

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.217-24.03:616.12-009.72-06:616.127-005.8-036.11]015.4

Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом

И. И. Воробьева*, Е. В. Рыжкова, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор

Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Цель. Оценка взаимосвязи резистентности к антиагрегантной терапии с системным воспалением у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Методы. В наше исследование вошли 122 пациента с ОКС, госпитализированных в ГКБ № 23. У этих пациентов мы оценивали функцию тромбоцитов одновременно несколькими методами: с помощью оптической агрегометрии с оценкой спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, тромбозаэстографии с тестом platelet mapping (ТЭГ-PM), мультиэлектродной агрегометрии (multiplate) и метода verifynow с тестом на аспирин и P2Y12-тестом. Также у всех пациентов оценивались показатели системного воспаления: лейкоциты крови, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), sCD40-лиганда (sCD40L), sP-селектина, фактора фон Виллебранда, фибриногена плазмы крови. Все больные при поступлении получали аспирин в дозе 250–325 мг и нагрузочную дозу клопидогрела (300–600 мг), со следующего дня аспирин давали в дозе 125 мг, клопидогрел – 75 мг в день. Для дальнейшего анализа мы разделили больных на две группы: пациенты в 1-й группе получали аторвастатин в дозе 80 мг ($n=24$), во 2-й – аторвастатин в дозе 20 мг в день ($n=18$) по крайней мере в течение последующих 7 дней.

Результаты. Мы обнаружили, что лейкоцитоз связан с повышенным уровнем агрегации тромбоцитов, индуцированной 5 и 10 мкМ АДФ, а также со сниженным процентом ингибирования P2Y12-рецепторов (verifynow) ($p=0,002$, $0,004$ и $0,017$ соответственно). У пациентов с высоким уровнем sP-селектина отмечалась повышенная агрегация с АДФ (multiplate) и низкий процент ингибирования P2Y12-рецепторов (verifynow) ($p=0,046$ и $0,047$ соответственно). Больные с повышенным уровнем фактора фон Виллебранда плазмы крови уровень агрегации тромбоцитов, индуцированной 5 мкМ АДФ, был выше ($p=0,044$). Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру показал, что у пациентов с высокой агрегацией тромбоцитов, индуцированной 10 мкМ АДФ, а также у больных с высокой индуцированной АДФ-агрегацией по данным ТЭГ чаще возникает повторный инфаркт миокарда в течение 1–22 мес после ОКС ($p=0,014$ и $0,006$ соответственно). Данная взаимосвязь остается статистически значимой среди пациентов с высоким уровнем вЧСРБ ($p=0,021$), тогда как у больных с низким уровнем вЧСРБ эта связь статистически недостоверна. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 20 мг в день, связь высокого уровня агрегации тромбоцитов с неблагоприятным прогнозом в отношении повторного инфаркта миокарда также сохраняла статистическую значимость ($p=0,003$). При этом у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, связь была недостоверна.

Заключение. Эффективность антиагрегантной терапии ассоциирована с прогнозом пациентов с ОКС. Данная взаимосвязь зависит от исходного уровня воспалительных цитокинов и может быть преодолена на фоне проведения терапии высокими дозами статинов.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, системное воспаление, острый коронарный синдром, повторный инфаркт миокарда, антиагрегантная терапия, статины.

Purpose. The aim of this study was to determine whether there is an association between antiplatelet therapy resistance and systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Methods. We included 122 patients with ACS hospitalized at Moscow City Hospital 23. We measured platelet function using simultaneous light transmittance aggregometry (spontaneous aggregation and ADP-induced), Thromboelastography Platelet Mapping (TEG-PM), Multiplate aggregometry and VerifyNow Aspirin and P2Y12

* E-mail: innastud@mail.ru

assays. The following markers of systemic inflammation were estimated: white blood cell count and plasma levels of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), soluble CD40-ligand (sCD40L), sP-selectin, von Willebrand factor, fibrinogen. All patients received aspirin at 250–325 mg and a loading dose of clopidogrel (300–600 mg) on arrival, followed by 125 mg of aspirin and 75 mg of clopidogrel per day. For the following analysis, the patients were separated into two groups. Both groups received atorvastatin: one group at 20 mg per day ($n=18$) and the second at 80 mg per day ($n=24$) for at least 7 days.

