

Резистентность к клопидогрелю и активность тромбоцитов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Э. И. Исаев

Azerbaijan Medical University, Educational Therapeutic Clinic, Angiography Unit
23, Bakixanov Street, Baku, 1022, Azerbaijan

Corresponding author: (+99450) 3577701. e-mail: nauchnaya@rambler.ru
Manuscript received January 16, 2012; revised February 02, 2012

E. I. Isayev

Resistance to clopidogrel and platelet activity in patients with acute ST elevated myocardial infarction

Among 60 patients with ST elevated acute myocardial infarction (MI), receiving dual antiplatelet therapy with aspirin (300 mg) and clopidogrel (300 mg), have been identified in patients with clopidogrel resistance and patients with normal response to clopidogrel. The expanded biochemical analysis was carried out upon admission to the hospital. The platelet count, MPV value, PCT and PDW were measured simultaneously. The comparative analysis of biochemical values and results of the medical treatment in different groups of patients didn't shown significant difference. Average platelet aggregation in patients at 24th hour was 447 ± 214 AU*min. In the resistant group this value was 612 ± 159 AU*min, and in non-resistant group 282 ± 108 AU*min. The analysis of platelet count, middle platelet volume (MPV), PCT and PDW showed significant differences in platelet count in clopidogrel-resistant patients ($300 \pm 67 \times 10^3/\text{mm}^3$) and in patients with normal response to treatment ($259 \pm 53 \times 10^3/\text{mm}^3$) ($p = 0.019$). The significant difference in MPV value in research groups was also revealed. In patients with normal response to clopidogrel this value was 9.3 ± 1 fl, while in clopidogrel-resistant group it was 8.5 ± 0.9 fl ($p = 0.003$). As a result of our research in patients with acute STEMI receiving dual antiplatelet therapy, we identified the important role of platelet count and MPV values for early diagnostics and in defining the algorithm of antiplatelet treatment.

Key words: acute myocardial infarction, average platelet volume, resistance to clopidogrel.

Реферат

Из 60 больных острым инфарктом миокарда с повышенным сегментом ST, получавших при антитромбоцитарной терапии совместно аспирин (300 мг) и клопидогрель (300 мг) были выделены больные с резистентностью к клопидогрелю и с нормальным восприятием его. В момент поступления больного наряду с расширенным биохимическим анализом, определяли COT, PC, PDW тромбоцитов. Сравнительный анализ биохимических показателей в сравниваемых группах и результаты медикаментозного лечения больных не выявил достоверных различий. Средняя продолжительность агрегации тромбоцитов у больных на 24 часу была равна 447 ± 214 AU*мин. В резистентной группе этот показатель составил 612 ± 159 AU*мин, а в нормальной – 282 ± 108 AU*мин. Анализ числа тромбоцитов: COT, PCT и PDW выявил значимую разницу в числе тромбоцитов у больных резистентных к клопидогрелю ($300 \pm 67 \times 10^3/\text{мм}^3$ тромбоцитов) и больных с нормальным ответом на лечение ($259 \pm 53 \times 10^3/\text{мм}^3$ тромбоцитов) ($p = 0,019$). Также была выявлена значимая разница в показателях COT в исследуемых группах, соответственно у пациентов с нормальным ответом на лечение клопидогрелем этот показатель был $9,3 \pm 1$ fl, в то время как у резистентных пациентов он составил $8,5 \pm 0,9$ fl ($p = 0,003$). Таким образом, исследования результатов двойной антитромбоцитарной терапии при остром инфаркте миокарда с повышением сегмента ST, подтвердили важную роль количества тромбоцитов и показателей COT в ранней диагностике и определении алгоритма лечения больных острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, средний объем тромбоцитов, резистентность к клопидогрелю.

Введение

В кардиологической практике последних лет для предотвращения тромботических осложнений у больных с атеросклерозом коронарных артерий широко используется антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелем, основанная на торможении активации и агрегации тромбоцитов [1]. Многочисленные исследования функций тромбоцитов выявили широкую межиндивидуальную вариабельность реакций на аспирин и клопидогрель [2]. Низкая степень торможения активации и агрегации тромбоцитов у пациентов, получивших эти препараты, была классифицирована как «резистентность» к аспирину или клопидогрелю и сопровождалась неблагоприятными результатами, особенно после чрескожного коронарного вмешательства [3]. Механизмы этого феномена, методы его идентификации и лечения

все еще изучаются. Ряд авторов связывают этот феномен с повышением циркулирующего объема тромбоцитов за счет большого содержания популяции молодых тромбоцитов (RPs-тромбоциты, покрытые сетчатым узором), которые по сравнению со старым поколением более реактивны и у больных с острым коронарным синдромом и инсультом, возможно, обуславливают нестабильную клиническую картину [4]. У больных с заболеванием коронарных артерий при длительной терапии аспирином и клопидогрелем зависимость реакции тромбоцитов от пропорции циркулирующих RPs на сегодня остается недостаточно изученной.

