

# Вплив додавання клопідогрелю до терапії ацетилсаліциловою кислотою у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з біохімічною аспіринорезистентністю на показники агрегації тромбоцитів з різними індукторами та клінічний перебіг захворювання

К.М. Амосова, Н.В. Нетяженко, Г.І. Мішанич

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий коронарний синдром, аспіринорезистентність, агрегація тромбоцитів, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель

Останнім часом в літературі активно обговорюють поняття аспіринорезистентності (АР), яке включає відсутність адекватної біологічної відповіді тромбоцитів на лікування ацетилсаліциловою кислотою – АСК (біохімічна АР) [1, 8, 14, 24, 25]. Найбільш точним методом діагностики АР прийнято вважати агрегацію тромбоцитів під впливом арахідонової кислоти (АК), яку визначають за допомогою агрегометра [5, 7, 28, 32]. Частота АР, за даними цього методу, не перевищує 5 %, включаючи осіб з низькою прихильністю до лікування [1, 2].

Оскільки АР асоціюється зі збільшенням рівня госпітальної летальності, частоти повторних інфарктів міокарда (ІМ) та випадків смерті від серцево-судинних захворювань [26, 28], то логічним вбачається обов'язкове додавання клопідогрелю до лікування хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) з АР, проте спеціальних досліджень впливу такої комбінованої антитромбоцитарної терапії на показники активності тромбоцитів та його клінічний ефект не проводили.

У деяких дослідженнях отримані достовірні відмінності результатів виконання агрегації тромбоцитів з різними індукторами на тлі прийому різних доз антитромбоцитарних препаратів. [9, 10, 20, 22, 29, 32]. При цьому немає даних щодо ефективності лікування хворих з ГКС. Крім того, нез'ясованим залишається питання оптимізації методів контролю агрегаційної здатності тромбоцитів у таких хворих у динаміці.

Мета роботи – оцінити вплив додавання клопідогрелю до терапії ацетилсаліциловою кислотою у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з аспіринорезистентністю, діагностованою за допомогою агрегації з арахідоновою кислотою, на показники агрегації тромбоцитів з різними індукторами та клінічний перебіг захворювання.

## Матеріал і методи

У дослідження було включено 74 (38 (51,4 %) чоловіків і 36 (48,6 %) жінок) хворих з ГКС без елевації сегмента ST, які були госпіталізовані в інфарктні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у період 2006–2008 рр. Усі пацієнти до моменту госпіталізації протягом 6 міс і більше приймали АСК у дозі 75–160 мг (у середньому (127±5,2) мг). Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [2, 3, 7, 10], враховували клінічну картину, зміни на ЕКГ та біохімічні маркери некрозу міокарда. Критеріями виключення були наявність стійкої елевації сегмента ST або гострого виникнення повної блокади лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ, гострої лівошлуночкової серцевої недостатності (СН), ознак хронічної СН ІІБ–ІІІ стадії за класифікацією Стражеска–Василенка, фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) менше 45 %, вроджених та набутих вад серця, міокардиту, кардіоміопатій, перикардиту, артеріальної легеневої гіпертензії, а також тяж-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих з ГКС на час включення у дослідження та попереднє лікування