Results. We found that high white blood cell counts were associated with increased levels of 5 or 10 μM ADP-induced platelet aggregation and decreased percentages of P2Y₁₂-inhibition (VerifyNow) ($p=0.002$, 0.004, and 0.017, respectively). High plasma levels of sP-selectin were associated with high levels of ADPtest (Multiplate) and decreased percentages of P2Y₁₂-inhibition (VerifyNow) ($p=0.046$ and 0.047, respectively). Patients with elevated levels of plasma von Willebrand factor had increased 5 μM ADP-induced platelet aggregation ($p=0.044$).

Kaplan–Meier survival analysis with a logrank significance test showed an association between a high risk of reinfarction during follow-up (1–22 months after ACS) and high levels both of 10 μM ADP-induced platelet aggregation and of HPR ADP ($p=0.014$ and 0.006, respectively). We found that this association remains significant among patients with high levels of hs-CRP ($p=0.021$), while in the group of patients with low levels of hs-CRP this relationship was not significant. Among patients receiving atorvastatin at 20 mg, the association between a high risk of reinfarction and high levels of platelet aggregation also remained significant ($p=0.003$). In contrast, among patients receiving atorvastatin at 80 mg, this association disappeared.

Conclusions. High on-treatment platelet reactivity is associated with several laboratory signs of systemic inflammation and predicts a poor prognosis in patients with ACS. High-dose statin therapy can overcome the association between high on-treatment platelet reactivity and poor prognosis in patients with ACS.

Key words: platelet aggregation, systemic inflammation, acute coronary syndrome, reinfarction, antiplatelet therapy, statins.

Введение

Антиагрегантная терапия является ключевым моментом в лечении острого коронарного синдрома (ОКС). Как было показано в больших рандомизированных исследованиях, двойная терапия аспирином и клопидогрелом значительно снижает риск повторных ишемических событий [8, 11, 22, 25]. Однако не все больные одинаково чувствительны к действию антиагрегантов [5]. Резистентность к действию аспирина и клопидогрела ассоциирована с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий у больных, страдающих ишемической болезнью сердца [4, 6, 10, 12]. Ранее нами было показано, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), играющего важную роль в развитии атеротромбоза [13, 15, 18], повышен у пациентов с аспиринорезистентностью [1]. Известно, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови достоверно снижается на фоне терапии статинами за счет их противовоспалительного эффекта [14, 16, 17]. Данные о влиянии статинов на эффективность терапии антиагрегантами в настоящее время остаются противоречивыми [3, 21, 23].

Целью настоящей работы было выяснение взаимосвязи системного воспаления

и эффекта антиагрегантной терапии у больных с ОКС, а также влияния эффективности антиагрегантной терапии, оцененной различными методами, на прогноз у больных с ОКС.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ОКС, поступивших в городскую клиническую больницу № 23 с февраля 2010 г. по октябрь 2011 г. Предшествующий настоящей госпитализации прием клопидогрела, непрямых антикоагулянтов, статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов являлся критерием исключения.

Все пациенты при поступлении в клинику получали терапию аспирином в дозе 250–325 мг и клопидогрелом в дозе 300–600 мг. В последующие дни дозу аспирина уменьшали до 125 мг, давали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг. Одна группа больных получала atorvastatin в дозе 80 мг, другая — atorvastatin в дозе 20 мг. Лечащие врачи могли менять терапию пациентов при наличии соответствующих показаний. Таким образом, всего в исследование вошло 122 пациента, 24 пациента в течение как минимум 1-й недели госпитализации получали терапию

аторвастатином в дозе 80 мг, 18 пациентов – в дозе 20 мг.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1. Большинству пациентов (74,6%) был поставлен диагноз острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*; 45% больных проводилось чрескожное коронарное вмешательство за время госпитализации. По основным клиническим характеристикам статистически значимых различий групп пациентов получено не было. Медиана срока наблюдения составила 13 мес (интерквартильный интервал 5–19 мес).

В 1-е сутки госпитализации (не менее 4 ч после начала антиагрегантной терапии) всем больным проводилось исследование спонтанной и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов на лазерном анализаторе «БИОЛА» турбидиметрическим методом. В обогащенной тромбоци-

тами плазме крови спонтанная агрегация определялась по размеру тромбоцитарных агрегатов и измерялась в относительных единицах, индуцированная агрегация оценивалась при добавлении АДФ в различной концентрации – 1, 5 и 10 мкМ (в %). У 62 больных также проводился анализ функции тромбоцитов в цельной крови методом тромбоэластографии с помощью теста platelet mapping с добавлением индукторов арахидоновой кислоты и АДФ. При этом оценивался расчетный параметр (% агрегации тромбоцитов), основанный на соотношении максимальных амплитуд трех тромбоэластограмм с выявлением вклада тромбоцитов в образование сгустка. Кроме того, 45 пациентам проводились тесты verifunow на действие аспирина и клопидогрела: тесты выполнялись также на цельной крови с использованием специальных картриджей verifunow, ре-

