



Пронько Т.П. ✉, Снежицкий В.А., Копыцкий А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Функциональная активность тромбоцитов у пациентов с Q-инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование – Пронько Т.П.; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, критические замечания – Снежицкий В.А.; статистическая обработка данных, редактирование – Копыцкий А.В.

Подана: 04.04.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: tanya_pronko@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить функциональную активность тромбоцитов и частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов с Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в зависимости от возраста и времени от начала развития ИМ.

Материалы и методы. В исследование включено 198 пациентов с острым Q-ИМ (162 мужчины, 36 женщин), поделенных на подгруппы (ПГ) в зависимости от возраста: ПГ1 (31–44 года) – 17 человек (8,6%), ПГ2 (45–59 лет) – 98 человек (49,5%), ПГ3 (60–74 года) – 83 человека (41,9%). Все пациенты подвергались процедуре первичного ЧКВ. Оценку агрегации тромбоцитов проводили на импедансном агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации при поступлении в стационар, через 12–14 дней и через 28–30 дней от начала развития ИМ.

Результаты. У пациентов общей группы выявлены следующие показатели агрегатограммы: 1ASPI-test 19,0 [12,0; 30,5] U, 2ASPI-test 27,0 [20,0; 42,0] U, 3ASPI-test 23,0 [17,5; 32,5] U (критерий Фридмана 22,9; $p=0,00001$); 1ADP-test 32,0 [21,0; 51,0] U, 2ADP-test 37,0 [27,0; 53,0] U, 3ADP-test 31,0 [22,0; 44,5] U (критерий Фридмана 14,6; $p=0,00067$); 1TRAP-test 77,0 [58,0; 95,0] U, 2TRAP-test 97,0 [79,5; 116,0] U, 3TRAP-test 91,0 [69,0; 107,0] U (критерий Фридмана 60,3; $p<0,00001$). ВОРТ, свидетельствующая о наличии недостаточного ответа на антитромбоцитарную терапию, выявлена исходно у 49 пациентов (24,7%) по ASPI-test, у 51 пациента (25,8%) по ADP-test, у 21 пациента (10,6%) по ASPI-test + ADP-test, при повторном исследовании – у 84 пациентов (42,4%) по ASPI-test ($p<0,01$), у 59 пациентов (29,8%) по ADP-test, у 42 пациентов (21,2%) по ASPI-test + ADP-test ($p<0,05$), при третьем – у 58 пациентов (29,3%) по ASPI-test ($p<0,05$), у 32 пациентов (16,1%) по ADP-test ($p<0,05$), у 20 пациентов (10,1%) по ASPI-test + ADP-test. Динамика изменений агрегатограммы и ВОРТ в возрастных подгруппах носила подобный характер.

Заключение. Выявлена высокая частота встречаемости ВОРТ среди пациентов с Q-ИМ в разные сроки ИМ (39,9% исходно, 51,0% через 12–14 дней и 35,4% ($p<0,01$) через 28–30 дней от начала ИМ). Не выявлено различий показателей агрегатограммы и частоты встречаемости ВОРТ в зависимости от возраста пациентов.



Ключевые слова: инфаркт миокарда, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, резистентность

Pronko T. ✉, Snezhitskiy V., Kapytski A.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Platelet Functional Activity in Patients with Q-Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design, data collection, data analysis and interpretation, text writing, editing – Pronko T.; study concept and design, article editing, critical remarks – Snezhitskiy V.; statistical data processing, editing – Kapytski A.

Submitted: 04.04.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: tanya_pronko@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate functional activity and incidence of high residual platelet reactivity (HRPR) in patients with Q-myocardial infarction (Q-MI) after primary percutaneous coronary intervention (PCI) depending on age and time from the onset of MI.

Materials and methods. A total of 198 patients with acute Q-MI (162 men, 36 women) were included in the study, divided into subgroups (SG) depending on age: SG1 (31–44 years) – 17 persons (8.6%), SG2 (45–59 years) – 98 (49.5%), SG3 (60–74 years) – 83 (41.9%). All patients underwent primary PCI. Platelet aggregation was assessed using a Multiplate impedance aggregometer (Germany) with several aggregation inducers upon admission to the hospital, after 12–14 days and after 28–30 days from the onset of MI.

