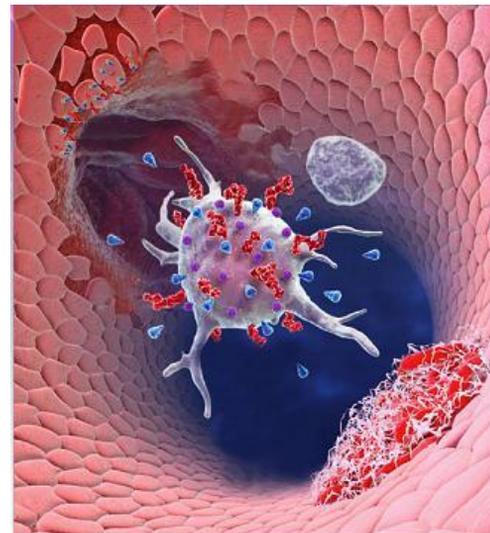


АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С NON-Q И Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ПОДОСТРЫЙ ПЕРИОД



Пронько Т.П.1, Петюкевич Е.В.2, Харитоненко Т.В.2, Курганский Е.А.2

*1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно,
Республика Беларусь*

*2 - ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность

- Активация тромбоцитов крови и запуск каскада коагуляции играют ключевую роль в начальной фазе и дальнейшем течении ОКС. Следовательно, достаточное ингибирование тромбоцитов и (временная) антикоагуляция имеют важное значение у пациентов с ОКС.
- Поэтому ДАТТ АСК и сильным ингибитором рецепторов P2RY12 тромбоцитов (prasugrel или ticagrelor), особенно если пациент подвергался первичному ЧКВ играет ключевую роль в профилактике атеротромбоза [1].
- Однако в реальной клинической практике у нас в стране использование prasugrela и ticagrelora ограничено, и чаще всего назначается клопидогрел.
- Ряд исследований продемонстрировал вариабельность фармакодинамических ответов как на клопидогрел (20-30%), так и на АСК (5-48%) [2,3].
- Резистентность к действию аспирина и клопидогрела ассоциирована с трехкратным увеличением риска смерти, развития инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, страдающих ИБС [2,3] .
- Частота встречаемости ВОРТ, ассоциированной с недостаточной эффективностью ДАТТ у пациентов с ИМ может варьировать в зависимости от вида и сроков ИМ .

1. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.-P. Collet [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, iss. 14. – P. 1289–1367.

2. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis / J. D. Snoop [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2007. – Vol. 167, iss. 15. – P. 1593–1599.

3. Warlo, E.M.K. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease / E. M. K. Warlo, H. Arnesen, I. Seljeflot // Thromb J. – 2019. – Vol. 17, iss. 1. – P. 2–9.

Клиническая резистентность

к антитромбоцитарным препаратам,
принимаемым внутрь, **имеет место,**
если у пациента в то время, когда он
принимает антитромбоцитарное
средство, происходит сердечно-
сосудистое событие

Лабораторная резистентность

к антитромбоцитарным препаратам, принимаемым внутрь, имеет место, **если реактивность тромбоцитов *in vivo* недостаточно заблокирована, несмотря на использование антитромбоцитарных лекарств.**

Цель

изучить особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с non-Q ИМ и Q-ИМ в подострый период.

Материалы и методы исследования

В исследование включено **405 пациентов**, из них **78 с не-Q-ИМ** (33-74 лет, 59 мужчин, 19 женщин) и **327 с Q-ИМ** (31-74 лет, 263 мужчины, 64 женщины).

Критерии включения : наличие ИМ без подъема сегмента ST не более 2-дневной давности, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: ИМ более 2-дневной давности, ИМ с подъемом сегмента ST, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше IIIA, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $180 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

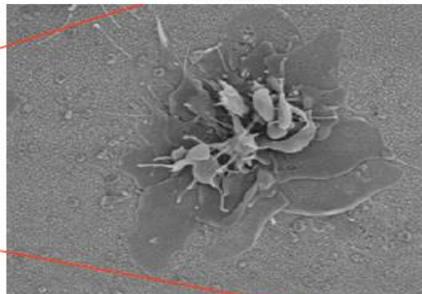
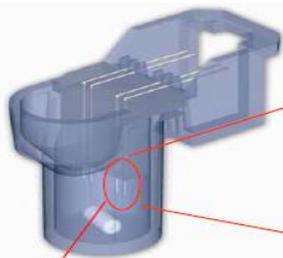
Терапия: Пациенты получали стандартную терапию, включающую **АСК 75 мг/сутки**, **клопидогрел** нагрузочная доза 300мг, поддерживающая – **75 мг/сутки**, низкомолекулярные гепарины (клексан), аторвастатин нагрузочная доза 80 мг, с последующим снижением до поддерживающей 20-40 мг, бета-блокаторы (бисопролол 5-10 мг, метопролол 50-100 мг), и-АПФ (лизиноприл 5-20 мг, рамиприл 5-10 мг), нитраты.