Таблица 1

Общая характеристика больных

Характеристика	Все пациенты	Терапия аторвастатином		p**
		80 мг	20 мг	
Общее число пациентов, n (%)	122 (100)	24 (19,7)	18 (14,8)	0,40
Мужчины, n (%)	83 (68,0)	19 (79,2)	11 (61,1)	0,30
Женщины, n (%)	39 (32,0)	5 (20,8)	7 (38,9)	0,30
Возраст, годы (M±SD)	60,3±9,8	57,6±9,4	61,7±7,32	0,27
Курение, n (%)	69 (56,6)	15 (62,5)	11 (61,1)	1,0
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента <i>ST</i> , n (%)	91 (74,6)	17 (70,8)	11 (61,1)	0,53
Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента <i>ST</i> , n (%)	14 (11,5)	1 (4,2)	4 (22,2)	0,15
Нестабильная стенокардия, n (%)	17 (13,9)	6 (25,0)	3 (16,7)	0,71
Чрескожное коронарное вмешательство*, n (%)	55 (45,1)	7 (29,2)	9 (50,0)	0,21
Сердечная недостаточность, n (%)	17 (13,9)	2 (8,3)	0 (0)	0,49
Сахарный диабет II типа, n (%)	27 (22,1)	5 (20,8)	3 (16,7)	1,0
Уровень липидов сыворотки, медиана (интерквартильный интервал), ммоль/л				
общий холестерин	5,87 (4,99–6,65)	5,77 (5,03–6,28)	6,01 (5,0–6,70)	0,73
триглицериды	1,37 (1,01–1,93)	1,28 (1,03–2,13)	1,30 (0,98–1,89)	0,75
ЛПНП	3,75 (3,10–4,30)	3,75 (3,10–4,10)	3,75 (3,0–4,50)	0,93
ЛПВП	1,35 (1,17–1,62)	1,31 (1,13–1,47)	1,37 (1,17–1,60)	0,64

* Проведение чрескожного коронарного вмешательства за время госпитализации.

** Различия групп пациентов, которым проводилась терапия высокой и низкой дозами статинов, рассчитаны по критерию Манна–Уитни и точному критерию Фишера для количественного и бинарного признаков соответственно.

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

зультат теста на действие аспирина измерялся в Aspirin Reaction Units (ARU), клопидогрела – в P2Y12 Reaction Units (PRU) и проценте ингибирования P2Y12-рецепторов. Двадцати одному пациенту проводилась многоэлектродная импедансная агрегометрия (МЭА, multiplate) в цельной крови с оценкой интегрального показателя агрегационной способности (AUC) в единицах U при добавлении индукторов АДФ (тест с АДФ) и арахидоновой кислоты (аспириновый тест).

Также у всех больных оценивался уровень маркеров системного воспаления, как то: высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) методом кинетической турбидиметрии с использованием иммунохимических систем IMAGE, Р-селектина, CD40-лиганда, фактора фон Виллебранда плазмы крови методом иммуноферментного анализа, лейкоцитов крови (общий анализ крови), фибриногена плазмы крови.

Конечные клинические точки (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых событий, кровотечения) оценивались у больных в течение 1–22 мес наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Анализ различий двух независимых групп по количественному признаку проводился с помощью U-критерия Манна–Уитни. При анализе различий частот в двух независимых группах объектов исследования использовали точный критерий Фишера (двусторонний тест). Сравнение выживаемости осуществлялось с помощью логрангового критерия, кривые выживаемости строились по методу Каплана–Мейера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения величин, при ненормальном распределении – в виде медианы и интерквартильного интервала.

