

*О.Е. Запровальная,  
Т.Г. Оврах, О.В. Ткаченко*

*ГУ «Национальный институт  
терапии им. Л.Т. Малой  
НАМН Украины», г. Харьков*

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБО- ЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

### Резюме

В статье приведены результаты исследования возрастных особенностей активности тромбоцитарного гемостаза у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом при двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ). Доказано, что при назначении ДАТ эффективно блокирует агрегацию тромбоцитов у больных вне зависимости от возраста. В то же время, при приеме ДАТ более 3-х месяцев у пациентов старше 60 лет выявлено снижение чувствительности к ацетилсалициловой кислоте, что может способствовать увеличению агрегационной активности и снижению эффективности терапии.

### Ключевые слова

Возрастные особенности, двойная антитромбоцитарная терапия, аспиринорезистентность.

За последние 10 лет в мире и в Украине отмечаются высокие темпы старения населения. Пожилые пациенты представляют быстро растущий сегмент населения с коронарной патологией, поэтому применение стандартных схем лечения у данной категории пациентов привлекает особое внимание. Пациенты старшего возраста, по сравнению с более молодыми пациентами, имеют более высокий риск как ишемических событий, так и риск кровотечений, что приводит к более высокому уровню смертности. Как показали наблюдения, пожилые пациенты более уязвимы к побочным действиям антитромбоцитарных препаратов, и оценить баланс между пользой и риском у этой части населения очень трудно.

Согласно современным рекомендациям, пациенты, перенесшие острый коронарный синдром или транскутанное коронарное вмешательство, должны длительно получать двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота (АСК) + один из антагонистов рецепторов тромбоцитов P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор). Хотя недавние достижения в антитромбоцитарной терапии продемонстрировали целесообразность добавления низких доз антагонистов рецепторов P2Y<sub>12</sub> к АСК, эффективность и длительность данной терапии у пожилых пациентов остается обсуждаемой проблемой из-за нехватки определенных данных именно в этой группе населения [1].

**Цель исследования** – оценка возрастных особенностей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне двойной антитромбоцитарной терапии.

### Материалы и методы

Объектом исследования стали 45 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом трех возрастных групп, находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии (АСК 75-100 мг/сутки и клопидогрель 75 мг/сутки). У всех пациентов по назначению ДАТ был острый ИМ. Первую группу составили 20 пациентов в возрасте до 60 лет (средний возраст 50,04±1,48 лет), 2-ю группу – 13 пациентов в возрасте 61-70 лет (средний возраст 63,62±1,57 года) и 3-ю группу – 12 пациентов старше 70 лет (средний возраст 73±0,96 года). Пациенты включались в исследование через 1 месяц (28,3±1,9 суток) после ИМ и, соответственно, после назначения ДАТ.

Группу контроля составили 30 пациентов без ИБС 3-х возрастных подгрупп: 10 пациентов до 60 лет (средний возраст 47,62±3,44), 10 пациентов 61-70 лет (средний возраст 62,54±3,15 года) и 10 пациентов старше 70 лет (средний возраст 72,75±2,92 года). Лица группы контроля не принимали антитромбоцитарные препараты (АСК, клопидогрел), а также другие препараты, влияющие на показатели тромбоцитарного гемостаза (нестероидные противовоспалительные препараты и др.). Активность агрегации тромбоцитов оценивалась по суммарному индексу (СИАТ, %) АДФ (АДФ-АТ) и арахидонат-индуцированной (Ар-АТ) агрегации тромбоцитов. Исследование агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом с использованием агрегометра «АТ-1» (Российская Федерация). Оценку чувствительности к АСК проводили по определению концентрации

основного метаболита тромбоксана  $V_2$  – 11-дегидро-тромбоксана  $V_2$  в моче (нг/мг креатинина). Исследование проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов производства Assay Designs, Inc. (США). Все обследования проводили в момент включения и через 3 месяца наблюдения.

Полученные результаты были обработаны с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и STATISTICA.

### Результаты и их обсуждение

Исходная АДФ-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов во всех трех возрастных группах пациентов с ИБС достоверно не отличалась ни по сравнению с группой контроля, ни между возрастными группами, что свидетельствует об эффективной блокаде антиагрегантами активности тромбоцитарного гемостаза (табл. 1).

Показатели, оценивающие действие АСК, подтверждали высокую эффективность блокады тромбоксанового пути активации тромбоцитов. Исходные показатели Ар-АТ были достоверно ниже, а показатели уровня метаболита тромбоксана  $V_2$  – достоверно выше, чем в группе контроля, но также сопоставимы между собой (табл. 1), что может указывать на изначально высокую чувствительность к АСК.