Известно, что молодые тромбоциты больше в размере и могли бы быть отражением числа RPs, но не все большие тромбоциты являются молодыми. Размер тромбоцита определяется во время продукции мегака-

риоцитов и образования тромбоцитов. Тромбоциты с увеличенным объемом гемостатически более реактивны, быстрее агрегируют в ответ на коллаген, синтезируют больше тромбоксана В₂, выпускают больше гранул серотонина, высвобождают больше гликопротеидов Ib и IIb/IIIa [5]. Следовательно, большие тромбоциты в сравнении с малыми могут по-другому реагировать и нарушать реакцию на антитромбоцитарную терапию. Независимо от процентного содержания RPs большие тромбоциты выделяют большее количество циклооксигеназы (ЦОГ)-1, дифосфат аденозина (АДФ), что делает их более реактивными.

В патогенезе острых коронарных синдромов важная роль принадлежит именно тромбоцитам, так при неблагоприятном течении нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда увеличивается средний объем тромбоцитов (СОТ), являющийся мерой объема тромбоцитов [6]. По сравнению со стабильной стенокардией у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией наблюдаются более высокие показатели СОТ, в связи с чем, увеличенный СОТ признан независимым фактором риска для инфаркта миокарда и инсульта. Размер тромбоцитов, а именно СОТ также коррелирует с реактивностью тромбоцита [7]. Средний объем тромбоцитов положительно связан с индикаторами активности тромбоцита, в том числе с экспрессией рецепторов гликопротеида Ib и гликопротеида IIb/IIIa. У больных выживших после инфаркта миокарда выявлен повышенный уровень СОТ. Установлена позитивная связь между СОТ и серьезностью прогноза острых ишемических цереброваскулярных состояний [8].

В доступной научной литературе в эру первичного чрескожного коронарного вмешательства при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) нет никакой информации о ценности СОТ в постановке диагноза и выбора более эффективной антитромбоцитарной терапии.

Цель исследования. Определить у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST возможность использования показателя СОТ в прогнозировании резистентности больного к клопидогрелю и, соответственно, определения риска снижения реперфузии у них.

Материал и методы

Из 75 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в исследовании были включены 60 больных (мужчин 52 и 8 женщин), из которых 30 больных были с резистентностью к клопидогрелю и 30 больных - с нормальным восприятием клопидогреля. Были исключены больные с тромбоцитопенией ($< 100000/\text{mm}^3$), в возрасте < 18 и > 75 лет, беременные, больные с почечной и печеночной недостаточностью, с повышенной чувствительностью к клопидогрелю, с врожденными или приобретенными дефектами свертывания и пациенты с недозированным приемом клопидогреля.

Диагностическими критериями острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST были: подъем или снижение концентрации в крови, хотя бы одного сердечного биомаркера, превышающего 99-й перцентиль эталонной контрольной группы, в сочетании с характерными изменениями ЭКГ (подъем сегмента ST на более чем 1 мм в двух или более соседних отведениях и депрессия сегмента ST в противоположных отведениях). Такие факторы риска как возраст, пол, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, гиперлипидемия, наследственность, вредные привычки (курение, алкоголь) и индекс массы тела (ИМТ – масса тела/рост в метрах²), рост и другие состояния были отмечены в карте наблюдения больных и проанализированы. Наблюдаемые больные в качестве антитромбоцитарной терапии получали совместно аспирин (300 мг) и клопидогрель (300 мг). В момент поступления больного (до приема аспирина, клопидогреля, гепарина и тромболитической терапии) был проведен расширенный биохимический анализ с определением таких показателей крови, как креатинин фосфаткиназа (СК) и ее МВ-фракция (СК-МВ), холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), гамма-глутамин-трансфераза, АлТ, АсТ и другие. Одновременно определяли число тромбоцитов, средний объем тромбоцита (СОТ), тромбокрит (platelet crit - PCT), относительную ширину распределения тромбоцитов по объему (platelet distribution width – PDW). Для определения действия клопидогреля у больного путем агрегометрии (Multiplate analyzer) определяли активность тромбоцитов на 24-м часу после приема препарата.