30 человек (7,4%) подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), у 99 человек (24,4%) была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем – процедура отсроченного ЧКВ, 242 пациентам (59,8%) было выполнено первичное ЧКВ, 34 пациента (8,4%) были пролечены консервативно.

Материалы и методы исследования

- **Общеклиническое обследование.** По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография, биохимический анализ крови.
- **Оценку агрегации тромбоцитов** проводили при помощи мультиэлектродной агрегометрии на **импедансном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия)** с несколькими индукторами агрегации.
- **Арахидоновая кислота (ASPI-test)** – для выявления чувствительности к АСК,
- **Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test)** – для выявления чувствительности к клопидогрелю,
- **Пептид активатор тромбин рецепторов (Trap-6)** – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации.
- Все исследования проводились **на 12-14 сутки от начала ИМ.**
- Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета №3 от 13.01.2016.

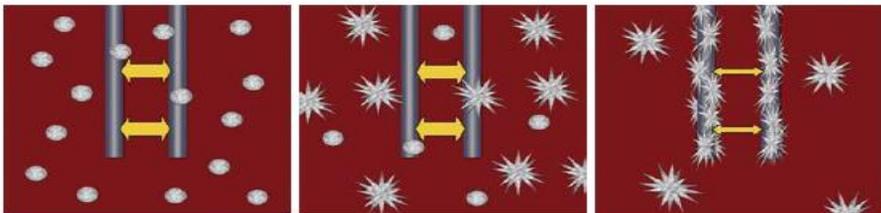
Принципы работы импедансного агрегометра



1) Между плоскими инертными электродами постоянно регистрируется электрическое сопротивление (импеданс)

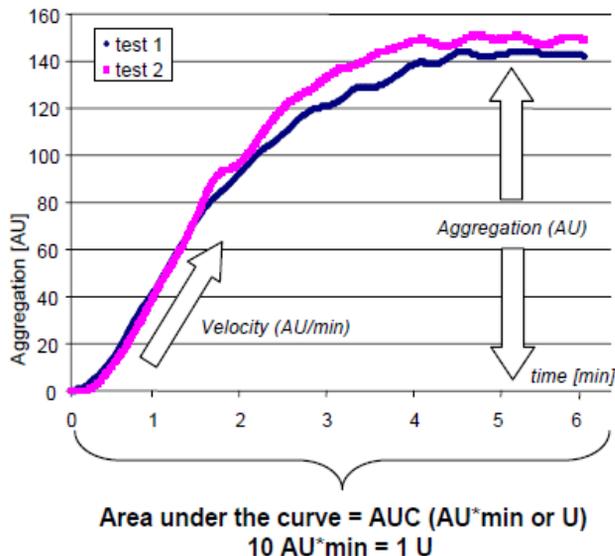
2) При активации тромбоциты прилипают к электродам и друг к другу и, таким образом, увеличивают импеданс

3) Чем быстрее и интенсивней прилипают тромбоциты тем быстрее и мощнее будет изменение сопротивления



Материалы и методы исследования

- Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U).



Значения показателей агрегометрии

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ)
определялась при :

- **ASPI-test** – индуктор агрегации арахидоновая кислота, контроль эффективности действия АСК, **AUC < 30 U**
- **ADP-test** – индуктор агрегации АДФ, контроль эффективности клопидогреля, **AUC < 50 U**
- **Trap-test** – индуктор тромбин, отражает потенциальную способность тромбоцитов к агрегации, **AUC < 120 U**

Статистический анализ

- проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0
- Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (**$M \pm SD$**) при нормальном распределении (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса), в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (**$Me [LQ; UQ]$**) при распределении, отличающемся от нормального.
- Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 независимыми группами использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса.
- Пороговый уровень статистической значимости был принят равным **$p < 0,05$** .