Результаты

Связь функции тромбоцитов и системного воспаления

Установлена взаимосвязь функции тромбоцитов с уровнем маркеров системного воспаления, определенных в первые сутки госпитализации. При высоких значениях уровня лейкоцитов крови показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной 5 и 10 мкМ АДФ, и процент ингибирования P2Y12-рецепторов (тест verifunow) также были значимо больше по сравнению с показателями пациентов без лейкоцитоза ($p=0,002$, $0,004$ и $0,017$ соответственно). У больных с уровнем sP-селектина больше медианы 85,4 нг/мл выявлено статистически значимое повышение показателей теста с АДФ, выполненного с помощью мультиэлектродной агрегометрии, и процента ингибирования P2Y12-рецепторов (тест verifunow) ($p=0,046$ и $0,047$ соответственно). У пациентов с высоким уровнем фактора фон Виллебранда также отмечалось значимое увеличение уровня индуцированной 5 мкМ АДФ агрегации ($p=0,044$) (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с высоким уровнем показателей системного воспаления отмечалась повышенная реактивность тромбоцитов в 1-е сутки после приема нагрузочной дозы клопидогрела и аспирина, определенная различными методами.

Функция тромбоцитов и прогноз у больных с острым коронарным синдромом

Прогноз (смерть, повторный инфаркт миокарда, кровотечения, повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистого события) был оценен у 89 пациентов в течение 1–22 мес, медиана срока наблюдения составила 13 мес. За время наблюдения 10 пациентов умерли от разных причин, у 12 больных произошел повторный инфаркт миокарда, 19 пациентов повторно госпитализировались по поводу сердечно-сосудистых событий, у 18 пациентов отмечались случаи слабых кровотечений, значимых

Таблица 2

Взаимосвязь показателей функции тромбоцитов с уровнем маркеров системного воспаления

Показатель*	Агрегация с 5 мкМ АДФ «БИОЛА»	p^{**}	Агрегация с 10 мкМ АДФ «БИОЛА»	p^{**}	Тест с АДФ (МЭА)	p^{**}	% ингибирования P2Y ₁₂ -рецепторов (verifynow)	p^{**}
sP-селектин, нг/мл								
<85,4 нг/мл (медиана)	18,10 [8,28; 28,0] (n=61)	0,13	24,40 [14,80; 34,50] (n=61)	0,21	60 [29; 73] (n=7)	0,046	7,5 [0; 36,0] (n=18)	0,047
>85,4 нг/мл (медиана)	23,20 [13,10; 31,70] (n=61)		27,50 [19,50; 39,80] (n=60)		91 [62; 93] (n=14)		0 [0; 9,0] (n=27)	
Фактор фон Виллебранда, ЕД/мл								
<1,3 ЕД/мл	13,30 [6,78; 28,15] (n=32)	0,044	23,80 [13,20; 32,60] (n=32)	0,13	63 [40; 74] (n=9)	0,28	4,5 [0; 16,0] (n=14)	0,73
>1,3 ЕД/мл	22,40 [14,65; 32,10] (n=88)		28,80 [18,20; 42,40] (n=87)		74 [59; 91] (n=12)		2,0 [0; 14,0] (n=31)	
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$								
< $11 \times 10^9/\text{л}$	17,95 [8,23; 27,60] (n=80)	0,002	23,35 [15,15; 32,60] (n=80)	0,004	63 [40; 112] (n=11)	0,97	9,0 [0; 16,0] (n=28)	0,017
> $11 \times 10^9/\text{л}$	25,95 [15,40; 37,80] (n=42)		31,40 [23,80; 44,60] (n=42)		69 [58; 88] (n=10)		0 [0; 2,0] (n=17)	

* Показатели в таблице представлены в виде медианы значений и интерквартильного интервала, в скобках указано количество больных в группах (n).

** Различия между группами рассчитаны по U-критерию Манна-Уитни.

Примечание. МЭА – мультиэлектродная агрегометрия.

Таблица 3

Прогноз у пациентов

Признаки	Все пациенты	Терапия аторвастатином	
		80 мг	20 мг
Число больных, n (%)	89 (100)	15 (100)	15 (100)
Смерть, n (%)	10 (11,2)	1 (6,7)	0 (0)
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	12 (13,5)	4 (26,7)	2 (13,3)
Повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистого события, n (%)	19 (21,3)	5 (33,3)	3 (20,0)
Кровотечения, n (%)	18 (20,2)	3 (20,0)	1 (6,7)

кровотечений у данных пациентов зафиксировано не было (табл. 3).

Анализ выживаемости показал, что у пациентов с высокой агрегацией, индуцированной 10 мкМ АДФ, и высокой резидуальной реакцией на АДФ по данным ТЭГ чаще возникал повторный инфаркт мио-

карда по сравнению с пациентами с нормальной агрегацией тромбоцитов ($p=0,014$ и $0,006$ соответственно) (рис. 1, 2).