Показник	Частота виявлення, абс. (%), показника у групах			
	1-й (n=14)	2-й (n=11)	3-й (n=24)	4-й (n=25)
Вік, роки (M±m)	59,4±1,7	60,3±4,2	58,3±5,2	56,3±5,5
Стать: чоловіки жінки	8 (57,1%) 6 (42,9 %)	6 (54,5 %) 5 (45,5 %)	12 (50,0 %) 12 (50,0 %)	12 (48,0 %) 13 (52,0 %)
Чинники серцево-судинного ризику:				
Паління	8 (57,1 %)	6 (54,5 %)	11 (45,8 %)	12 (48,0 %)
Ожиріння	4 (28,6 %)	4 (36,4 %)	8 (33,3 %)	9 (36,0 %)
Спадковість щодо ІХС	10 (71,4 %)	6 (54,5 %)	12 (50,0 %)	14 (56,0 %)
Артеріальна гіпертензія	12 (85,7 %)	8 (72,7 %)	20 (83,3 %)	19 (76,0 %)
Цукровий діабет	6 (42,9 %)	5 (45,5 %)	6 (25,0 %)	7 (28,0 %)
Дані анамнезу:				
Стабільна стенокардія	10 (71,4 %)	6 (54,5 %)	11 (45,8 %)	10 (40,0 %)
ІМ 5 років	8 (57,1 %)	5 (45,5 %)	10 (41,7 %)	10 (40,0 %)
ПКВ	6 (42,9 %)	2 (18,2 %)	8 (33,3 %)	9 (36,0 %)
Зміни на ЕКГ на час госпіталізації				
Депресія сегмента ST за ішемічним типом	5 (35,7 %)	4 (36,4 %)	8 (33,37 %)	7 (28,0 %)
Лікування до ГКС:				
β-адреноблокатори	10 (71,4 %)	8 (72,7 %)	19 (76,0 %)	18 (72,0 %)
ІАПФ	8 (57,1%)	5 (45,5 %)	11 (45,8 %)	10 (40,0 %)
Нітрогліцерин	8 (57,1%)	7 (63,6 %)	10 (41,7 %)	10 (40,0 %)
Тіазидні діуретики	6 (42,9%)	4 (36,4 %)	8 (33,3 %)	9 (36,0 %)
Статини	10 (71,4%)	8 (72,7 %)	19 (76,0 %)	18 (72,0 %)
АСК	14 (100,0%)	11 (100,0 %)	24 (100,0 %)	25 (100,0 %)

**Примітка.** ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; ІХС – ішемічна хвороба серця.

кого цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типу, тяжких хронічних захворювань нирок та печінки із порушенням їх функцій та інших тяжких супутніх захворювань, що, вірогідно, зменшують тривалість життя протягом подальших 12 міс. Крім того, у дослідження не включали пацієнтів, які приймали системно чи в окремих випадках нестероїдні протизапальні препарати протягом останніх 6 міс. Вік хворих становив 45–75 років (у середньому – (58,7±3,6) року).

За результатами виконання агрегації тромбоцитів з індуктором АК були виділені хворі з АР (n=26) та без неї (n=49). Пацієнтів розділили на чотири групи. До 1-ї групи включили 14 хворих з АР, яким до загальноприйнятого лікування ГКС без елевації сегмента ST призначали АСК (аспірин) у дозі 100–160 мг/доб (у середньому (128,0±2,1) мг), до 2-ї – 11 хворих з АР, яким призначали комбінацію АСК у дозі 100 мг і клопідогрелю в дозі 75 мг, до 3-ї групи увійшли 24 хворих без АР, які приймали лише АСК у дозі 100–160 мг/доб (у середньому (132±3,2) мг), до 4-ї – 25 хворих без АР, які отримували комбінацію АСК у дозі 100 мг та клопідогрелю в дозі 75 мг.

Пацієнти основних груп були зіставні за віком, співвідношенням статей, факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань, наявністю в анамнезі гострого ІМ, перкутанного коронарного втручання (ПКВ) та стабільної стенокардії (табл. 1). Достовірної різниці у лікуванні пацієнтів до розвитку ГКС та частоти змін ЕКГ на час госпіталізації (депресія сегмента ST за ішемічним типом) між групами не виявлено.

Пацієнтам призначали терапію згідно з рекомендаціями ЄТК і Американської колегії кардіологів (2003) [3, 6, 10]. Всі хворі отримували нефракційний (НФГ) або низькомолекулярний (НМГ) гепарин, β-адреноблокатори, статини, нітрати, 84,7 % пацієнтам призначали ІАПФ. У випадку рефрактерної чи рецидивуючої нестабільної стенокардії хворим проводили коронарорентрикулографію (КВГ) з ПКВ (табл. 2).