Results. In patients of the general group, the following indicators of the aggregogram were revealed: 1ASPI-test 19.0 [12.0; 30.5] U, 2ASPI-test 27.0 [20.0; 42.0] U, 3ASPI-test 23.0 [17.5; 32.5] U (Friedman's test 22.9; $p=0.00001$); 1ADP-test 32.0 [21.0; 51.0] U, 2ADP-test 37.0 [27.0; 53.0] U, 3ADP-test 31.0 [22.0; 44.5] U (Friedman's test 14.6; $p=0.00067$); 1TRAP-test 77.0 [58.0; 95.0] U, 2TRAP-test 97.0 [79.5; 116.0] U, 3TRAP-test 91.0 [69.0; 107.0] U (Friedman's test 60.3; $p<0.00001$). Elevated aggregogram values, indicating the presence of HRPR (insufficient response to antiplatelet therapy) were detected at baseline in 49 patients (24.7%) according to ASPI-test, in 51 patients (25.8%) according to ADP-test, in 21 patients (10.6%) according to ASPI-test + ADP-test, upon repeated examination – in 84 patients (42.4%) according to ASPI-test ($p<0.01$), in 59 patients (29.8%) according to ADP-test, in 42 patients (21.2%) according to ASPI-test + ADP-test ($p<0.05$), in the third – in 58 patients (29.3%) according to ASPI-test ($p<0.05$), in 32 patients (16.1%) according to ADP-test ($p<0.05$), in 20 patients (10.1%) by ASPI-test + ADP-test. Dynamics of changes in the aggregogram and HRPR in the age subgroups had a similar pattern.

Conclusion. A high HRPR incidence was found among patients with Q-MI at different times from the onset of MI (39.9% at baseline, 51.0% after 12–14 days and 35.4% ($p<0.01$) after 28–30 days from the onset of MI). There were no differences in aggregogram parameters and in HRPR incidence depending on the age of the patients.

Keywords: myocardial infarction, platelet aggregation, acetylsalicylic acid, clopidogrel, resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Европейскими рекомендациями двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) является краеугольным камнем терапии пациентов с Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) и включает ацетилсалициловую кислоту (АСК) и сильный ингибитор рецепторов P2RY₁₂ тромбоцитов (prasugrel или тикагрелол), особенно если пациент подвергнулся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [1, 2]. Однако в реальной клинической практике у нас в стране использование prasugrela и тикагрелора ограничено и чаще всего назначается клопидогрел. Ряд исследований продемонстрировали вариабельность фармакодинамических ответов как на клопидогрел [3], так и на АСК [4]. Некоторые клинические исследования показали, что у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) при приеме АСК и клопидогрела повышен риск тромбоза стента и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений [3–6]. Частота встречаемости ВОРТ, ассоциированной с недостаточной эффективностью ДАТТ у пациентов с ИМ, может варьировать в зависимости от сроков ИМ, возраста и проводимой реперфузионной терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить функциональную активность тромбоцитов и частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с Q-ИМ после первичного ЧКВ в зависимости от возраста и времени от начала развития ИМ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 198 пациентов с острым Q-ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. В зависимости от возраста пациенты были поделены на подгруппы. Подгруппу (ПГ) 1 (31–44 года) составили 17 человек (8,6%), ПГ2 (45–59 лет) – 98 человек (49,5%), ПГ3 (60–74 года) – 83 человека (41,9%).

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

Критерии невключения: ИМ более 2-дневной давности, ИМ без подъема 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.

Все пациенты подвергались процедуре первичного ЧКВ. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК 75 мг/сут, клопидогрел: нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут, низкомолекулярные гепарины (клексан), фондапаринукс, 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.



Все исследования проводились при поступлении в стационар (не менее чем через 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела), через 12–14 и 28–30 дней 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).

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография, биохимический анализ крови.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, ВОРТ при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [7].

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы Statistica 10.0 и языка программирования «R 4.1». 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, 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. Три независимые группы сравнивали при помощи H-критерия Краскела – Уоллиса, при необходимости выполнялись апостериорные попарные сравнения независимых групп с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для выявления динамики изменений количественных показателей внутри каждой группы использовали ранговый критерий Фридмана с последующими попарными апостериорными сравнениями с использованием W-критерия Вилкоксона (с поправкой Бонферрони для p-значений). При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 и 3 независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Для анализа динамики изменений дихотомического показателя при трех последовательных измерениях строились 3 таблицы сопряженности для повторных измерений: для пар «1–2», «2–3» и «1–3». Далее на основании каждой таблицы проверялась гипотеза о том, что показатель значительно изменился при переходе от одного измерения к другому. Для этого использовался критерий МакНемара с поправкой Эдвардса [8]. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство обследуемых были мужского пола (81,8%). Самыми частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний были артериальная гипертензия (96,0%), гиперхолестеринемия (77,3%), курение (68,2%), отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность (60,6%). Обращает на