Для оценки влияния системного воспаления на взаимосвязь функции тромбоцитов и прогноза больных с ОКС мы разделили пациентов на две группы в зависи-

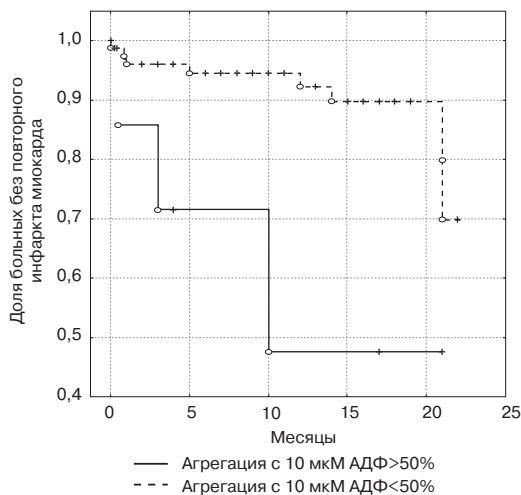


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера для повторного инфаркта миокарда у пациентов с низкой и высокой агрегацией тромбоцитов, индуцированной 10 мкМ АДФ «БИОЛА». $P=0,014$ (логранговый критерий)

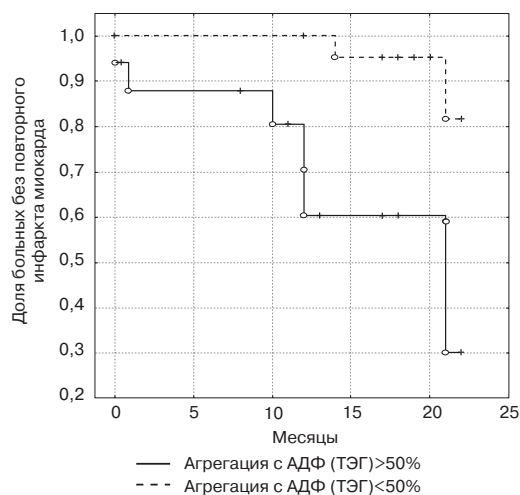


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера для повторного инфаркта миокарда у пациентов с низкой и высокой агрегацией тромбоцитов, индуцированной АДФ (ТЭГ, platelet mapping). $P=0,006$ (логранговый критерий)

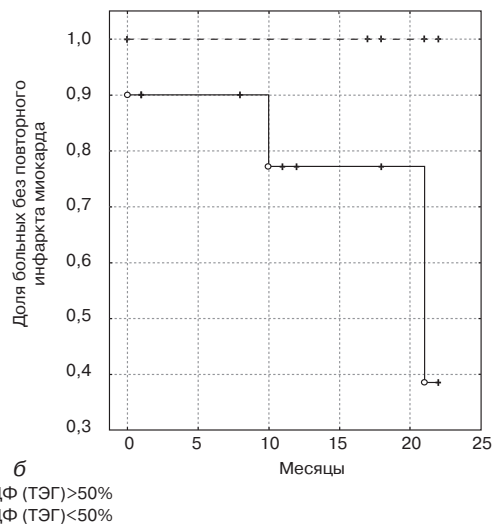
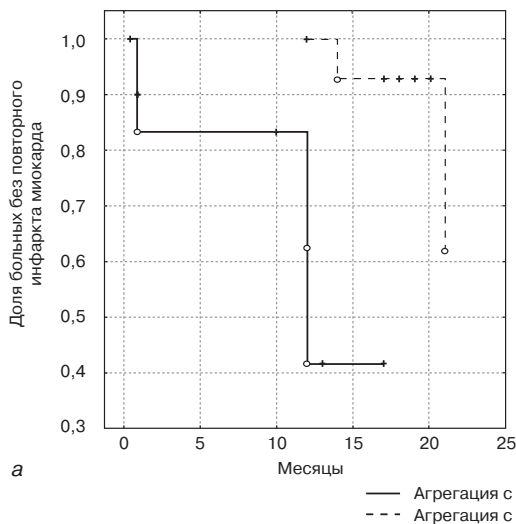


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера для повторного инфаркта миокарда у пациентов с низкой и высокой агрегацией тромбоцитов, индуцированной АДФ (ТЭГ, platelet mapping). Группы пациентов по уровню вЧС-реактивного белка:

a – больше нормы (>0,744 мг/дл), $p=0,021$ (логранговый критерий); *б* – меньше нормы (<0,744 мг/дл), $p=0,06$ (логранговый критерий)

мости от уровня высокочувствительного С-реактивного белка. Оказалось, что у пациентов с исходно высоким уровнем вЧС-реактивного белка сохраняется статистически значимое влияние агрегации тромбоцитов (по данным ТЭГ, тест platelet mapping

с АДФ) на частоту возникновения повторного инфаркта миокарда, в отличие от больных с исходно низким уровнем вЧС-реактивного белка, у которых данная взаимосвязь перестает быть значимой ($p=0,021$ и $0,06$ соответственно) (рис. 3).