У всіх хворих, крім клінічного та рутинного лабораторного обстеження, проводили реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях у динаміці та ехокардіоскопію для оцінки регіональної та глобальної скоротливості ЛШ із визначенням ФВ. ІМ без зубця Q діагностували за рівнем сер-

Таблиця 2

Частота застосування різних методів лікування ГКС у хворих усіх груп у стаціонарі

Показник	Частота застосування, абс. (%), у групах			
	1-й (n=14)	2-й (n=11)	3-й (n=24)	4-й (n=25)
АСК 100 мг	14 (100,0 %)	11 (100 %)	24 (100 %)°	25 (100 %)
Клопідогрель 75 мг	0 (0,0 %)	11 (100 %)*	0 (0,0 %)°	25 (100 %)*◇
НФГ та НМГ	14 (100 %)	11 (100,0 %)	24 (100,0 %)	25 (100 %)
ПКВ	2 (28,6 %)	4 (36,4 %)	8 (33,3 %)	9 (36,0 %)
Статини	14 (100 %)	11 (100,0 %)	24 (100,0 %)	25 (100 %)
Нітрати	14 (100 %)	11 (100,0 %)	24 (100,0 %)	25 (100 %)
ІАПФ	10 (71,4 %)	8 (72,7 %)	19 (76,0 %)	18 (72,0 %)
β-адреноблокатори	14 (100 %)	11 (100,0 %)	24 (100,0 %)	25 (100 %)

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими: \* – у пацієнтів 1-ї групи; ° – у пацієнтів 2-ї групи; ◇ – 3-ї групи ( $P < 0,05$ ).

цевого тропоніну (I чи T) у сироватці крові. Методика дослідження тромбоцитарного гемостазу представлена нижче.

Демографічні, клінічні дані, результати допоміжних методів досліджень та дані щодо лікування були зібрані та внесені до спеціально розробленої формалізованої анкети та проспективної бази даних для подальшої статистичної обробки.

Для аналізу клінічного перебігу протягом 21 доби або до моменту виписки оцінювали частоту виникнення тяжких ускладнень ГКС: пароксизмальної або персистуючої фібриляції передсердь (ФП), стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) або фібриляції шлуночків (ФШ) та нефатального (ре-) ІМ. Загальну частоту розвитку нефатального (ре-) ІМ, зокрема з трансформацією в ІМ із зубцем Q, і летальних наслідків оцінювали окремо, а також у комбінації (комбінована кінцева точка (ККТ)).

Нормативні величини показників тромбоцитарного гемостазу отримали при обстеженні 20 практично здорових осіб, зіставних за віком та співвідношенням статей з пацієнтами основних груп.

### Методика дослідження тромбоцитарного гемостазу

У першу добу після госпіталізації у всіх хворих визначали кількість тромбоцитів у венозній крові та агрегацію з різними індукторами на лазерному аналізаторі агрегації агрегометри Solar (SOLAR Technical Service, Республіка Білорусь). Відповідно до умов виконання коагулологічних досліджень забір венозної крові здійснювали з ліктьової вени з мінімальною венозною оклюзією силіконовим шприцем у полістиролові центрифужні градуйовані пробірки

з пробками, що містили 1 об'єм стабілізатора (3,8 % розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Перші 0,5 мл крові через наявність великої кількості тканинного тромбопластину не досліджували [4]. Шляхом відстоювання протягом 2 год при кімнатній температурі отримували багату на тромбоцити плазму (БгТП), в якій визначали агрегацію тромбоцитів за допомогою фотометричного методу з графічною реєстрацією за G.V. Vorn [4]. Бідну на тромбоцити плазму (БдТП) отримували при центрифугуванні цитратної крові протягом 20 хв зі швидкістю 3000 об/хв, що є загальноприйнятим для всіх коагулологічних досліджень. Дослідження, згідно із загальноприйнятими методиками, проводили з використанням БгТП. У разі підвищення рівня тромбоцитів більше  $380 \times 10^9/\text{л}$  до БгТП додавали БдТП для досягнення певного рівня тромбоцитів у досліджуваній плазмі. Метод заснований на реєстрації змін оптичної щільності у БгТП до та після введення в неї індуктора агрегації при постійному перемішуванні магнітною мішалкою зі швидкістю 900 об/хв та температурі 37 °С. Згідно з P.A. Gum та співавторами [15, 16, 17, 20], критерієм біохімічної АР вважали збільшення на 20 % і більше від вихідного рівня (тобто при спонтанній агрегації) ступеня агрегації (СА) та швидкості агрегації (ША) після додавання АК (виробник «Ренам», Росія) у концентрації 0,5 мг/мл. Всім пацієнтам незалежно від прийому клопідогрелю додатково визначали агрегацію з додаванням аденозиндифосфату (АДФ) в концентрації 5 мкг/мл за тим само принципом що і агрегацію з АК, з урахуванням ША та СА. Повторне вимірювання АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та агрегації з АК проводили на 21-шу добу або напередодні

