin.

Основным патогенетическим фактором, ведущим к развитию острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКС БП ST), является ранимая атеросклеротическая бляшка с пристеночным неокклюзирующим тромбом [1-4]. У больных с нестабильной стенокардией (НС) тромб «белый», преимущественно тромбоцитарный, в то время как на стадии инфаркта миокарда (ИМ) тромб смешанный, в большей степени «красный», фибринный. Поэтому при лечении ИМ эффективны тромболитические агенты, а для патогенетической терапии ОКС БП ST используются антитромбиновые препараты (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин) в сочетании с антитромбоцитарными препаратами, в большинстве случаев Аспирином [5].

Многоцентровые исследования по изучению эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК), Аспирина, у больных с ОКС доказали целесообразность ее назначения для профилактики и терапии ОКС [6-10]. В результате АСК как базисный препарат стала широко применяться в кардиологической практике. Однако у части больных АСК не оказывает ожидаемого действия на тромбоцитарный гемостаз [11]. Установлено, что у 10%-38% больных Аспирин не ингибирует агрегацию тромбоцитов (АТ), иными словами эти пациенты аспиринорезистентны [12-15]. В таких случаях необходимо своевременно заменить аспирин другими, более эффективными препаратами. В этом плане оптимальными являются тиенопиридиновые производные, в первую очередь, Клопидогрель [16].

Целью работы было изучение влияния антиагрегантной терапии у больных с ОКС БП ST на АТ.

Материал и методы

В открытое, сравнительное, рандомизированное исследование включены 78 больных с НС IIIВ класса по классификации Braunwald E. 1989 и ИМ без зубца Q (неQ-ИМ).

В исследовании участвовали мужчины > 40 лет, женщины в менопаузе не менее года со стенокардией покоя,

сохранявшейся не <15 мин и появившейся в течение предшествующих 24 часов до рандомизации или с персистирующей болью в грудной клетке с подозрением на ИМ и, по крайней мере, одним электрокардиографическим (ЭКГ) критерием: транзиторной или персистирующей патологической депрессией сегмента ST $\geq 0,1$ мВ; инверсией зубца T $\geq 0,1$ мВ, по меньшей мере, в двух соседних отведениях без патологического зубца Q в отведениях, в которых появилась патологическая ишемическая депрессия сегмента ST.

Критериями исключения из исследования служили: повышенный риск кровоточивости; проводимое на момент поступления лечение гепарином или антикоагулянтами per os; анемия с гемоглобином < 125 г/л у мужчин или 110 г/л у женщин; почечная недостаточность (креатинин > 200 мкмоль/л); печеночная недостаточность; показания для тромболитической терапии; вновь возникший патологический зубец Q или зубец Q в тех же отведениях, где имелись диагностически значимые изменения ST-T; блокада левой ножки пучка Гиса или наличие водителя ритма; перенесенная чрескожная транслюминальная коронароангиопластика или аортокоронарное шунтирование, запланированное до поступления или выполненное в предшествующие 3 мес.; неконтролируемые артериальная гипертензия или гипотензия.

Распределение больных при поступлении для того или иного способа лечения проводили методом случайной выборки – «закрытых конвертов». Больные I группы (n=17) не получали дезагреганты; II группы (n=26) назначали Аспирин в дозе 250 мг/сут. при поступлении, а затем 125 мг/сут.; III группы (n=17) – комбинацию АСК с гидроксидом магния (Кардиомагнил®, НИКОМЕД Дания АС, Дания) в дозе 150 мг/сут. при поступлении, а затем по 75 мг/сут.; IV группы (n=7) – Клопидогрель в дозе 75 мг/сут.; больным V группы (n=11) – комбинацию Клопидогреля в дозе 75 мг/сут. и Кардиомагнила® в дозе 75 мг/сут. Все пациенты получали Фраксипарин в дозе 86 МЕ/кг веса подкожно каждые 12 часов в течение 5-8 дней. Антиангинальные препараты назначались в соответствии со стандартной практикой. Препаратами выбора являлись β -адреноблокаторы; по показаниям проводилась внутривенная (в/в) капельная инфузия нитратов; при необходимости использовали комбинацию антиангинальных препаратов.

