

УДК 616.127-005.8-036.11-085.273.53

*О.М. Шелест, О.В. Прохоров*

*Харківський національний медичний університет  
Харківська міська клінічна лікарня № 27*

## **КЛІНІЧНІ ТА АНТИАГРЕГАЦІЙНІ ЕФЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ТИКЛОПІДИНУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА**

Проведеним дослідженням встановлено, що спільне застосування ацетилсаліцилової кислоти і тиклопідину у хворих на гострий інфаркт міокарда сприяє додатковій АДФ-залежній агрегації і поліпшенню клінічного перебігу захворювання. Велику частину пацієнтів в обох групах ангінозні напади не турбували взагалі, і перебіг захворювання у них був досить сприятливим. Геморагічні ускладнення спостерігалися тільки у 3-й групі: були підшкірні гематоми і кровоточивість у місці ін'єкцій гепарину на передній черевній стінці.

**Ключові слова:** *гострий інфаркт міокарда, післяінфарктна стенокардія, кровотечі, тиклопідин, аспірин.*

Тромбоцити відіграють ключову роль у розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Ушкодження ліпідного ядра атеросклеротичної бляшки приводить до попадання тромбогенних субстанцій із ліпідного ядра в кровотік, що у свою чергу приводить до адгезії й активації тромбоцитів, а також до утворення тромбіну. Із активованих тромбоцитів відбувається екскреція вазоактивних і прокоагулянтних сполук [5]. Кінцевим етапом цих змін є активація П<sub>2</sub>У/П<sub>2</sub>Б-рецепторів і агрегація тромбоцитів. При цьому зміна форми тромбоцитів приводить до активації факторів коагуляції, що сприяє підвищенню тромбіноутворення і зміні стану системи фібринолізу. Цьому ланцюгу системи гемостазу й агрегації тромбоцитів відводиться значне місце у виникненні внутрішньокоронарного тромбозу.

Центральне місце в лікуванні ГІМ займає відновлення кровотоку в інфаркт-пов'язаній коронарній артерії (ІПКА). Існує пряма залежність: чим раніше і повноцінніше вдається відновити коронарний кровотік, тим більш сприятливі результати захворювання. Тому противотромботична терапія, а саме – використання тіенопридинів [1, 4], що підсилюють ефект аспірину [2] в гострий період захворювання, є основою лікування і продовжує збе-

рігати велике значення при лікуванні ГІМ, і це вимагає зусиль по її подальшому вдосконаленню і більш широкому впровадженню в клінічну практику.

Метою роботи було визначення можливості й доцільності застосування тиклопідину замість аспірину в умовах монотерапії гострого інфаркту міокарда, а також його комбінації з аспірином.

**Матеріал і методи.** Обстежено 34 хворих на великовогнищевий ГІМ, що надійшли в перші 6 годин від початку ангінозного нападу. При надходженні методом випадкової вибірки вони були рандомізовані на 3 групи. У дослідження не включали хворих з геморагічним синдромом в анамнезі, із захворюваннями, які можуть ускладнюватися кровотечами, з ускладненим перебігом інфаркту міокарда (кардіогенний шок, альвеолярний набряк легенів, тяжкі порушення серцевого ритму) і хворих старше 70 років. За статтю, віком хворих та клінічних ознаках захворювання групи були порівнювані (таблиця). Усім хворим проводили загальноприйнятну терапію анальгетиками, нітратами та гепарином. В 1-й групі призначали аспірин: 500 мг з першого дня лікування в стаціонарі, потім 250 мг щодня. У 2-й групі замість аспірину призначали

© *О.М. Шелест, О.В. Прохоров, 2013*

## Клініко-демографічна характеристика обстежених хворих

Показник	1-ша група (n=11)	2-га група (n=10)	3-тя група (n=13)
Вік, роки	58,7±5,8	56,5±4,7	57,3±4,6
Чол./жін.	7/4	7/2	9/4
Супутні захворювання			
Гіпертонічна хвороба	8 (72 %)	7 (70 %)	10 (76 %)
Цукровий діабет	3 (27 %)	2 (20 %)	4 (31 %)
Супутня терапія			
В/в ТЛТ стрептокіназою	3 (27 %)	2 (20 %)	4 (31 %)
Антагоністи Ca <sup>2+</sup>	4 (36 %)	3 (30 %)	5 (38 %)
β-адреноблокатори	5 (45 %)	3 (30 %)	6 (46 %)