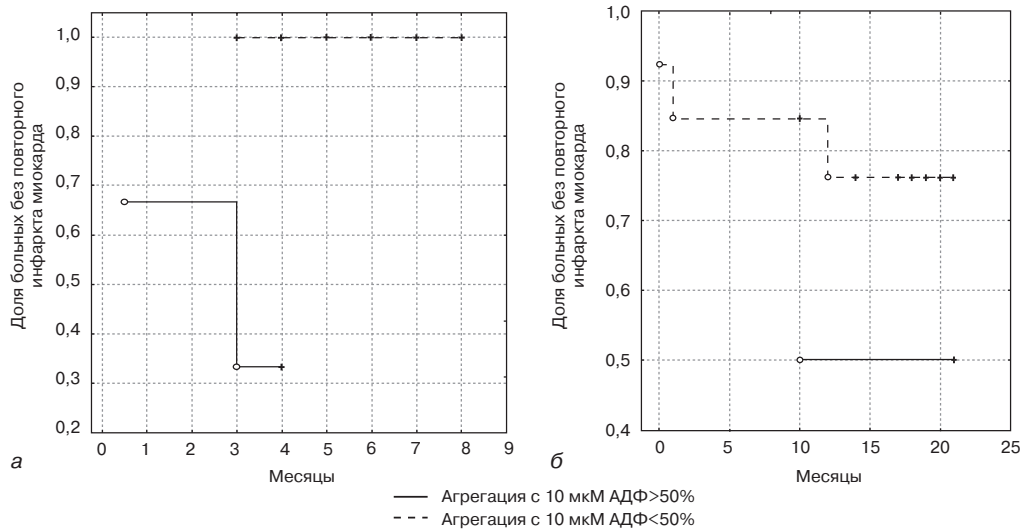


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера для повторного инфаркта миокарда у пациентов с низкой и высокой агрегацией тромбоцитов, индуцированной 10 мкМ АДФ («БИОЛА»). Группы пациентов по проводимой терапии аторвастатином:

а – 20 мг в день, $p=0,003$ (логранговый критерий); б – 80 мг в день, $p=0,48$ (логранговый критерий)

Влияние терапии статинами в разных дозах на взаимосвязь функции тромбоцитов и прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом

Учитывая показанный нами вклад системного воспаления во взаимосвязь высокой агрегации тромбоцитов с неблагоприятным прогнозом в отношении повторного инфаркта миокарда, мы предположили, что терапия статинами в высоких дозах может повлиять на данную взаимосвязь. Оказалось, что в группе больных, которым в 1-ю неделю госпитализации проводилась терапия аторвастатином в дозе 20 мг, сохранялась статистически значимое влияние агрегации тромбоцитов, индуцированной 10 мкМ АДФ «БИОЛА», на частоту возникновения повторного инфаркта миокарда. При этом у пациентов, которым проводилась терапия высокими дозами статинов с 1-х суток ОКС (аторвастатин 80 мг), данная взаимосвязь оказалась незначимой: $p=0,003$ и $0,48$ соответственно (рис. 4).

Обсуждение

В 2003 г. P. Barragan и соавт. в исследовании случай-контроль показали, что высокая реактивность тромбоцитов (более 50%), оцененная методом фосфорилирования внутриклеточного фосфопротеина, стимулированного вазодилататором (vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay (VASP-P)) ассоциирована с высоким риском тромбоза стента [2]. Тогда же S. Matetzky и соавт. показали, что у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после первичного чрескожного коронарного вмешательства и высокой агрегацией тромбоцитов, индуцированной АДФ, более часто развиваются ишемические события в течение 6 мес наблюдения по сравнению с пациентами с низкими показателями агрегации тромбоцитов [12]. К настоящему времени известны результаты более 30 исследований с включением тысяч пациентов, показавшие наличие взаимосвязи между высоким уровнем реактивности тромбоцитов и риском возникновения ишемических собы-

тий после проведения чрескожного коронарного вмешательства [12]. В нашей работе также мы показали взаимосвязь высокой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, оцененной с помощью лазерной агрегометрии, а также тромбоэластографии, с неблагоприятным исходом в отношении повторного инфаркта миокарда в течение длительного срока наблюдения (медиана 13 мес, интерквартильный интервал 5–19 мес) ($p=0,014$ и $0,006$ соответственно).