Клиническая характеристика обследуемых лиц

Показатели	non-Q- ИМ, n=78	Q-ИМ, n=327
Возраст, лет	59,0 [54,0; 65,0]	58,0 [51,0; 65,0]
Мужчины / Женщины, n (%)	59 (75,6%) / 19 (24,4%)	263 (80,4%) / 64 (19,6%)
Прод. ИБС, лет	0,8 [0,0; 6,0]	0,0 [0,0; 2,0]
ИМ в анамнезе, n (%)	19 (24,4%)	43 (13,1%)
АГ, n (%) / прод. (лет)	78 (100%) / 7,5 [3,0; 20,0]	314 (96%) / 5,0 [1,0; 10,0]
СД II тип, n (%)	14 (17,9%)	38 (11,6%)
Курение, n (%)	51 (65,4%)	215 (65,7%)
Прод. курения, лет	28,0 [20,0; 37,0]	31,0 [24,0; 40,0]
Количество сигарет в сутки	20,0 [15,0; 20,0]	20,0 [15,0; 30,0]
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 [25,6; 31,0]	28,1 [25,2; 31,0]
Окружность талии, см	99,5 [92,0; 108,0]	99,0 [93,0; 106,0]
Лица с ожирением	24 (30,8%)	108 (33,0%)
Количество стентов, штук	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	non-Q- ИМ, n=78	Q-ИМ, n=327
Тропонин, нг/л	1,2 [0,4; 3,2]	6,2 [1,2; 12,3]*****
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,4; 6,3]	5,4 [4,9; 6,0]***
ОХ, ммоль/л	5,9 [4,9; 7,2]	6,3 [5,2; 7,6]
Креатинин, мкмоль/л	88,0 [78,0; 103,0]	87,0 [78,0; 98,0]
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	76,5 [67,0; 90,5]	81,0 [70,0; 92,0]

Примечания: * – достоверные различия между группами, где ***- $p < 0,001$; ***** $p < 0,00001$.

Показатели агрегометрии

Показатели	non-Q- ИМ, n=78	Q-ИМ, n=327	p
ASPI-test 2	25,0 [17,0; 36,0]	27,0 [19,0; 41,0]	p=0,19
ADP-test 2	32,0 [22,0; 47,5]	36,0 [27,0; 53,0]	p=0,052
TRAP-test 2	88,0 [72,5; 111,0]	99,0 [82,0; 116,0]	p=0,052

Частота встречаемости ВОРТ на 12-14 сутки

nonQ-ИМ

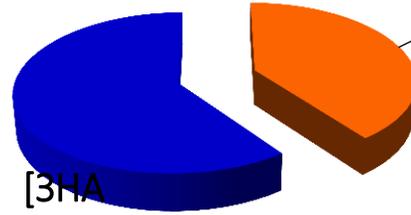
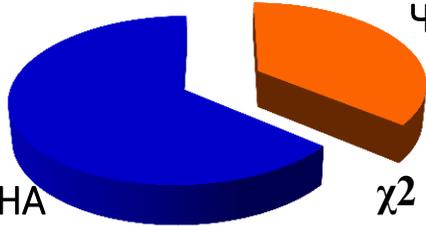
Q-ИМ

ASPI-test

ASPI-test

[ЗНА
ЧЕНИ
Е]%

[ЗНА
ЧЕН
ИЕ]%



$\chi^2 = 0,25; p=0,62$

[ЗНА
ЧЕН
ИЕ]%

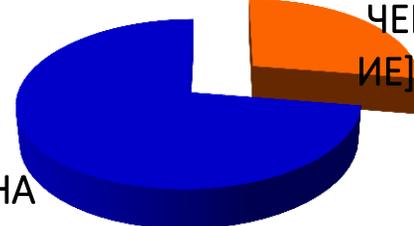
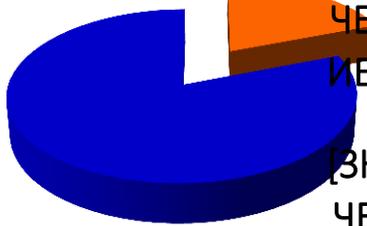
[ЗНА
ЧЕНИ
Е]%

ADP-test

ADP-test

[ЗНА
ЧЕН
ИЕ...]

[ЗНА
ЧЕН
ИЕ]%



$\chi^2 = 1,84; p=0,17$

[ЗНА
ЧЕН
ИЕ]%

[ЗНА
ЧЕН
ИЕ...]

Сниженная чувствительность к обоим препаратам – 11,5%

Сниженная чувствительность к обоим препаратам – 18,3%

$\chi^2 = 1,61; p=0,2$

Общая ВОРТ – 43,6%

Общая ВОРТ – 48,9%

$\chi^2 = 0,52; p=0,47$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Таким образом, у пациентов с non-Q ИМ и Q-ИМ на 12-14 сутки от начала развития ИМ получены сопоставимые значения агрегатограммы по всем изучаемым параметрам ASPI-test, ADP-test и TRAP-test.
2. Частота встречаемости ВОРТ к АСК, клопидогрелу и обоим препаратам одновременно была также сопоставима в обеих исследуемых группах.

Спасибо за внимание