тиклопідин по 250 мг 2 рази на день. У 3-й групі пацієнти отримували аспірин і тиклопідин паралельно протягом 4 тижнів у зазначених дозах. Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів проводили фотометричним методом за Vogt. Як індуктор агрегації використовували розчин аденозин-5-дифосфату (АДФ) в максимальній ( $10^{-6}$  М), оптимальній ( $5 \cdot 10^{-6}$  М) і мінімальній ( $5^{-6}$  М) кінцевих концентраціях. Визначали максимальну амплітуду агрегації (%) та індекс дезагрегації (ІД), яку визначали як співвідношення  $A_{\max} - A_{\min}$  (на 5-й хвилині) до  $A_{\max}$ , відображену у відсотках. Кров для дослідження брали вранці, натщесерце, в 1-шу добу ГІМ, потім на 7-му і 21-шу добу захворювання.

У дослідження були включені пацієнти у віці до 75 років, які відповідали таким критеріям: 1) протягом останніх 6 годин появилися такі ознаки інфаркту міокарда, як: безперервний ангінозний напад тривалістю більше 30 хв у поєднанні з наступними змінами на ЕКГ: елевація сегмента ST на 1 мВ і вище як у двох або більше стандартних відведеннях чи в грудних відведеннях  $V_4 - V_6$ , або елевація сегмента ST як мінімум на 2 мВ у двох і більше грудних відведеннях  $V_1 - V_3$ ; 2) стабільність показників гемодинаміки (при систолічному артеріальному тиску не менше 90 мм рт. ст.).

Включення пацієнта в дослідження здійснювалося після підписання інформованої згоди пацієнта.

Критеріями виключення були загальноприйняті протипоказання для тромболітичної терапії і повна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Проведено рандомізоване дослідження з визначенням АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів в обстежених групах пацієнтів. У всіх хворих відмічено закономірне підвищення КФК/КФК-МВ більше ніж у 2 рази від верхньої межі норми, тобто у всіх хворих верифікований діагноз гострого інфаркту міокарда.

Використовували методи обстеження: 1) електрокардіограми реєструвалися перед початком дослідження; непрямою ознакою реперфузії було зменшення підйому сегмента ST на 50 % і більше від вихідного рівня у 2 і більше разів в інформативних відведеннях, 2) міокардальні ензими (КФК загальна і КФК-МВ), рівень плазміногену й загальний фібриноген досліджувалися на початку і через 1 місяць лікування.

Окрім того, за потребою всім хворим проводилась загальноприйнята антиангінальна терапія пролонгованими нітратами, анальгетиками, бета-адреноблокаторами (атенололом, талінололом, метапрололом, карведилолом), антагоністами кальцію (верапамілом).

Дослідження зовнішнього механізму утворення протромбінази і факторів протромбінового комплексу (VII, X, V та II) здійснювали визначенням протромбінового часу за А. J. Quick (1966) в модифікації В. Н. Туголукового (1974) з розрахунком протромбінового індексу (ПТІ, %). При оцінці кінцевого етапу згортання крові визначали тромбіновий час за R.M. Biggs і R.G. Macfarlane (1962) (ТЧ, с), загальний фібриноген – гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (1961) в модифікації Є.П. Іванова (1972) (ФГ, %) і фібриноген «В» за М. Cummine і R.N. Lyons (1948) (Ф «В»), інтенсивність

згустка у відносних Од. від 0 до 4). Для дослідження фібринолітичної системи визначали Хагеман-залежний лізис за А.Г. Архіповим і Г.Ф. Єр'оміним (1985) (ХЗЛ, хв).

Визначення вмісту еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів крові проводилося на 1, 2, 10 і 21-шу добу ГІМ уніфікованим методом підрахунку в камері Горяєва (1972). ШОЕ оцінювали уніфікованим методом за Панченковим (1972). Взяття крові на дослідження у всіх хворих проводили вранці до сніданку.

**Результати та їх обговорення.** При появі на вітчизняному ринку першого тіснопіридину – тиклопідину ми провели дослідження по його застосуванню при гострому інфаркті міокарда.