Резистентность тромбоцитов была переведена в единицы агрегации (AU) с помощью аппарата и зарегистрирована на графике времени агрегации в форме кривой. Была вычислена площадь, оставшаяся под кривой агрегации (AUC), которая является наиболее характерным параметром активности тромбоцитов. Резистентностью к клопидогрелю считались результаты, превышающие 80% уровень от нормальных показателей, полученных в результате аденозин дифосфат теста (ADP-теста) у здоровых лиц, не принимающих никаких препаратов. Нормальные значения по протоколу ADP-теста являлись 569-1130 AU*мин. По той же оценке у больных, получивших клопидогрель, этот параметр варьировал в интервале от 0 до 500 AU*мин и соответственно уровень 455 AU*мин был принят пограничным значением резистентности к клопидогрелю.

Статистический анализ был проведен с помощью программы SPSS 18.0. Показатели были представлены в процентах и абсолютных числах. При сравнении постоянных был использован t-критерий Стьюдента и другие непараметрические тесты.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа двух наблюдаемых групп больных резистентных к клопидогрелю и

больных с нормальным восприятием клопидогреля достоверных отличий по ряду показателей - возрасту, полу, массе тела, уровню систолического и диастолического давлений выявлено не было (таб. 1).

При сравнении сопутствующих заболеваний в группе больных с резистентностью к клопидогрелю частота встречаемости артериальной гипертензии была выше ($p = 0,004$), но не было выявлено взаимосвязи с ее длительностью. В обеих наблюдаемых группах частота встречаемости гиперлипидемии, сахарного диабета, курения и употребления алкоголя была приблизительно одинаковой. В процессе исследования в качестве тромболитической терапии 24 человека получали альтеплазу, 12 тенектеплазу, 2 ретеплазу и 1 больной получал

стрептокиназу. Время между началом боли и получением тромболитиков было приблизительно $1,7 \pm 1,3$ часов. При поступлении больных в клинику, 7 больным было проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство, одному – срочное чрескожное коронарное вмешательство, 21 больной находился под медицинским наблюдением, и получали общепринятое консервативное лечение. Из общего числа больных 41 больному была проведена коронарная ангиография, которая в 25 случаях закончилась чрескожным коронарным вмешательством. Сравнительный анализ биохимических показателей больных, представленных в таблице 2, также не выявил статистически значимых различий.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп больных

Показатели	Общая группа (n = 60)	Резистентные к клопидогрелю в течение 24 часов (n = 30)	С нормальным ответом на клопидогрель в течение 24 часов (n = 30)	p
Средний возраст, годы	55 ± 9,7	56 ± 10,3	54 ± 9,0	0,446
Мужчины/женщины	52/8	26/4	26/4	1,000
Рост (см)	171 ± 8,2	172 ± 6,7	170 ± 9,6	0,358
Вес (kg)	80 ± 12,9	81 ± 10,7	78 ± 14,9	0,426
ИМТ (kg/m ²)	27,3 ± 3,3	27,4 ± 3,0	27,1 ± 3,6	0,478
Площадь тела (m ²)	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,2	0,217
САД (mmHg)	132 ± 30	127 ± 31	138 ± 28	0,194
ДАД (mmHg)	79 ± 16	75 ± 15	82 ± 16	0,182
Сахарный диабет	12	9	3	0,104
Продолжительность диабета, годы	6,8 ± 5,8	7,1 ± 5,5	6,0 ± 7,8	0,727
Артериальная гипертензия	28	20	8	0,004
Продолжительность артериальной гипертензии, годы	8,8 ± 8,4	9,2 ± 9,6	8,1 ± 4,8	0,709
Гиперлипидемия	20	9	11	0,785
Продолжительность гиперлипидемии, годы	5,4 ± 5,5	7,0 ± 7,2	4,1 ± 3,6	0,603
Курение	49	23	26	0,506
Количество сигарет (пачка/год)	34,3 ± 24,7	32,5 ± 23,7	35,8 ± 26,0	0,658
Алкоголь	6	4	2	0,671
Алкоголь продолжительность (год)	26,6 ± 12,1	27,5 ± 15,0	25,0 ± 7,0	0,812