Анализ результатов агрегационной активности тромбоцитов не выявил достоверных изменений во всех возрастных группах в динамике наблюдения как при исследовании Ар-АТ, так и при исследовании АДФ-АТ (табл. 2).

В то же время, при исследовании метаболизма тромбоксана было установлено, что в старших возрастных группах (2-я и 3-я группы) отмечалось достоверное увеличение уровня 11-дегидро-ТхВ<sub>2</sub> в моче в динамике наблюдения, что свидетельствует о возможном снижении чувствительности к АСК и развитии аспирино-резистентности (табл. 3).

### Обсуждение

Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) по сравнению с монотерапией АСК при ИБС имеет доказательную базу лишь для пациентов, перенесших транскутанное коронарное вмешательство и ИМ с последующим фибри-

нолизисом. Лечение АСК и клопидогрелем в течение 1 года после ОИМ с подъемом сегмента ST рекомендовано Европейским обществом кардиологов независимо от того, была ли проведена реперфузия, хотя эта рекомендация не подтверждена результатами многоцентровых исследований. В настоящее время нет достоверных данных и для определения оптимальной длительности ДАТ и после планового стентирования стентом с лекарственным покрытием. Длительность ДАТ, согласно текущим рекомендациям, варьирует от 3 до 12 месяцев, в зависимости от типа установленного стента. Как показали недавние исследования, использование ДАТ более 12 месяцев у стентированных пациентов не имело преимуществ по сравнению с монотерапией аспирином в снижении случаев ИМ или сердечной смерти [2-4]. Предварительные данные исследования PRODIGY показали, что пациенты после коронарного стентирования, длительно (24 месяца) принимавшие клопидогрель, имели статистически значимое двукратное увеличение случаев кровотечений без признаков повышения эффективности, по сравнению с пациентами принимавшими клопидогрель 6 месяцев, что ставит под сомнение целесообразность использования столь длительной схемы лечения [2]. Однако результаты данных исследований не берут во внимание возрастных различий, поскольку при проведении статистического анализа в подавляющем большинстве случаев возрастные характеристики не учитываются. Только недавно Американское общество кардиологов при сотрудничестве с Гериатрической Ассо-

**Таблица 1. Показатели активности тромбоцитарного гемостаза у обследованных разных возрастных групп**

Возраст	Группа	СИАТ, %		11-дегидро-ТхВ <sub>2</sub> , нг/мг креатинина
		АДФ-АТ	Ар-АТ	
До 60 лет	контроль	57,48±1,67	15,34±3,31	6,89±1,24
	ИБС	62,95±2,27	7,23±2,80*	2,38±0,24*
61-70 лет	контроль	59,12±1,83	16,29±2,14	7,35±1,77
	ИБС	55,65±3,70	6,18±1,58*	2,83±0,50*
Старше 70 лет	контроль	62,56±2,01	17,31±2,76	8,09±2,01
	ИБС	61,51±9,00	6,55±1,39*	3,07±0,99*

Примечание. \* – достоверно по сравнению с группой контроля данной возрастной группы ( $p < 0,05$ )

**Таблица 2. Суммарный индекс агрегации тромбоцитов в динамике наблюдения у обследованных разных возрастных групп**

Возраст	Группа	СИАТ, %			
		АДФ-АТ включение	АДФ-АТ через 3 месяца	Ар-АТ включение	Ар-АТ через 3 месяца
До 60 лет	контроль	57,48±1,67	55,37±1,56	15,34±3,31	13,89±2,87
	ИБС	62,95±2,27	65,42±1,91	7,23±2,80*	8,35±2,79
61-70 лет	контроль	59,12±1,83	61,62±1,88	16,29±2,14	15,93±3,72
	ИБС	55,65±3,70	59,38±2,58	6,18±1,58*	7,11±1,65
Свыше 70 лет	контроль	62,56±2,01	60,59±2,45	17,31±2,76	16,96±3,55
	ИБС	61,51±9,00	65,51±4,37	6,55±1,39*	8,55±2,53

Примечание. \* – достоверно по сравнению с группой контроля данной возрастной группы ( $p < 0,05$ )

**Таблиця 3. Динаміка рівня 11-дегідро-ТхВ<sub>2</sub> в мочі у обстежених різних вікових груп**

Вік	Група	11-дегідро-ТхВ <sub>2</sub> , нг/мг креатиніна	
		включення	Через 3 місяця
До 60 років	контроль	6,89±1,24	6,62±1,43
	ИБС	2,38±0,24*	3,37±1,14
61-70 років	контроль	7,35±1,77	7,28±1,54
	ИБС	2,83±0,50*	6,10±0,87 <sup>#</sup>
Старше 70 років	контроль	8,09±2,01	7,95±1,84
	ИБС	3,07±0,99*	7,03±1,12 <sup>#</sup>