В настоящее время известно множество причин возникновения резистентности к действию антиагрегантной терапии: от неприверженности к лечению до генетических предпосылок [7]. Однако далеко не все случаи отсутствия эффекта терапии можно объяснить влиянием этих факторов. Ранее мы обратили внимание на то, что у пациентов с ишемической болезнью сердца с высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка чаще регистрировалась резистентность к действию антиагрегантов [1]. В настоящей работе мы показали, что при высоком уровне различных маркеров системного воспаления (лейкоцитов, sP-селектина, фактора фон Виллебранда) отмечалась повышенная реактивность тромбоцитов, оцененная различными методами: лазерной и многоэлектродной агрегометрией с использованием индуктора АДФ, тестом verifupow на действие клопидогрела (см. табл. 2). Кроме того, у пациентов с исходно высоким уровнем вчСРБ повышенная реактивность тромбоцитов была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в отношении повторного инфаркта миокарда в течение всего срока наблюдения ($p=0,021$), в то время как у пациентов с низким уровнем вчСРБ данная взаимосвязь теряла статистическую значимость. На основании этих данных можно предположить, что влияние высокой реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии на прогноз пациентов с ОКС может быть частично обуслов-

лено запуском реакций системного воспаления.

Согласно результатам нескольких исследований, уровень различных маркеров системного воспаления значительно снижается на фоне терапии статинами за счет их плейотропного действия [14, 16, 17, 20]. При этом результаты различных работ, посвященных влиянию терапии статинами на действие антиагрегантов, остаются противоречивыми [3, 9, 21]. В исследовании EFA-trial анализировали влияние статинов на эффект антиагрегантной терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Эффект двойной антиагрегантной терапии оценивали с помощью лазерной и многоэлектродной агрегометрии до начала приема статинов (аторвастатина 40 мг или флувастатина 80 мг) и через 1 мес после. По результатам исследования прием как аторвастатина, так и флувастатина не влиял на показатели агрегации тромбоцитов у данных больных. При этом оценка прогноза у этих пациентов не проводилась [24]. В нашей работе был оценен эффект терапии аторвастатином в низкой (20 мг) и высокой дозах (80 мг) на прогностическое влияние резистентности к антиагрегантной терапии у больных с ОКС. Оказалось, что в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг, сохранялось статистически значимое влияние высокой реактивности тромбоцитов на прогноз ($p=0,003$), в то время как на фоне терапии аторвастатином 80 мг эта взаимосвязь теряла статистическую значимость ($p=0,48$). Данный факт может быть объяснен тем, что на фоне терапии высокими дозами статинов отмечается более выраженное влияние на системное воспаление. Так, в 2011 г. опубликовано исследование с включением 125 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в котором было показано, что раннее назначение статинов в высокой дозе (сим-

вастатин 80 мг) способствует более выраженному снижению маркеров системного воспаления по сравнению с низкой дозой статинов (симвастатин 20 мг) [19]. Точный механизм взаимосвязи системного воспаления с эффектом антиагрегантной терапии в настоящее время не установлен. Остается неясным, является ли повышение агрегации тромбоцитов одним из пусковых механизмов или «свидетелем» многочисленных процессов, в том числе системного воспаления при остром коронарном синдроме, что требует дальнейших исследований.

В нашей работе мы показали, что низкая эффективность антиагрегантной терапии ассоциирована с худшим прогнозом у пациентов с ОКС. Данная взаимосвязь зависит от исходного уровня воспалительных цитокинов и может быть преодолена на фоне проведения терапии высокими дозами статинов.