Таблиця 3

Показники агрегації тромбоцитів у венозній крові хворих з ГКС у 1-шу та на 21-шу добу після госпіталізації на тлі лікування антиагрегантними препаратами у різних групах

Показник	Величина показника (M±m) у групах								
	здорових осіб (n=20)	1-й (n=14)		2-й (n=11)		3-й (n=24)		4-й (n=25)	
		у 1-шу добу	на 21-шу добу/ момент виписки	у 1-шу добу	на 21-шу добу/ момент виписки	у 1-шу добу	на 21-шу добу/ момент виписки	у 1-шу добу	на 21-шу добу/ момент виписки
Спонтанна агрегація									
СА, %	6,0±3,3	33,0±2,6 <sup>oo</sup>	31,2±3,4	34,2±4,3 <sup>oo</sup>	29,0±2,4	26,1±2,4 <sup>ooΔ□</sup>	23,4±1,9 <sup>Δ□</sup>	25,9±2,8 <sup>ooΔ□</sup>	22,9±1,0 <sup>*Δ□</sup>
ША, %·хв <sup>-1</sup>	3,5±1,1	29,9±3,2 <sup>oo</sup>	28,9±4,4	27,7±3,2 <sup>oo</sup>	25,6±3,7	21,4±3,7 <sup>ooΔ□</sup>	19,9±1,3 <sup>Δ□</sup>	21,0±3,5 <sup>ooΔ□</sup>	18,9±0,8 <sup>*Δ□</sup>
Агрегація з АК									
СА, %	12,1±3,7	58,7±3,7 <sup>oo</sup>	53,2±3,1	56,6±2,6 <sup>oo</sup>	49,9±1,1*	29,5±1,5 <sup>ooΔΔ□□</sup>	25,8±2,3 <sup>*ΔΔ□□</sup>	28,1±2,1 <sup>ooΔΔ□□</sup>	23,8±1,4 <sup>**ΔΔ□□</sup>
ША, %·хв <sup>-1</sup>	9,9±2,1	35,8±2,1 <sup>oo</sup>	32,4±1,9	37,0±0,7 <sup>oo</sup>	32,1±1,3*	23,7±1,8 <sup>ooΔΔ□□</sup>	19,3±1,7 <sup>*ΔΔ□□</sup>	23,5±1,1 <sup>ooΔΔ□□</sup>	18,3±2,2 <sup>**ΔΔ□□</sup>
Агрегація з АДФ									
СА, %	8,0±3,3	43,0±1,4 <sup>oo</sup>	41,8±2,4	40,9±2,4 <sup>oo</sup>	30,9±3,7 <sup>**ΔΔ</sup>	43,7±2,4 <sup>oo</sup>	43,0±1,9 <sup>□□</sup>	42,7±1,2 <sup>oo</sup>	20,9±1,4 <sup>**ΔΔ◇</sup>
ША, %·хв <sup>-1</sup>	6,9±1,4	35,9±2,1 <sup>oo</sup>	35,7±1,6	34,9±3,2 <sup>oo</sup>	26,1±1,2 <sup>**ΔΔ</sup>	31,1±1,6 <sup>oo</sup>	26,2±1,8 <sup>□□</sup>	25,6±2,3 <sup>oo</sup>	19,3±1,1 <sup>**ΔΔ◇</sup>

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими на 1-шу добу: \* –  $P < 0,005$ , \*\* –  $P \leq 0,01$ ; у здорових осіб: <sup>o</sup> –  $P < 0,005$ , <sup>oo</sup> –  $P \leq 0,01$ ; у 1-й групі: <sup>Δ</sup> –  $P < 0,005$ , <sup>ΔΔ</sup> –  $P \leq 0,01$ ; у 2-й групі: <sup>□</sup> –  $P < 0,005$ ; <sup>□□</sup> –  $P \leq 0,01$ ; у 3-й групі: <sup>◇</sup> –  $P < 0,005$ .