Примечания. 1. \* - достоверно по сравнению с группой контроля данной возрастной группы ( $p < 0,05$ ). 2. <sup>#</sup> - достоверно по сравнению с визитом включения в динамике лечения ( $p < 0,05$ )

циацией кардіологів рекомендовало реєструвати похилих пацієнтів, щоб визначити їх удельний вага серед всіх пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Разночтения в длительности проведения ДАТ часто приводят к ранней отмене одного из антиагрегантов, особенно у пациентов старших возрастных групп, в связи с наличием у них высокого риска геморрагических осложнений [1]. В то же время, наряду с высоким риском кровотечений, у пожилых пациентов часто отмечается и существенное повышение риска ишемических событий. При этом четкие рекомендации о том, как соблюсти баланс между тромботическими и геморрагическими рисками, отсутствуют. Недавно завершившееся многоцентровое исследование SENIOR-PLATELETS выявило новую серьезную проблему антитромбоцитарной терапии у пожилых пациентов [5]. Было установлено, что на фоне проводимой ДАТ (АСК 75 мг/сутки+клопидогрел 75 мг/сутки) уровень остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов старше 75 лет был в два-три раза выше

уровня пациентов в возрасте менее 75 лет.

Результаты, подтверждающие снижение эффективности терапии АСК с возрастом, были зафиксированы и в исследовании ученых Института геронтологии НАМН Украины. В.Ю. Лишневская с соавторами доказала, что особую клиническую значимость и серьезную опасность для пациентов представляет приобретенная резистентность к АСК [6]. Снижение чувствительности к АСК

происходит на фоне длительного приема препарата, при этом своевременная диагностика развившейся резистентности крайне затруднена, что еще больше увеличивает риск возникновения острых сосудистых осложнений [7-9].

Полученные нами результаты показали, что у пожилых пациентов на фоне ДАТ может развиваться резистентность к АСК, что увеличивает риск развития ишемических сердечно-сосудистых событий.

### Выводы

При назначении ДАТ эффективно блокирует АДФ-АТ и Ар-АТ агрегацию тромбоцитов у больных с постинфарктным кардиосклерозом вне зависимости от возраста. Однако у пациентов старше 60 лет уже через 3 месяца приема ДАТ отмечается прогрессирующее снижение чувствительности к АСК, что может способствовать увеличению агрегационной активности и снижению эффективности терапии, что делает раннюю отмену одного из антиагрегантов ДАТ крайне нежелательной и опасной.

### Список использованной литературы

1. Toward a therapeutic window for antiplatelet therapy in the elderly / Gurbel P.A., Ohman E.M., Jeong Y.-H. Udaya S. Tantry U.S. // *Eur. Heart J.* - 2012 - Vol.33. - P.1187-1189.
2. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Randomized Multicenter Trial / Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. - *Circulation.* - 2012. - Vol.125. - P.2015-2026.
3. RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation) / Kim BK, Hong MK, Shin DH et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2012. - Vol.60. - P.1340-1348.
4. Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials / Valgimigli M, Park SJ, Kim HS et al. // *Int J Cardiol.* - 2013. Режим доступа: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0167-5273/PIIS016752731300466X.pdf>
5. High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the SENIOR-PLATELET study / Silvain J., Cayla G., Hulot J.S. et al. // *Eur Heart J.* - 2012. - Vol.33. - P.1241-1249.
6. Предикторы развития вторичной аспиринорезистентности у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / Лишневская В.Ю., Бодрецкая Л.А., Коберник Н.Н. и др. // *Тромбоз, гемостаз и реология.* - 2012. - №2(50). - С. 42-49.
7. Коркушко О.В. Тромбоциты (физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия) / Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. - К.: Медкнига, 2011.- 240 с.
8. Предикторы вторичной резистентности к ацетилсалициловой кислоте у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / Лишневская В.Ю., Бодрецкая Л.А., Коберник Н.Н. и др. // *УКЖ.* - 2012 - № 1. - С.42-49.
9. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis / Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. // *Brit. Med. J.* -2008.-V. 336.-P. 195-198.

### AGE FEATURES OF PLATELET HEMOSTASIS WITH DUAL ANTIPLATELET THERAPY O. Zaprovalna, T.G. Ovrakh, O.V. Tkachenko

#### Summary

The results of the study age-platelet activity of hemostasis in patients with postinfarction cardiosclerosis dual antiplatelet therapy (DAT). It is proved, when assigning DAT effectively blocks platelet aggregation in patients regardless of age. After 3 months of DAT patients aged 60 showed a reduction in sensitivity to acetylsalicylic acid, which can increase aggregation activity and reduce the effectiveness of therapy.

**Keywords:** age-specific, dual antiplatelet therapy, aspirin resistance.