Изучали АТ, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналином в концентрации 5,0 мкг/мл производства «Технология-стандарт» [17]. Мониторинг функции тромбоцитов при клиническом применении антиагрегантов выполняли на лазерном анализаторе АТ 230-LA (НПФ «Биола»).

Венозную кровь брали натощак в пластиковые пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали в течение 6 минут со скоростью

1500 об/мин. при комнатной температуре, для получения бедной тромбоцитами плазмы – 3000 об/мин. в течение 15 мин. Графически регистрировали две кривые: кривую светопропускания и кривую среднего размера агрегатов. По кривой светопропускания определяли следующие параметры: степень АТ (СтАТ) и скорость АТ (САТ).

СтАТ – максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора, измеряется в %.

САТ – максимальный наклон кривой светопропускания, измеряется в % в мин.

По кривой среднего размера агрегатов определяли следующие параметры: СтАТ – максимальное значение среднего размера агрегатов после добавления индуктора, измеряется в относительных единицах (отн.ед.); САТ – максимальный наклон кривой среднего размера агрегатов, измеряется в отн.ед./мин.

Для статистической обработки фактического материала использована программа «SAS 8». Для проверки на нормальность применяли критерий Вилкоксона. Поскольку изучаемые выборки не подчинялись нормальному закону распределения и были независимыми, достоверность различий определялась по непараметрическому критерию Крускала-Уоллиса. Для сравнения нескольких групп с одной контрольной применяли критерий Даннета. Статистически значимым считался уровень $p < 0,01$. Данные представлены в виде «среднее \pm ошибка среднего» [18].

Результаты и обсуждение

Характеристики больных в лечебных группах были сопоставимы по всем клиническим, анамнестическим и демографическим показателям. Следует обратить внимание, что преобладали больные с неQ-ИМ: 11 больных (64,7%) в I группе; 16 (61,5%) во II группе; 10 (58,8%) в III группе; 4 (57,1%) в IV группе и 7 (63,6%) в V группе. У всех пациентов были факторы острого риска тромбоза коронарных артерий: рецидивы загрудинных болей, депрессия сегмента ST или динамические изменения сегмента ST на ЭКГ, повышенный уровень сердечных тропонинов (тропонин I $> 0,4$ нг/мл). У 70% больных были выявлены и другие маркеры острого тромбоза КА, что соответствовало 5-7 баллов по результатам исследования ТИМІ ІІВ (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Phase ІІВ) [19].

Показатели АТ, индуцированной АДФ и адреналином, представлены в таблице 1. Следует отметить значительный разброс данных у пациентов, что при статистической обработке дало отклонение от средней величины на 30-40%. С этим явлением столкнулись еще при определении нормативных показателей АТ. Даже в группе специально подобранных доноров имеются значительные вариации как типов, так и количественных показателей агрегатограммы. В литературе опубликованы аналогичные наблюдения [20,21].

При оценке показателей АТ по кривой среднего размера агрегатов статистически значимые различия между группами отсутствовали. При оценке показателей АТ по кривой светопропускания в группе пациентов, не получавших лечения дезагрегантами, наблюдалась гиперАТ: при индукции АДФ – СтАТ 71,5% при нормальных значениях у здоровых лиц 50-60%; индуцированная адреналином АТ находилась на верхней границе нормы – 66,6% при нормальных показателях 50-68%. Результаты настоящего исследования, выявившие активацию тромбоцитарного звена гемостаза у больных с ОКС БП ST, согласуются с данными литературы [1,2,9,22].

Из 26 пациентов, получавших АСК, у 6 была выявлена аспиринорезистентность по адреналин-индуцированной АТ. У этих больных АСК не снижал АТ, а следовательно, не оказывал ожидаемого терапевтического эффекта.

В группе пациентов с эффективной терапией Аспирином АДФ-индуцированная АТ снижена незначительно – степень АТ в среднем составила 39,0%, в то время как адреналин-индуцированная АТ была статистически значимо подавлена: СтАТ в среднем по группе составила 21,8% ($p < 0,01$). Такой эффект вполне объясним механизмом действия АСК на АТ. АСК ингибирует циклооксигеназу-1, блокируя образование тромбоксана A_2 (ТХА₂) и угнетая реакцию высвобождения тромбоцитов, что отражается, в первую очередь, на снижении адреналин-индуцированной АТ.