виписки зі стаціонару. Для оцінки достовірності різниці між середніми величинами використовували непараметричні критерії: для пов'язаних сукупностей – критерій Вілкоксона, для незалежних – Манна-Уїтні. Достовірність розбіжностей частоти ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання.

## Результати та їх обговорення

Зміни агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на ГКС залежно від вибраного лікування антиагрегантними препаратами у різних групах наведено в табл. 3.

У пацієнтів всіх груп у 1-шу добу виявляли підвищену агрегаційну здатність тромбоцитів в умовах спонтанної агрегації, порівняно з групою здорових осіб. Крім того, в 1-шу добу у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп були достовірно вищими показники спонтанної агрегації тромбоцитів порівняно з такими у хворих 3-ї та 4-ї груп. Під час спостереження відзначали зменшення показників СА та ША у пацієнтів всіх груп. При цьому достовірне зниження цих показників реєстрували лише у хворих 4-ї групи.

У пацієнтів 2-ї групи показники СА та ША при спонтанній агрегації знижувалися в динаміці ( $P > 0,05$ ), при цьому за критеріями встановленої АР пацієнти так само належали до групи аспіринорезистентних хворих, оскільки зростан-

ня СА та ША порівняно з вихідним рівнем перевищувало 20 %.

При додаванні АК під час виконання індукованої агрегації тромбоцитів відзначали, що у 1-шу добу у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп були значно нижчими рівні СА та ША порівняно з такими у хворих 1-ї та 2-ї груп. На 21-шу добу показники агрегації тромбоцитів при використанні АК майже не змінювалися порівняно з такими при спонтанній агрегації. У динаміці в обох групах відзначали достовірне пригнічення агрегаційної здатності при використанні АСК. Проте у пацієнтів 4-ї групи цей ефект на 21-шу добу був більш значним порівняно з таким не тільки у хворих з АР, а й пацієнтів 3-ї групи (див. табл. 3).

При агрегації тромбоцитів з АДФ спостерігали достовірне зниження СА та уповільнення ША лише в 2-й та 4-й групах (пацієнти цих груп приймали клопідогрель), тоді як у хворих 1-ї та 3-ї груп вони не змінювалися. На 21-шу добу показники у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп знижувалися, причому у хворих 3-ї групи динаміка цих показників була більш значною.

Частота виникнення ускладнень ГКС при лікуванні у пацієнтів різних груп представлена в табл. 4. За даними нашого дослідження, у пацієнтів 1-ї групи порівняно з хворими 4-ї групи відзначали достовірно більшу частоту виникнення ускладнень ГКС: нефатального (ре-) ІМ – на 24,6 %, стійкої фібриляції шлуночків і шлуночкової

Таблиця 4

Частота ускладнень ГКС протягом лікування у стаціонарі у хворих всіх груп

Показник	Частота виявлення в групах							
	1-й (n=14)		2-й (n=11)		3-й (n=24)		4-й (n=25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нефатальний (ре-) ІМ	4	28,6	4	36,4	6	25,0	1	4,0* <sup>o</sup> <sup>Δ</sup>
Стойка фібриляція шлуночків/ Шлуночкова тахікардія	6	42,9	5	45,5	7	29,2	3	12,0 <sup>o</sup>
Летальність	2	14,3	1	9,1	3	12,5	1	4,0
Пароксизм фібриляції передсердь	4	28,6	5	45,5	9	37,5	3	12,0 <sup>o</sup> <sup>Δ</sup>
Комбінована кінцева точка (нефатальний (ре-) ІМ+смерть)	5	35,7	3	27,3	4	16,7	2	8,0*

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими: \* – у 1-й групі; <sup>o</sup> – у 2-й групі; <sup>Δ</sup> – у 3-й групі ( $P < 0,05$ ).