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда
Table 1
Clinical characteristics of patients with myocardial infarction

Показатели	Общая группа, n=198	ПГ1, n=17	ПГ2, n=98	ПГ3, n=83	Н-критерий Краскела – Уоллиса, или ТКФ, р
Возраст, лет	57,2±8,6	40,3±3,9	53,7±4,4	64,8±3,7	158,7 p<0,0001
Мужчины / женщины, n (%)	162 (81,8%) / 36 (18,8%)	15 (88,2%) / 2 (11,8%)	85 (86,7%) / 13 (13,3%)	62 (74,7%) / 21 (25,3%)	ТКФ: p=0,11
Локализация ИМ (передний/задний), n (%)	77 (38,9%) / 121 (61,1%)	7 (41,2%) / 10 (58,8%)	34 (34,7%) / 64 (65,3%)	36 (43,4%) / 47 (56,6%)	ТКФ: p=0,4965
Стенты с покрытием / без покрытия, смешанные, n (%)	120 (60,6%) / 56 (28,3%) / 22 (11,1%)	7 (41,2%) / 7 (41,2%) / 3 (17,6%)	56 (57,1%) / 28 (28,6%) / 14 (14,3%)	57 (68,7%) / 21 (25,3%) / 5 (6,0%)	ТКФ: p=0,1078
Количество стентов, штук	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,5]	3,4; p=0,18
Продолжительность ИБС, лет	2,1±5,3	0,19±0,43*	1,6±3,8	3,2±7,0	6,1; p=0,048
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	30 (15,2%)	1 (5,9%)	15 (15,3%)	14 (16,9%)	ТКФ: p=0,6326
АГ, n (%) / продолжительность (лет)	190 (96,0%) / 5,0 [1,0; 11,0]	15 (88,2%) / 2,0 [0,2; 8,0]	95 (96,9%) / 5,0 [1,0; 10,0]	80 (96,4%) / 8,0 [2,0; 16,5]	ТКФ: p=0,2605 7,4 p=0,025
Сахарный диабет, n (%)	23 (11,6%)	1 (5,9%)	12 (12,2%)	10 (12,0%)	ТКФ: p=0,8924
Курение, n (%)	135 (68,2%)	14 (82,4%)	77 (78,6%)**	44 (53,0%)	ТКФ: p=0,0005
Продолжительность курения, лет	30,1±12,1	22,8±8,2 ***,#	28,9±11,1***	37,1±12,0	22,9; p<0,0001
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [11,0; 30,0]	22,5 [20,0; 40,0]	20,0 [12,5; 30,0]	20,0 [10,0; 20,0]	4,3 p=0,11
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±4,6	28,8±3,6	28,9±4,9	27,8±4,3	2,9 p=0,22
Окружность талии, см	98,9±10,4	98,1±9,1	99,9±10,8	98,0±10,2	0,9 p=0,63
Лица с ожирением	65 (32,8%)	7 (41,2%)	35 (35,7%)	23 (27,7%)	ТКФ: p=0,3808
Тропонин, нг/л	4,5 [0,7; 10,0]	2,1 [0,3; 9,4]	4,4 [0,6; 10,0]	6,3 [0,9; 12,7]	1,5; p=0,47
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,0; 6,0]	5,4 [4,9; 5,6]	5,4 [5,0; 6,1]	5,5 [5,1; 6,0]	1,0; p=0,59
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 [5,2; 7,6]	6,2 [5,0; 7,2]	6,6 [5,6; 7,8]	6,0 [4,9; 7,2]	3,8; p=0,14
Креатинин, мкмоль/л	86,5 [78,0; 99,0]	80,0 [69,5; 95,0]	86,5 [80,0; 98,0]	88,0 [77,0; 99,0]	2,9; p=0,23
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	81,0 [70,0; 91,0]	106,0 [83,0; 111,0]***,##	82,5 [71,0; 93,0]**	74,0 [67,5; 87,0]	27,5; p<0,0001

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТКФ – точный критерий Фишера; * достоверные различия по сравнению с ПГ3, где * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; # достоверные отличия по сравнению с ПГ2, где # p<0,05; ## p<0,01; df=2 для Н-критерия Краскела – Уоллиса.