В кінці першої доби ГІМ показники агрегатограми між групами не розрізнялися. Мабуть, у хворих на гострий артеріальний тромбоз, яким є гострий інфаркт міокарда, розходження в ефективності застосовуваних препаратів у першу добу захворювання проявитися не встигає. На 7-му добу захворювання у 2-й групі порівняно з 1-ю відбувалося достовірне зменшення амплітуди агрегації при максимальній та оптимальній концентраціях індуктора і є тенденція до збільшення ІД при його максимальній концентрації:  $43,19 \pm 12,32$  проти  $16,63 \pm 9,71$  ( $p < 0,05$ ). На 21-шу добу ГІМ у 2-й групі виявлено достовірне зменшення амплітуди агрегації при всіх концентраціях індуктора. При цьому у більшості хворих, які отримували тиклопідин, АДФ-індукована агрегація тромбоцитів була відсутня повністю: при максимальній концентрації індуктора – у 2 з 8 (25 %), при оптимальній – у 5 з 10 (50 %), при мінімальній – у 6 з 8 (75 %).

Оцінити індекс дезагрегації в цей період у 2-й групі не представлялося можливим. У 3-й групі також виявлено достовірне зниження амплітуди агрегації у порівнянні з 1-ю групою при всіх концентраціях індуктора на 7 і 21-шу добу ГІМ. При цьому достовірного розходження за цим показником між 2-ю і 3-ю групами не виявлено. Необхідно відмітити, що при мінімальній концентрації індуктора, АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у 3-й групі на 21-шу добу ГІМ не вдалося отримати ні в одного хворого. Враховуючи, що у багатьох хворих, які отримували тиклопідин, агрегації тромбоцитів не вдалося досягти при оптимальній та мінімальній концентраціях

індуктора, починаючи вже з 6 діб захворювання, дані по дезагрегації при цих концентраціях АДФ не визначалися. При максимальній концентрації індуктора виявлено достовірне збільшення індексу дезагрегації тромбоцитів в 3-й групі порівняно з 1-ю і з 2-ю групами на 7-му і 21-шу добу захворювання.

Даний феномен зменшення агрегації у хворих 3-ї групи може підтверджувати гіпотезу про додаткове інгібування АДФ-залежної агрегації при додаванні до базової терапії ацетилсаліцилової кислоти і були підставою для довгострокового спільного застосування цих препаратів [3, 6].

Геморагічні ускладнення спостерігалися тільки у 3-й групі: у 2 хворих були великі підшкірні гематоми і тривала кровоточивість у місці ін'єкцій гепарину на передній черевній стінці. Інших геморагічних ускладнень не спостерігалося, що пояснюється, ймовірно, строгим відбором хворих у це дослідження, виключенням з їх числа пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку кровотеч.

Алергічних реакцій на прийом тиклопідину не відмічено.

Рецидивів інфаркту міокарда, летальних випадків не було ні в одній групі. Епізоди стенокардії на 21-шу добу захворювання зберігалися у 2 (18 %) хворих 1-ї групи, у 2 (20 %) хворих 2-ї групи і у 3 (23 %) хворих 3-ї групи. Різниця за цим показником між групами недостовірною ( $p > 0,1$ ) у зв'язку з невеликою кількістю обстежених хворих.

Велику частину пацієнтів в обох групах ангінозні напади не турбували взагалі, і перебіг захворювання у них був досить сприятливим. Таких хворих у 1-й групі виявилось 6 осіб, що склало 54 %, а в 2-й групі – 4 особи, що становить 46 %, і в 3-й групі – 7 осіб, що становить 56 % від загального числа обстежених хворих у кожній групі. Достовірних відмінностей між групами за цим показником також не виявилось ( $p > 0,1$ ).

З 46 % пацієнтів першої групи, у яких стенокардія зберігалася після розвитку гострого інфаркту міокарда, а це 4 людини, у 3 осіб (75 %) це були короточасні ангінозні болі, які легко проходили після сублінгвального прийому 1–2 таблеток нітрогліцерину. І лише у 1 хворого, що становить 25 % від усіх хворих на стенокардію з першої групи, появлялися тяжкі, тривалі ангінозні напади, які за-

жадали внутрішньовенного введення лікарських препаратів, у тому числі й наркотичних анальгетиків.