тахікардії – на 30,9 %, пароксизму фібриляції передсердь – на 16,6 %. У пацієнтів 3-ї групи частіше, ніж у хворих 4-ї групи, спостерігали такі ускладнення, як нефатальний (ре-) ІМ (на 21,0 %) та пароксизм фібриляції передсердь (на 25,5 %). Ці показники не відрізнялися у пацієнтів 2-ї та 4-ї груп ( $P > 0,05$ ). Показник ККТ був значно нижчий у хворих 4-ї групи порівняно з таким у пацієнтів інших груп, проте лише порівняно з хворими 1-ї групи ця різниця була достовірною.

Кількість хворих з АР у популяції становить 5 % [1, 21, 27], а серед осіб з ГКС може досягати 11–15 % [11, 18, 31], у нашому дослідженні цей показник був значно вищим – понад 30 %.

Відомо, що у хворих з ГКС, головним чином за рахунок вираженого процесу запалення, надзвичайно активуються всі фактори згортання крові, особливо в ланці тромбоцитарного гемостазу [25, 27].

Ці дані були підтверджені і в нашому дослідженні: у хворих всіх груп у 1-шу добу реєстрували значне підвищення СА і ША при спонтанній агрегації, яка є зворотною активацією тромбоцитів, що виникає під час короткотривалого впливу слабого стимулу. Отримані дані відповідають результатам інших досліджень [4, 13, 14]. Ми передбачали зниження спонтанної агрегації в обох групах хворих без АР на 21-шу добу при лікуванні АСК, що є засобом не тільки із антитромбоцитарною, а й, передусім, з високою протизапальною дією. Проте, результати були достовірними лише у хворих 4-ї групи. Результати дослідження CADET [33], в якому порівнювали ефективність застосування АСК та клопідогрелю, призначених окремо, щодо тромботичних факторів ризику та С-реактивного білка у хворих після перенесеного ІМ, дозволяють передбачи-

ти і протизапальну дію клопідогрелю. Проте, в нашому дослідженні у хворих з АР, яким була призначена комбінована терапія (2-га група), зниження спонтанної агрегації не спостерігали, що свідчить про важливість чутливості до АСК для забезпечення зниження спонтанної агрегації під впливом подвійної антиагрегантної терапії.

Відомо, що АСК та клопідогрелю мають різні механізми впливу на тромбоцити, при одночасному їх застосуванні клопідогрелю блокує АДФ-залежну агрегацію, а АСК – ЦОГ-залежну [11, 30]. Найбільш специфічним індуктором агрегації тромбоцитів з метою виявлення біохімічної ефективності АСК прийнято вважати АК [30]. У нашому дослідженні було виявлено достовірне зниження в динаміці СА та ША тромбоцитів в умовах агрегації з АК у пацієнтів 2-ї групи. Оскільки лікування АСК у дозі 100–160 мг (1-ша група) не було ефективним, можна припустити, що саме клопідогрелю ефективно знижував агрегаційну здатність у хворих 2-ї групи, причому він впливав не лише на АДФ-рецептори, а, ймовірно, на інші точки прикладання. Це припущення підтверджується і достовірним зниженням показників СА та ША при агрегації з АК на 21-шу добу не лише в 2-й, а і в 4-й групі, де також була використана комбінація АСК з клопідогрелем. При цьому, в ході виконання агрегації з АДФ вплив на агрегаційну здатність тромбоцитів відзначали лише у хворих, яким був призначений клопідогрелю. Таким чином, можна припустити, що клінічна ефективність подвійної антитромбоцитарної терапії, порівняно з монотерапією АСК, яка була доведена в дослідженнях CURE щодо лікування хворих на ГКС без елевації сегмента ST [19] та на ГКС з елевацією сегмента ST у дослідженнях CLARITY-TIMI-28 [30] і COMMIT [12], певною мірою може бути зумов-

лена перехресною дією обох препаратів на обидва види рецепторів агрегації тромбоцитів.