Л и т е р а т у р а

1. Васильева Е. Ю., Касьянова О. В., Шнектор А. В. Уровень С-реактивного белка и эффективность терапии аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2006. Т. 45, № 1. С. 66–67.
2. Barragan P., Bouvier J. L., Roquebert P. O. et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2003. Vol. 59. P. 295–302.
3. Bhindi R., Ormerod O., Newton J. et al. Interaction between statins and clopidogrel: is there anything clinically relevant? // QJM. 2008. Vol. 101, № 12. P. 915–925.
4. Bonello L., Tantry U. S., Marcucci R. et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56. P. 919–933.
5. Campbell C. L., Steinhubl S. R. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3, № 4. P. 665–669.
6. Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48, № 7. P. 1339–1345.
7. Farré A. J., Tamargo J., Mateos-Cáceres P. J. et al. Old and new molecular mechanisms associated with platelet resistance to antithrombotics // Pharm. Res. 2010. Vol. 27, № 11. P. 2365–2373.
8. Hamm C. W., Bassand J. P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. / Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. P. 2999–3054.
9. Hulot J. S., Collet J. P., Montalescot G. Thienopyridine-associated drug-drug interactions: pharmacologic mechanisms and clinical relevance // Curr. Cardiol. Rep. 2011. Vol. 13. P. 451–458.
10. Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S. et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2008. Vol. 336. № 7637. P. 195–198.
11. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // Circulation. 2011. Vol. 124. e574–e651.
12. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // Circulation. 2004. Vol. 109, № 25. P. 3171–3175.
13. Ridker P. M., Cushman M., Stampfer M. J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // N. Engl. J. Med. 1997. № 336. P. 973–979.
14. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. / JUPITER Trial Study Group // Lancet. 2009. Vol. 373, № 9670. P. 1175–1182.
15. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 836–843.
16. Ridker P. M., Pfeffer M. A., Braunwald E. et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein / The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 230–235.
17. Riesen W. F., Engler H., Risch M. et al. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein // Eur. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 794–799.
18. Sakkinen P., Abbott R. D., Curb J. D. et al. C-reactive protein and myocardial infarction // J. Clin. Epidemiol. 2002. Vol. 55. P. 445–451.
19. Sposito A. C., Santos S. N., de Faria E. C. et al. Timing and dose of statin therapy define its impact on inflammatory and endothelial responses during

- myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31, № 5. P. 1240–1246.
20. *Stefanadi E., Tousoulis D., Antoniades C.* et al. Early initiation of low-dose atorvastatin treatment after an acute ST-elevated myocardial infarction, decreases inflammatory process and prevents endothelial injury and activation // *Int. J. Cardiol.* 2009. Vol. 133, № 2. P. 266–268.
21. *Tafreshi M. J., Zagnoni L. G., Gentry E. J.* Combination of clopidogrel and statins: a hypothetical interaction or therapeutic dilemma? // *Pharmacotherapy.* 2006. Vol. 26, № 3. P. 388–394.
22. *Van de Werf F., Bax J., Betriu A.* et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 2909–2945.
23. *Vasilieva E., Kasyanova O., Shpektor A.* The antiplatelet effect of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome depends on the hs-CRP level // *Acute Card. Care.* 2008. Vol. 10, № 3. P. 181–184.
24. *Wenaweser P., Eshtehardi P., Abrecht L.* et al. A randomised determination of the Effect of Fluvastatin and Atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 104, № 3. P. 554–562.
25. *Wright R. S., Anderson J. L., Adams C. D.* et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2011. Vol. 123. P. 2022–2060.

Поступила 20.06.2012

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.124.3:616.127:616.12-005.4

Особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда с поражением правого желудочка

Д. В. Скрытник*, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор

Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Вовлечение правого желудочка при инфаркте миокарда ухудшает прогноз, приводит к возрастанию числа госпитальных осложнений и увеличению летальности пациентов. В настоящей статье рассматриваются особенности патогенеза и клинического течения инфаркта миокарда с поражением правого желудочка. Обсуждаются особенности медикаментозной терапии и реперфузионная стратегия у пациентов с инфарктом правого желудочка.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, правый желудочек, инфаркт правого желудочка.

Myocardial infarction with right ventricle (RV) involvement worsens the prognosis, leads to hospital complications increase and patient mortality. The peculiarities of pathogenesis and clinical progression of myocardial infarction with right ventricular injury are considered in this paper. The peculiarities of drug therapy and reperfusion therapy in patients with RV infarction are discussed.

Key words: myocardial infarction, right ventricle, right ventricle infarction.

Введение

Первое описание инфаркта миокарда (ИМ) с поражением правого желудочка (ПЖ) относится к 30-м годам прошлого сто-

летия, когда А. Sanders наблюдал больного с ИМ, у которого отмечалась гипотония с признаками повышенного центрального венозного давления при отсутствии хрипов в

* E-mail: dimaskr@rambler.ru