Показатели АТ в группе пациентов с неэффективной терапией Аспирином были вполне красноречивы: АДФ-индуцированная АТ на верхней границе нормы (58,1%), а адреналин-индуцированная АТ значительно превышала нормальные показатели, т.е. наблюдалась гиперАТ. Этим пациентам был назначен другой антиагрегантный препарат – Клопидогрель.

Интересные данные были получены нами при применении Кардиомагнила®. Из 17 пациентов, принимавших этот препарат, не было выявлено ни одного случая аспиринорезистентности. Показатели АТ были сходны с показателями у больных с эффективной терапией Аспирином, СтАТ по адреналин-индуцированной АТ была статистически значимо снижена по сравнению с исходными результатами. Трудно сказать, с чем связана более высокая эффективность препарата, ведь Кардиомагнит® представляет собой соединение АСК с

Таблица 1

Показатели агрегации тромбоцитов у больных с ОКС БП ST

Группы больных	По кривой светопропускания		По кривой среднего размера агрегатов	
	СтАТ, %	САТ, %/мин.	СтАТ, отн. ед.	САТ, отн. ед./мин.
Без лечения дезагрегантами (n=17)	71,5±7,4 66,6±5,2	84,1±10,8 43,2±4,5	5,1±0,7 4,4±0,5	13,2±2,1 4,3±0,6
Аспирин, эффективная терапия (n=20)	39,0±4,6 21,8±2,4 *	65,9±5,7 14,7±1,6*	5,5±0,4 4,5±0,5	13,2±0,9 3,9±0,6
Аспирин, неэффективная терапия (n=6)	58,1±13,8 82,4±6,5	68,3±13,4 59,0±9,6	4,9±0,9 5,3±1,1	11,2±2,9 6,0±1,4
Кардиомагнил® (n=17)	41,7±4,5 23,4±2,8*	62,9±6,7 15,0±2,6	4,8±0,6 4,0±0,5	10,8±1,8 3,2±0,5
Клопидогрель (n=7)	20,2±4,4* 50,3±9,7	49,2±5,2 29,4±7,1*	3,5±0,8 3,5±0,7	7,9±2,2 3,3±1,1
Клопидогрель + Кардиомагнил® (n=11)	23,2±6,1* 29,2±4,2*	52,8±8,2 27,6±5,9	6,3±0,9 5,3±0,8	14,4±2,3 4,3±0,9

Примечание: * – $p < 0,01$ достоверность различий с группой больных без лечения дезагрегантами; в числителе указаны значения АДФ-индуцированной АТ, в знаменателе – адреналин-индуцированной АТ.

невсасывающимся антацидом гидроксида магния. Гидроксид магния добавлен в препарат для профилактики аспирином-индуцированных осложнений на слизистую желудка. В доступной литературе отсутствуют данные о дополнительных эффектах Кардиомагнила® на тромбоцитарный гемостаз, но настоящее небольшое наблюдение свидетельствует о преимуществе Кардиомагнила® перед Аспирином.

Сульфат магния закономерно подавляет АТ после стимуляции их различными агонистами: коллагеном, АДФ, тромбином и другими [23]. Это указывает на то, что такое подавление происходит в результате блокады обычного пути. Полагают, что в основе указанного действия сульфата магния лежит уменьшение мобилизации кальция в тромбоцитах и снижение прочности связи фибриногена с мембраной этих клеток [24,25]. Известно также зависящее от дозы подавление выделения α -гранул и синтеза ТХА₂ [23]. В исследовании LIMIT-2 (the Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial) на благоприятный эффект сульфата магния не влияло одновременное лечение Аспирином. Возможно, что сульфат магния действует независимо от антиагрегационного эффекта Аспирина [26]. При индуцированной коллагеном АТ наблюдался синергический эффект при совместном использовании Аспирина и сульфата магния [23,27]. Это объясняли подавлением различных путей, что приводило к более значимому уменьшению

АТ [23,28]. Все вышесказанное относится к в/в введению сульфата магния, в отношении же Кардиомагнила® можно предположить, что часть гидроксида магния переходит в растворимую форму, всасывается и ионы магния оказывают дополнительный антиагрегационный эффект на тромбоциты больного.