Таблица 2

Особенности биохимических показателей крови исследуемых больных

Показатели	Общая группа (n = 60)	С нормальным ответом на клопидогрель в течение 24 часов (n = 30)	Резистентные к клопидогрелю в течение 24 часов (n = 30)	p
Агрегация на 24 час (AU*мин)	447 ± 214	282 ± 108	612 ± 159	< 0,001
Креатинин фосфаткиназа (U/L)	1649 ± 1703	1745 ± 1654	1556 ± 1773	0,371
МВ-фракция КФ (U/L)	158 ± 135	182 ± 151	133 ± 114	0,191
Холестерин (mg/dl)	189 ± 46	187 ± 42	192 ± 50	0,690
Триглицериды (mg/dl)	176 ± 108	146 ± 73	205 ± 129	0,058
ЛПВП (mg/dl)	41 ± 11	44 ± 12	37 ± 9	0,044
ЛПНП (mg/dl)	114 ± 37	113 ± 36	116 ± 38	0,865
АлТ (U/L)	42 ± 64	43 ± 82	41 ± 37	0,155
АсТ (U/L)	29 ± 19	25 ± 17	32 ± 20	0,202
Щелочная фосфатаза (U/L)	81 ± 23	84 ± 19	79 ± 25	0,166
Гаммаглутамил трансфераза (U/L)	33 ± 23	31 ± 26	35 ± 37	0,688
Креатинин (mg/dl)	0,99 ± 0,21	0,97 ± 0,19	1,01 ± 0,22	0,767
Гемоглобин (g/dl)	14,6 ± 1,6	15,0 ± 1,45	14,3 ± 1,77	0,225
Гематокрит (%)	43,6 ± 4,8	44,5 ± 4,7	42,8 ± 4,9	0,284

Таблица 3

Особенности лечения исследуемых больных

Показатели	Общая группа (n = 60)	С нормальным ответом на клопидогрель в течение 24 часов (n = 30)	Резистентные к клопидогрелю в течение 24 часов (n = 30)	p
Антикоагулянты:	60	30	30	0,706
Енапарин	8	5	3	
Heparin	52	25	27	
β-блокаторы	36	20	16	0,430
Статины:	60	30	30	0,084
Atorvastatin 80 mg	43	18	25	
Atorvastatin 40 mg	17	12	5	
ИАПФ/АРА-2	41	23	18	0,267
ИПП	60	30	30	1,000
Нитраты	38	19	19	1,000

Таблица 4

Особенности числа тромбоцитов, СОТ, РСТ и PDW исследуемых больных

Показатели	Общая группа (n = 60)	С нормальным ответом на клопидогрель в течение 24 часов (n = 30)	Резистентные к клопидогрелю в течение 24 часов (n = 30)	p
Тромбоциты (x 10 ³ /mm ³)	280 ± 63	259 ± 53	300 ± 67	0,019
СОТ	8,9 ± 1	9,3 ± 1	8,5 ± 0,9	0,003
РСТ	0,24 ± 0,05	0,24 ± 0,05	0,25 ± 0,06	0,406
PDW	50 ± 7,4	50 ± 7,8	50 ± 7,0	0,842

Как видно из таблицы 3, сравнительный анализ результатов медикаментозного лечения больных, включающее антикоагулянты, β-блокаторы, статины, ингибиторы протонной помпы (ИПП), ингибиторы ангиотензин превращающих ферментов (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2), не выявил достоверных различий в исследуемых группах. Для исследования характера агрегации тромбоцитов 60 больным была сделана тромбоцитарная агрегометрия на аппарате Multiplate analyzer на 24 часу после получения нагрузочной дозы клопидогреля (300 мг). Средняя продолжительность агрегации тромбоцитов у больных на 24 часу была равна 447 ± 214 AU*мин. В резистентной группе этот показатель составил 612 ± 159 AU*мин, а в нормальной 282 ± 108 AU*мин (таб. 2).

Анализ числа тромбоцитов, СОТ, РСТ и PDW, представленный в таблице 4, выявил значимую разницу в числе тромбоцитов у больных резистентных к клопидогрелю (300 ± 67 x 10³/mm³ тромбоцитов) по сравнению с группой больных с нормальным ответом на лечение (259 ± 53 x 10³/mm³ тромбоцитов) (p = 0.019).