себя внимание непродолжительный анамнез ИБС у обследуемых лиц, так, у 123 человек (62,1%) ИБС дебютировала в виде ИМ, у 16 человек (8,1%) продолжительность ИБС была до 6 месяцев, у 33 человек (16,7%) – от 1 года до 5 лет и только у 26 человек (13,1%) был более длительный (от 6 до 20 лет) анамнез ИБС.

При сравнении возрастных подгрупп между собой выявлены различия по продолжительности АГ и ИБС, количеству курящих лиц, продолжительности курения и по уровню СКФ (табл. 1). При попарном сравнении подгрупп выявлены отличия по количеству курящих лиц между ПГ2 и ПГ3 ($p=0,0013$), по продолжительности курения между ПГ1 и ПГ3 ($p=0,0009$), ПГ2 и ПГ3 ($p=0,0003$) и ПГ1 и ПГ2 ($p=0,0402$). В более молодом возрасте процент курящих выше, однако продолжительность курения была больше в старших возрастных подгруппах. СКФ была выше у более молодых лиц и с возрастом понижалась. При попарном сравнении выявлены отличия по СКФ между ПГ1 и ПГ3 ($p=0,000012$), ПГ2 и ПГ3 ($p=0,0033$) и ПГ1 и ПГ2 ($p=0,0016$) (табл. 1).

Показатели агрегометрии в обследованных подгруппах представлены в табл. 2.

Таблица 2
Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным возрастом
Table 2
Indicators of impedance aggregometry in different age subgroups

Показатели	Общая группа, n=198	ПГ1, n=17	ПГ2, n=98	ПГ3, n=83	Н-критерий Краскела – Уоллиса, p
ASPI-test 1	19,0 [12,0; 30,5]	22,0 [11,0; 43,5]	18,5 [12,0; 30,5]	20,0 [13,0; 28,0]	0,5; $p=0,77$
ASPI-test 2	27,0 [20,0; 42,0]***	26,0 [17,5; 46,0]	27,5 [20,5; 42,0]**	25,5 [20,0; 44,0]*	0,62; $p=0,73$
ASPI-test 3	23,0 [17,5; 32,5]##	33,0 [16,5; 43,0]	22,0 [18,0; 31,0]##	23,0 [17,0; 31,0]	2,1; $p=0,35$
Критерий Фридмана, p	22,98 $p=0,00001$	0,82 $p=0,66$	16,17 $p=0,00031$	7,54 $p=0,023$	
ADP-test 1	32,0 [21,0; 51,0]	34,0 [29,5; 50,5]	30,5 [20,0; 51,5]	30,0 [22,0; 49,5]	1,00; $p=0,61$
ADP-test 2	37,0 [27,0; 53,0]*	36,0 [27,5; 57,0]	41,0 [28,5; 56,5]*	33,0 [24,0; 52,5]	3,07; $p=0,21$
ADP-test 3	31,0 [22,0; 44,5]###	35,0 [23,5; 46,0]	32,0 [23,5; 44,5]##	29,0 [21,0; 44,0]	1,29; $p=0,52$
Критерий Фридмана, p	14,62 $p=0,00067$	1,81 $p=0,40$	10,92 $p=0,0042$	3,62 $p=0,16$	
TRAP-test 1	77,0 [58,0; 95,0]§§§§	80,5 [55,0; 117,0]	75,5 [57,5; 99,0]§§	77,0 [58,5; 92,0]§	0,28; $p=0,86$
TRAP-test 2	97,0 [79,5; 116,0]****	102,0 [81,0; 125,0]	100,0 [81,5; 116,5]****	94,0 [71,0; 111,5]****	1,94; $p=0,37$
TRAP-test 3	91,0 [69,0; 107,0]###	91,0 [66,5; 112,5]	91,0 [72,5; 108,5]#	83,0 [63,5; 101,5]#	1,76; $p=0,41$
Критерий Фридмана, p	60,30 $p<0,00001$	2,36 $p=0,31$	37,92 $p<0,00001$	21,47 $p=0,00002$	

Примечания: * достоверные различия между первым и вторым измерениями, где * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$; # достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где # $p<0,05$; ## $p<0,01$; ### $p<0,001$; § достоверные различия между первым и третьим измерениями, где § $p<0,05$; §§ $p<0,01$; §§§ $p<0,0001$. Для критерия Краскела – Уоллиса число степеней свободы $df=2$, для критерия Фридмана – $df=2$ также.