Небольшая группа пациентов (n=7) получала Клопидогрель в качестве антиагрегантной терапии. Клопидогрель эффективно снижал АДФ-индуцированную АТ: светопропускание в среднем составляло 20,2% и было статистически значимо ниже исходного уровня ($p < 0,01$), но при этом у части пациентов адреналин-индуцированная АТ оставалась на довольно высоком уровне (светопропускание 50,3%). Это можно объяснить механизмом действия Клопидогреля, который селективно подавляет связывание АДФ с его рецептором на тромбоците и активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, ингибируя таким образом АТ.

Для дополнительного воздействия на адреналин-индуцированную АТ у части пациентов проводили комбинированную терапию Клопидогрелем в сочетании с Кардиомагнилом®. Эти два препарата с разным механизмом воздействия на тромбоциты показали наиболее эффективные результаты: светопропускание при воздействии индукторов АДФ и адреналина было снижено примерно вдвое по сравнению с нормальными показателями. Следует отметить, что размеры агрегатов в этой группе

пациентов были наиболее высокими по сравнению с остальными группами, но, тем не менее, оставались в пределах нормы. Возможно, это показатель скрытой гиперАТ, подавленной препаратами.

Таким образом, контроль за применением антиагрегантов у больных с ОКС БП ST путем мониторинга функции тромбоцитов дает большие возможности для подбора наиболее эффективной индивидуальной терапии.

Литература

1. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. II. Современное состояние проблемы лечения. Кардиология 1997; 1: 8-23.
2. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. Кардиология 1996; 11: 4-16.
3. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-71.
4. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 2844-50.
5. FTT trialists. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 1994; 343: 311-22.
6. Schreiber TL, Macina G, Bunnell P, et al. Unstable angina or non-Q wave infarction despite long-term aspirin: response to thrombolytic therapy with implications on mechanisms. Am Heart J 1990; 120: 248-55.
7. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994; 90: 613-22.
8. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские Рекомендации. Приложение к журналу «Кардиология» 2001; 10: 1-23.
9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
10. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308: 81-106.
11. McKee SA, Sane DC, Deliazgyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: A review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. Thromb Haemost 2002; 88: 711-5.
12. Баркаган З.С. О двух видах мониторинга антитромботических средств. Бюлл сибир мед 2003; 2: 9-13.
13. Gusu PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88: 230-5.
14. Mueller MR, Salat A, Slangl, et al. Variable platelet response to low-dose ASA. Thromb Haemost 1997; 78: 1003-7.
15. Zimmerman N, Kienzle P, Winter J, et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 982-4.
16. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 1329-39.
17. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. Москва, Изд-во «Медицина» 1999; 346 с.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва «Практика» 1999; 459 с.
19. Morrow DA, Amman EM, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. JACC 2000; 36: 1812-7.
20. Барцева Г.А., Горбачева В.А., Макарова Т.Б., Щетникович К.А. Что принес агрегометр в диагностические возможности КДЛ. Лаборатория 2000; 4: 12-3.
21. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003; 1: 7-18.
22. Попонина Т.М. Патогенетические аспекты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Сиб мед ж 2003; 1-2: 77-83.
23. Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD, Husted SE. Magnesium inhibits platelet activity: an in vitro study. Thromb Haemost 1996; 76: 88-93.
24. Hwang DL, Yen CF, Nadler JL. Effect of extracellular magnesium on platelet activation and intracellular calcium mobilization. Am J Hypertens 1992; 5: 700-6.
25. Gawaz M, Ott I, Reininger AJ, Neumann FJ. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion: magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. Thromb Haemost 1994; 72: 912-8.
26. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 1992; 339: 1553-8.
27. Равн Х.Б., Кристенсен С.Д., Хьюордал В.Е. и др. Раннее внутривенное введение сульфата магния подавляет образование артериального тромба. ММЖ 1998; 7: 616-21.
28. Herzog WR, Atar D, Gurbel PA, et al. Effect of magnesium sulphate infusion on ex vivo platelet aggregation in swine. Magnes Res 1993; 6: 349-53.

Поступила 14/04-2006