Достовірне зниження частоти виникнення ККТ у хворих з АР на тлі комбінованої терапії антиагрегантними засобами порівняно із пацієнтами, яким проводили монотерапію, свідчить про переваги посиленого пригнічення агрегаційної здатності тромбоцитів у таких хворих. Проте, навіть за умов подвійної антитромбоцитарної терапії (комбінація АСК та клопідогрелю), у пацієнтів з АР частіше відзначали ККТ порівняно з хворими без АР.

Пацієнти з біохімічною АР належать до групи високого ризику виникнення повторних ішемічних подій, тому доцільно виявляти таких хворих на найбільш ранніх етапах розвитку ГКС для подальшого обов'язкового проведення подвійної антиагрегантної терапії та вивчення в межах великих багатоцентрових рандомізованих досліджень.

## Висновок

1. Комбінація антитромбоцитарних препаратів у хворих з біохімічною аспіринорезистентністю, порівняно з монотерапією ацетилсаліциловою кислотою, сприяє більш значному зменшенню спонтанної агрегації, ступеня і швидкості агрегації з арахідоновою кислотою і аденозиндифосфатом, при їх вихідному підвищенні, що асоціюється зі зменшенням сумарної частоти нефатальних (ре-) інфарктів та смерті на 21-шу добу на 27,7 %.

2. Ефективність комбінації антитромбоцитарних препаратів – ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю – у хворих на гострий коронарний синдром може бути обумовлена впливом останнього не лише на рецептори аденозиндифосфату, а й на деякі рецептори тромбоцитів.

## Література

- Амосова Е.Н. Инфаркт миокарда без зубца Q: современные представления о патогенезе, критериях диагностики и методах антитромботической терапии // Укр. кардіол. журн. 2001. – № 3. – С. 113–118.
- Амосова Е.Н. Новые стандарты тромболитической, антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по обе стороны Атлантики // Серце і судини. – 2009. – № 2. – С. 4–11.
- Амосова Е.Н. Современные подходы к лечению больных с острыми коронарными синдромами без подъема сегмента ST в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов 2002 г. и перспективы на будущее // Серце і судини. – 2003. – № 1. – С. 27–31.
- Мошковська Ю.О. Зміни активності тромбоцитарного гемостазу у хворих із гострим коронарним синдромом без

елевації сегмента ST під впливом антитромботичного лікування: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11 / Нац. мед. ун-т. – К., 2005. – 15 с.

- Нетяженко В.З. Гострий коронарний синдром. Діагностичні заходи та алгоритми лікування // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. Вид. 2, доп., ч. 1. – К., 2009. – С. 191.
- Нетяженко В.З. Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. Вид. 2, доп., ч. 1. – К., 2005. – С. 145–165.
- Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й. Тієнопіридини у лікуванні і профілактиці ускладнень атеротромбозу // Мистецтво лікування. – 2005. – № 11. – С. 64–70.
- Antithrombotic Trialist's Collaborations. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. // Brit. Med. J. – 2002. – № 324. – P. 71–86.
- Bonvini R.F., Reny J.L., Mach F. et al. Acute coronary syndrome and its antithrombotic treatment: focus on aspirin and clopidogrel resistance // Curr. Vasc. Pharmacology. – 2009. – Vol. 7(2). – P. 198–208.
- Braunwald E, Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA Guideline Update for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction – 2002. Summary article // Circulation. – 2002. – Vol. 106(14). – P. 1983–1900.
- Collet J.P., Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice // J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapy. – 2009. – Vol. 14 (3). – P. 157–169.
- COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of Clopidogrel to aspirin 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1607–1621.
- Cowley M.J., Kuritzky L. Developments in antiplatelet therapy for acute coronary syndromes and considerations for long-term management // Curr. Med. Res. Opin. – 2009.
- Gorog D.A., Sweeny J.M., Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 2: laboratory resistance to antiplatelet drugs—fact or artifact? // Nat. Rev. Cardiology. – 2009. – Vol. 6 (5). – P. 365–373.
- Grotemeyer K.H. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients // Thromb. Res. – 2006. – № 57. – P. 465–469.
- Grotemeyer K.H., Scharafinski H.W., Husstedt I.W. Two-year follow up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients // Thromb. Res. – 2003. – № 71. – P. 397–403.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // Amer. J. Cardiology. – 2001. – № 88. – P. 230–235.
- Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. – 8th Ed. – Hamilton, 2008. – 180 P.
- Jneid H., Bhatt D.L., Corti R. et al. Aspirin and Clopidogrel in acute coronary syndromes: Therapeutic insights from the CURE study // Arch. Intern. Med. – 2003. – № 163. – P. 1145–1153.
- Kasotakis G., Pipinos I.I., Lynch T.G. Aspirin resistance: Current evidence and clinical implications // J. Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 11.
- Kramer M.C., Nieuwland R., Sturk A., de Winter R.J. Routine platelet aggregation inhibition not useful when using acetylsalicylic acid or clopidogrel // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2009. – Vol. 153 (5). – P. 190–195.
- Kumar A., Kao J. Platelet resistance to antiplatelet drugs // Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. – 2009. – Vol. 4 (2). – P. 98–108.
- Kurth T., Glynn R.J., Walker A.M. et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Circulation. – 2003. – № 108. – P. 1191–1195.
- Lancaster G.I., Srinivasan J., Jain H. Aspirin resistance: an update // Curr. Atheroscler. Rep. – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 105–110.