Гипотеза о существовании различий между показателями ASPI-test, ADP-test, TRAP-test в динамике в общей группе пациентов с Q-ИМ проверена с помощью критерия Фридмана (табл. 2). При попарном сравнении показателей происходило нарастание значений 2ASPI-test ($p=0,00047$), 2ADP-test ($p=0,026$) и 2TRAP-test ($p=0,000003$) к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными с последующим снижением показателей 3ASPI-test ($p=0,0075$), 3ADP-test ($p=0,000102$) и 3TRAP-test ($p=0,0003$) к 28–30-м суткам ИМ по сравнению с данными второго измерения. Значения 3TRAP-test были выше, по сравнению с исходными значениями 1TRAP-test ($p=0,000093$).

Динамика изменений агрегатограммы в подгруппах носила подобный характер. В ПГ1 различия были недостоверными. В ПГ2 и ПГ3 получены достоверные различия между повторными измерениями для ASPI-test, ADP-test, TRAP-test с помощью критерия Фридмана (табл. 2).

При попарном сравнении показателей в ПГ2 выявлены различия между 1ASPI-test и 2ASPI-test ($p=0,0099$), 2ADP-test и 3ADP-test ($p=0,032$) и 1TRAP-test и 2TRAP-test ($p=0,000003$). В последующем в ПГ2 происходило снижение значений 3ASPI-test ($p=0,0053$), 3ADP-test ($p=0,0049$) и 3TRAP-test ($p=0,019$) к 28–30-м суткам ИМ по сравнению с данными второго измерения на 12–14-е сутки ИМ. Значения 3TRAP-test были выше, по сравнению с исходными значениями 1TRAP-test ($p=0,0089$).

При попарном сравнении показателей в ПГ3 происходило нарастание значений 2ASPI-test ($p=0,043$) и 2TRAP-test ($p=0,000042$) к 12–14-м суткам ИМ, по сравнению с исходными данными, с последующим снижением показателей 3TRAP-test ($p=0,012$) к 28–30-м суткам по сравнению с данными второго измерения на 12–14-е сутки ИМ. Значения 3TRAP-test были выше, по сравнению с исходными значениями 1TRAP-test ($p=0,02$).

При сравнении показателей агрегатограммы в разные сроки исследования между возрастными подгруппами различий получено не было (табл. 2).

Частота встречаемости ВОРТ по данным агрегометрии в исследуемых группах представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у пациентов общей группы происходило нарастание частоты ВОРТ по 2ASPI-test к 12–14-м суткам ИМ, по сравнению с исходными данными ($p=0,004$), с последующим снижением частоты ВОРТ по 3ASPI-test к 28–30-м суткам, по сравнению с данными, полученными на 12–14-е сутки ИМ ($p=0,028$). Частота ВОРТ на фоне приема клопидогрела была ниже к 28–30-м суткам, по сравнению с данными, полученными на 12–14-е сутки ИМ ($p=0,029$). ВОРТ к обоим препаратам одновременно (АСК и клопидогрелу) была выше к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными ($p=0,04$). К 28–30-м суткам ИМ частота встречаемости недостаточного ответа на ДАТТ (общая ВОРТ) была ниже, по сравнению с данными, полученными на 12–14-е сутки ИМ ($p=0,009$) (табл. 3). В ПГ2 выявлено снижение частоты ВОРТ по 3ASPI-test к 28–30-м суткам, по сравнению с данными, полученными на 12–14-е сутки ИМ ($p=0,032$), и подобная динамика для общей ВОРТ ($p=0,016$). В остальном различий по частоте встречаемости ВОРТ ни в динамике в подгруппах, ни между возрастными подгруппами не выявлено (табл. 3).

В нашем исследовании обнаружено высокое количество пациентов с наличием ВОРТ (недостаточным ответом на ДАТТ) исходно 39,9% с последующим увеличением до 51,0% и некоторым снижением до 35,4% ($p<0,01$) через 28–30 дней от начала ИМ.