Также была выявлена значимая разница в показателях СОТ в исследуемых группах, соответственно у пациентов с нормальным ответом на лечение клопидогрелем этот показатель был 9,3 ± 1 fl, в то время как у резистентных пациентов он составил 8,5 ± 0,9 fl (p = 0,003). Анализ показателей РСТ и PDW в двух исследуемых группах не выявил значимой разницы (соответственно p = 0,406 и p = 0,842).

Таким образом, в результате проведенного нами исследования результатов двойной антитромбоцитарной

терапии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, была доказана важная роль количества тромбоцитов и показателей СОТ в ранней диагностике и алгоритме лечения больных острым коронарным синдромом.

Проведенными ранее исследованиями у больных с острым коронарным синдромом была установлена связь между повышением числа тромбоцитов и тромбозом стентов в раннем периоде после чрескожного коронарного вмешательства [9]. Таким образом, организм реализует способность к самосохранению с помощью тромбоцитов, активированных после острого тромбоза и совместной деятельности факторов свертывания. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что число тромбоцитов не является основополагающим показателем, наряду с ним необходимо анализировать более чувствительный показатель - СОТ. У больных с нормальным ответом на лечение клопидогрелем тромбоциты содержались в меньшем количестве и имели больший объем, что дает возможность получить желаемый антитромбоцитарный эффект используя малую дозу клопидогреля. С другой стороны, в присутствии большого количества более «взрослых» тромбоцитов, применяемая антитромбоцитарная терапия может оказаться неэффективной.

Одна из предложенных версий причины резистентности к антитромбоцитарной терапии является увеличение количества ретикулярных тромбоцитов у больных с ИБС [10]. Данное утверждение было получено при исследовании тромбопоэза у стабильных пациентов с ИБС, что не раскрывает полную картину процесса при остром коронарном синдроме с его мульт-

тифакториальным влиянием на тромбопоэз. В нашем исследовании информация о функциях тромбоцитов больного посредством анализа количества тромбоцитов и показателя СОТ были получены в результате быстрого и доступного анализа гемограммы, что позволило сделать правильный выбор стратегии лечения путем анализа альтернативных методов. Принимая во внимание эти данные, а также сложность и мультифакториальность процесса тромбоза требуются более крупные научные работы для дальнейших исследований и подтверждения имеющихся результатов.

Литература

1. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-1717.
2. Gurbel PA, Bliden K, DiChiara J, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation.* 2007;115:3156-3164.
3. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:27-33.
4. Lakkis N, Dokainish H, Abuzahra M, et al. Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2091-2093.
5. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost.* 2007;5:490-496.
6. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:284-290.
7. Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:672-679.
8. Pabon P, Nieto F, Morinigo JL, et al. The effect of mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:816-822.
9. Rinaldi MJ. Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis: Results of a multicenter case-control study with 145thrombosis events. *Am Heart J.* 2008;155:654-660.
10. Guthikonda S. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:743-749.

Значение фторидсодержащей зубной пасты в профилактике стоматологических заболеваний у детей

Г. К. Зейналова

Azerbaijan Medical University, Department of Pediatric Dentistry
23, Bakixanov Street, Baku 1022, Azerbaijan

Corresponding author: (+99450) 3261968. e-mail: nauchnaya@rambler.ru
Manuscript received January 16, 20012; revised February 02, 2012

G. K. Zeynalova

Value of ftorid toothpaste prevention of dental diseases in children

The aim of the study. Effect of ftorid toothpaste on periodontal condition and oral hygiene. Children participating in a clinical study (a total of 909 people), were filled with a thorough examination recommended by WHO epidemiological survey maps (Geneva, 1997). The clinical study and processing of the results allowed us to conclude that school education prevention program to train oral health using ftorid toothpaste is a modern effective in preventing dental caries and periodontal diseases.

Key words: ftorid toothpaste, prevention of periodontal disease, oral hygiene.

Реферат

Цель исследования. Влияние фторидсодержащей зубной пасты на состояние пародонта и гигиену полости рта. Дети, участвующие в клиническом исследовании (всего 909 человек), проходили тщательный осмотр с заполнением рекомендованных ВОЗ карт эпидемиологического обследования (Женева, 1997). Проведенное клиническое исследование и обработка его результатов позволили прийти к заключению, что Школьная Образовательная Программа профилактики по обучению гигиены полости рта с использованием фторидсодержащих зубных паст является современным эффективным методом профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта.

Ключевые слова: фторидсодержащие зубные пасты, профилактика заболеваний пародонта, гигиена полости рта.