25. Mani H., Lindhoff-Last E. Diagnosis, causes, relevance of a complex phenomenon. Resistance to aspirin and clopidogrel // Pharm. Unserer. Zeit. – 2009. – Vol. 38 (4). – P. 342–350.
26. Me Kee S.A., Jane D.C., Deliargiris E.N. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence mechanism, and clinical significance // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 88. – P. 711–715.
27. Nagamatsu Y. et al. The differential effects of aspirin on platelets, leucocytes and vascular endothelium in vitro model of thrombus formation // Clin. Lab. Haem. – 1999. – Vol. 21. – P. 33–40.
28. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs // J. Throm. Haemost. – 2003. – Vol. 1. – P. 1710–1713.
29. Quinn M.J., Aronov H.D., Califf R.M. et al. Aspirin dose and six-month outcome after an acute coronary syndrome // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2004. – № 43. – P. 972–978.
30. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson M.C. et al. addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1118–1126.
31. Shalito I., Kopyleva O., Serebruany V. Novel antiplatelet Agents in Development: Prasugrel, Ticagrelor and Cangrelor and Beyond // Amer. J. Theraphy. – 2009.
32. Tantry U.S., Mahla E., Gurbel P.A. Aspirin resistance // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2009. – Vol. 52 (2). – P. 141–152.
33. Woodward M., Lowe G.D.O., Francis L.M.A. et al. A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction: the CADET trial // J. Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 4. – P. 1934–1940.

Надійшла 23.11.2009 р.

### **Influence of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation with biochemical aspirin resistance on parameters of platelet aggregation with different inductors and clinical course of the disease**

K.M. Amosova, N.V. Netyazhenko, G.I. Mishanych

*The aim of the research was to evaluate impact of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevation with aspirin resistance (AR), diagnosed by means of aggregation with arachidonic acid on indices of platelet aggregation with different inductors and clinical course of disease. We included 74 patients with ACS without ST segment elevation which received aspirin 75–160 mg daily at the time of hospitalization for at least 6 months. As a result of platelet aggregation induction with arachidonic acid patients were allocated to groups of existing AR (n=26) and without it (n=49), which subsequently were divided into subgroups according to the treatment. To analyze the clinical course within 21 days or at the time of discharge we estimated frequency of severe complications of ACS: paroxysmal or persistent atrial fibrillation, sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation and non-fatal (re-)infarction. It was established that in patients with biochemical AR dual antiplatelet therapy, compared with aspirin monotherapy, contributes to more pronounced reduction of spontaneous aggregation, which is associated with decrease in total frequency of non-fatal (re-)infarction or death within 21 days by 27.7 %. Efficiency of dual aspirin and clopidogrel therapy in patients with ACS may be due to the influence of the latter on several platelet receptors, other than adenosindiphosphate.*