Таблица 3

Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов в подгруппах с разным возрастом

Table 3

Incidence of high residual platelet reactivity in different age subgroups

ВОРТ	Общая группа, n=198	ПГ1, n=17	ПГ2, n=98	ПГ3, n=83
ASPI-test 1	49 (24,7%)	5 (29,4%)	25 (25,5%)	19 (22,9%)
ADP-test 1	51 (25,8%)	4 (23,5%)	27 (27,6%)	20 (24,1%)
ASPI+ADP 1	21 (10,6%)	2 (11,8%)	12 (12,2%)	7 (8,4%)
Всего ВОРТ	79 (39,9%)	7 (41,2%)	40 (40,8%)	32 (38,6%)
ASPI-test 2	84 (42,4%)*	7 (41,2%)	42 (42,9%)	35 (42,2%)
ADP-test 2	59 (29,8%)	5 (29,4%)	30 (30,6%)	24 (28,9%)
ASPI+ADP 2	42 (21,2%)*	4 (23,5%)	20 (20,4%)	18 (21,7%)
Всего ВОРТ	101 (51,0%)	8 (47,1%)	52 (53,1%)	41 (49,4%)
ASPI-test 3	58 (29,3%)#	10 (58,8%)	26 (26,5%)#	22 (26,5%)
ADP-test 3	32 (16,1%)#	5 (29,4%)	16 (16,3%)	11 (13,2%)
ASPI+ADP 3	20 (10,1%)	5 (29,4%)	8 (8,1%)	7 (8,4%)
Всего ВОРТ	70 (35,4%)##	10 (58,8%)	34 (34,7%)#	26 (31,3%)

Примечания: * достоверные различия между первым и вторым измерениями, где * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; # достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

Согласно данным литературы, ВОРТ на фоне приема АСК у пациентов с ИМ на 4-е сутки наблюдалась в 26% случаев, в 7% – на ингибитор рецепторов P2RY12 тромбоцитов, и на оба препарата одновременно – в 4% случаев [9]. Частота встречаемости ВОРТ на АСК сопоставима с нашими данными, а частота встречаемости ВОРТ на клопидогрел в нашем исследовании была выше (25,8%). Низкий процент ВОРТ на ингибитор рецепторов P2RY12 тромбоцитов в данном исследовании [9] объясним частым использованием прасугрела (50%) и тикагрелора (34%). По данным других авторов, ВОРТ на фоне приема АСК у пациентов с ОКС была –11–12% [10, 11], что ниже по сравнению с нашими данными, тогда как ВОРТ на фоне приема клопидогрела у пациентов с ОКС исходно была от 29,5% [12] до 40,7% [13], что даже несколько выше, по сравнению с нашими данными.

Динамику активности тромбоцитов и повышение спонтанной агрегации тромбоцитов в течение 14 дней – 1 месяца после ИМ по сравнению с исходными значениями наблюдали и другие авторы [14–18].

В литературе имеются единичные исследования, демонстрирующие большую частоту встречаемости ВОРТ на прием АСК у пациентов младше 49 лет [11]. Есть работы, в которых недостаточный ответ на АСК чаще встречается в старших возрастных группах, старше 70–75 лет [19, 20]. В нашем исследовании мы не выявили различий показателей агрегатограммы и частоты встречаемости ВОРТ в зависимости от возраста пациентов.

Метаанализ 17 исследований с участием 20 839 пациентов показал, что у получавших клопидогрел пациентов с ВОРТ в 2,7 раза выше риск тромбоза стента и в 1,5 раза выше риск смертности после ЧКВ [21]. Ранее систематический обзор и метаанализ показали, что пациенты, идентифицированные как имеющие лабораторную резистентность к АСК, скорее всего имеют и «клиническую резистентность» к АСК,

поскольку они демонстрируют значительно более высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, которые идентифицированы как (лабораторно) чувствительные к АСК [4]. И хотя определение агрегации тромбоцитов не рекомендуется в качестве рутинного теста в руководствах [1, 2], но учитывая, что клопидогрел по-прежнему является наиболее часто используемым анти-тромбоцитарным средством у нас в стране, мы считаем, что определение агрегации тромбоцитов может быть полезным для оптимизации антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМ.

■ ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая частота встречаемости ВОРТ (недостаточного ответа на ДАТТ) среди пациентов с Q-ИМ в разные сроки ИМ (39,9% исходно, 51,0% через 12–14 дней и 35,4% ($p<0,01$) через 28–30 дней от начала ИМ).
2. У пациентов с Q-ИМ имеется динамика изменений показателей агрегатограммы. Так, происходило нарастание значений 2ASPI-test ($p<0,001$), 2ADP-test ($p<0,05$) и 2TRAP-test ($p<0,0001$) к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными. Значения 3ASPI-test, 3ADP-test и 3TRAP-test к 28–30-м суткам ИМ были ниже, по сравнению со значениями 2ASPI-test ($p<0,01$), 2ADP-test ($p<0,001$) и 2TRAP-test ($p<0,001$), а значения 3TRAP-test были выше по сравнению со значениями 1TRAP-test ($p<0,0001$).
3. Не выявлено различий показателей агрегатограммы и частоты встречаемости ВОРТ в зависимости от возраста пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. (2017) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST $\uparrow$ segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST $\uparrow$ segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. (2017) ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 39(3): 213–260. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419.
3. Warlo E.M.K., Arnesen H., Seljeflot I. (2019) A brief review on resistance to P2Y $_{12}$ receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J*, 17(1):2–9. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.
4. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C. et al. (2007) Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Archives of Internal Medicine*, 167(15):1593–1599. doi: 10.1001/archinte.167.15.1593.
5. Lomakin N.V., Burychkovskaya L.I., Sumarokov A.B. (2019) Interrelation of platelet functional activity with the prognosis of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Results of the registry study. *Cardiology*, 59(10):5–13. (in Russian)
6. Kukula K., Klopotoski M., Kunicki P. et al. (2017) Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 28(5):383–388. doi: 10.1097/MBC.0000000000000614.
7. Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. (2007) Multiplate $^{\circ}$ platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica GmbH*, 35p.
8. Edwards A.L. (1948) Note on the «correction for continuity» in testing the significance of the difference between correlated proportions. *Psychometrika*, 13(3):185–187.
9. Dillinger J.G., Saeed A., Spagnoli V. et al. (2016) High platelet reactivity on aspirin in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Thromb Res*, 144:56–61. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.002.
10. Amsallem M., Manzo-Silberman S., Dillinger J.-G. et al. (2015) Predictors of High On-Aspirin Platelet Reactivity in High-Risk Vascular Patients Treated With Single or Dual Antiplatelet Therapy. *The American Journal of Cardiology*, 115(9): 1305–1310. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.012.
11. Winter M.P., Schneeweiss T., Cremer R. et al. (2019) Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest*, 49(6):1–9. doi: 10.1111/eci.13102.
12. Aradi D., Tornyoos A., Pintér T. et al. (2014) Optimizing P2Y $_{12}$ Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(11):1061–1070. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.023.
13. Geisler T., Booth J., Tavlaki E. et al. (2015) High Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Randomised Controlled Trial Comparing Prasugrel and Clopidogrel. *PLoS ONE*, 10(8): e0135037. doi: 10.1371/journal.pone.0135037.
14. Ogurtsov P.P., Kochetov A.G., Lyang O.V. (2012) Diagnosis of aggregative aspirin resistance in patients with myocardial infarction in secondary prevention of thromboembolic complications. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*, 2:116–121. (in Russian)

15. Barinov E.F., Sulaeva O.N., Kireeva M.A. (2012) Dynamics of platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction on the background of pathogenetic therapy. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 1(2):29–31. (in Russian).
16. Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A., Grinshtein Yu.I. et al. (2016) Dynamics of changes in hemostasis and functional activity of neutrophils in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 8(136):36–41. (in Russian)
17. Hochholzer W., Ruff Ch.T., Mesa R.A. et al. (2016) Variability of individual platelet reactivity over time in patients treated with clopidogrel: insights from the ELEVATE-TIMI 56 trial. *Thromb Res.*, 144: 56–61. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.002.
18. Alfredsson J., Swahn E., Gustafsson K.M. et al. (2019) Individual long-term variation of platelet reactivity in patients with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Platelets*, 30(5):572–578. doi: 10.1080/09537104.2018.1479519.
19. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R. et al. (2016) Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *J Thromb Haemos.t.*, 14:57–64. doi: 10.1111/jth.13177.
20. Liang W., Zhang P., Liu M. (2021) Association between renal function and platelet reactivity during aspirin therapy in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *BMC Geriatrics*, 21(1):75. doi: 10.1186/s12877-021-02018-y.
21. Aradi D., Kirtane A., Bonello L., et al. (2015) Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.*, 36(27):1762–1771. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104.