З тих 5 осіб хворих другої групи, у яких зберігалася післяінфарктна стенокардія, у 4 осіб (80 %) короточасні напади за грудинного болю проходили від прийому 1–2 табл. нітрогліцерину. Решта хворих (1 чоловік), що складає 20 % від загального числа пацієнтів другої групи, страждали від тяжких, затяжних болів, які вимагали внутрішньовенного введення ліків. З 6 хворих 3-ї групи у 5 хворих незначні за грудинні болі проходили від 1–2 табл. нітрогліцерину, а у 1 людини потрібно було внутрішньовенне введення антиангінального препарату.

У літературі є вказівки на доцільність одночасного використання декількох антитромбоцитарних засобів у хворих з гострим інфарктом міокарда [7].

### Список літератури

1. Влияние тиенопиридиновых антиагрегантов на тромбоцитарное, коагулянтное и антикоагулянтное звенья гемостаза при лечении тромбозов и тромбофилий / З. С. Баркаган, Е. Ф. Котовщикова, Л. П. Цыпкина, А. Н. Мамаев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 3 (23). – С. 10–15.
2. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum, K. Kottke-Marchant, P. A. Welsh [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – V. 41. – P. 961–965.
3. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis / G. Krasopoulos, S. J. Brister, W. S. Beattie [et al.] // Br. Med. J. – 2008, Jan. 26. – Vol. 336. – P. 195–198.
4. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome / T. Cuisset, C. Frere, J. Quilici [et al.] // Thromb. Haemost. – 2006. – V. 4. – P. 542–549.
5. Influence of glucose concentration on the effects of aspirin, ticlopidine and clopidogrel on platelet function and platelet-subendotelium interaction / J. P. de La Cruz, M. M. Arrebola, M. A. Villalobos [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – V. 484 (1). – P. 19–27.
6. Lange R. A. Concurrent antiplatelet and fibrinolytic therapy / R. A. Lange, L. D. Hillis // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 1248–1250.
7. Platelet glycoprotein IIb/III $\alpha$  inhibitors in acute coronary syndromes: a meta analysis of all major randomized trials / E. Boersma, R. A. Harrington, D. Molierno [et al.] // Lancet. – 2002. – V. 359. – P. 189–198.

**А.Н. Шелест, А.В. Прохоров**

#### КЛИНИЧЕСКИЕ И АНТИАГРЕГАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИКЛОПИДИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Проведенным исследованием установлено, что совместное применение ацетилсалициловой кислоты и тиклопидина у больных острым инфарктом миокарда способствует дополнительной АДФ-зависимой агрегации и улучшению клинического течения заболевания. Большую часть пациентов в обеих группах ангинозные приступы не беспокоили вообще, и заболевание у них протекало доста-

Таким чином, по тяжкості післяінфарктної стенокардії між досліджуваними групами достовірних відмінностей не виявлено. Додавання до базової терапії тиклопідину сприяє більш вираженому зниженню показників агрегації.

#### Висновки

1. Спільне застосування ацетилсалицилової кислоти і тиклопідину у хворих на гострий інфаркт міокарда сприяє додатковій АДФ-залежній агрегації і поліпшенню клінічного перебігу захворювання.

2. Велику частину пацієнтів в обох групах ангінозні напади не турбували взагалі, і перебіг захворювання у них був досить сприятливий.

3. Геморагічні ускладнення спостерігалися тільки у 3-й групі: були підшкірні гематоми і кровоточивість у місці ін'єкцій гепарину на передній черевній стінці; інших геморагічних ускладнень не спостерігалось.

точно благоприятно. Геморрагические осложнения наблюдались только в 3-й группе: были подкожные гематомы и кровоточивость в месте инъекций гепарина на передней брюшной стенке.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, постинфарктная стенокардия, кровотечение, тиклопидин, аспирин.

**O.M. Shelest, O.V. Prohorov**

#### CLINICAL AND ANTIAGGREGATION EFFECTS OF TIKLOPIDIN IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

The investigation has shown, that in the combined use of aspirin and ticlopidine promotes additional ADP-dependent aggregation and improve the clinical course of disease in patients with acute myocardial infarction. Anginal attacks have not bothered at all most of the patients in both groups, and the disease they have proceeded quite favorably. Hemorrhagic complications were observed only in the third group: there were subcutaneous hematoma and bleeding at the site of injection of heparin on the anterior abdominal wall.

**Key words:** acute myocardial infarction, postinfarction angina, bleeding, tiklopidin, aspirin.

Поступила 03.01.13