УДК 616-005.4-092-085:616.155.25-008.1:616.379-008.64

ISSN 1605-7295

Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

С.А. Серік,
Т.Г. Оврах

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Мета роботи — вивчення особливостей впливу подвійної антитромбоцитарної терапії на показники тромбоцитарного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД) після гострого коронарного синдрому (ГКС) з урахуванням стану вуглеводного та ліпідного обміну.

Матеріали та методи. Обстежено 48 хворих на ІХС, які за (6 ± 2) тиж до включення в дослідження перенесли ГКС та приймали подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота (АСК) 75—100 мг/добу та клопідогрель 75 мг/добу), з них 30 хворих з ЦД 2 типу та 18 хворих без ЦД. Групи порівняння склали 30 хворих на ІХС, які приймали лише АСК 75—100 мг/добу, з них 15 хворих з ЦД 2 типу та 15 хворих без ЦД. До групи контролю увійшло 15 осіб без ІХС та ЦД, які не приймали антитромбоцитарних препаратів. Оцінювали показники тромбоцитарного гемостазу (тромбоцитограма, агрегація тромбоцитів, індукована аденозиндифосфатом (АДФ)/арахідоновою кислотою (арахідонат)), вуглеводного (глюкоза натще, глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}), інсулін, індекс HOMA-IR) та ліпідного (загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)) обмінів.

Результати та обговорення. У хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу після ГКС при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії середній об'єм тромбоцитів (MPV) був більшим, ніж у хворих без ЦД, при відсутності розбіжностей в кількості тромбоцитів. У хворих на ІХС після ГКС подвійна антитромбоцитарна терапія ефективно блокувала АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів незалежно від наявності ЦД, тоді як арахідонат-індукована агрегація у хворих із ЦД пригнічувалась меншою мірою, ніж у хворих без ЦД. Лише у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД, які перенесли нещодавно ГКС та перебували на подвійній антитромбоцитарній терапії, встановлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем HbA_{1c} та сумарним індексом арахідонат-індукованої агрегації тромбоцитів (CIAT-арахідонат) ($r = 0,39$; $p = 0,05$), HbA_{1c} та MPV ($r = 0,35$; $p = 0,05$), MPV та ХС ЛПНЩ ($r = 0,61$; $p = 0,03$) і ЗХС та CIAT-АДФ ($r = 0,49$; $p = 0,05$).

Висновки. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД після ГКС на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії із застосуванням АСК та клопідогрелю виявлено ознаки більшої, ніж у хворих без ЦД, залишкової реактивності тромбоцитів, яка, вочевидь, саме при ГКС значною мірою обумовлюється гіперглікемією та гіперхолестеринемією, тоді як при стабільній ІХС ці чинники відіграють у підвищенні активації тромбоцитів при ЦД менш помітну роль.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Оврах Тамара Геннадіївна
мол. наук. співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 370-21-51
E-mail: tamara_ovrah@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 7 жовтня 2015 р.

Ключові слова:
ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тромбоцити.

Серцево-судинні захворювання є головною причиною смертності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД). Згідно з даними метааналізу щодо вивчення факторів ризику виникнення ІХС, що включав в себе 700 тис. осіб без ознак ІХС на початку дослідження, наявність

ЦД вдвічі підвищує ризик виникнення ІХС, інсульту та серцево-судинної смертності [9]. ЦД є незалежним предиктором виникнення повторних серцево-судинних подій і після перенесеного ГКС. Так, при аналізі даних 140 903 пацієнтів з ГКС, з яких 27,4 % мали ЦД 2 типу, встановлено, що, незважаючи на терапію, ризик виникнення повторних серцево-судинних подій вже через 1 рік після індексної події у пацієнтів з ЦД був на 9,7 % вищий, ніж у пацієнтів без ЦД, а через 3 роки ця різниця збільшилась і дорівнювала 10,2 % [6].

Причиною високої серцево-судинної захворюваності і смертності хворих на ЦД є притаманний їм атеротромботичний стан, найважливішими чинниками розвитку якого є множинні порушення системи гемостазу (підвищення коагуляції, фібринолізу, гіперреактивність тромбоцитів, порушення ендотеліальної дисфункції). У пацієнтів з ЦД підвищена активність тромбоцитів відзначається вже на ранніх стадіях захворювання і може передувати розвитку серцево-судинних захворювань [31]. І навіть попри прийом антитромбоцитарних препаратів, ризик виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів із ІХС та ЦД залишається вищим, ніж у пацієнтів без ЦД [17]. Так, за даними дослідження CURE, частота серцево-судинної смертності, інфаркту міокарда, інсульту у хворих з ЦД при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії (клопідогрель + АСК) була майже вдвічі більшою, ніж у хворих без ЦД, і дорівнювала 14,2 % порівняно з 7,9 % відповідно [5]. Поява нових, більш агресивних антитромбоцитарних препаратів цієї проблеми у хворих з ЦД остаточно не вирішила. Результати проведених порівняльних досліджень з вивчення ефективності прасугреля та тікагрелора у хворих з ГКС неоднозначні, хоча деякі з них і демонструють певні переваги цих препаратів над клопідогрелем, але у хворих з ЦД смертність та ризик виникнення повторних коронарних подій при застосуванні прасугреля та тікагрелора залишаються вищими, ніж у хворих без ЦД [26, 32, 34].

Загалом, незважаючи на численні дослідження особливостей і механізмів порушень функції тромбоцитів при ЦД, чинники, що визначають ефекти антитромбоцитарних препаратів у хворих на ЦД, з'ясовані недостатньо і залишаються невирішеною проблемою, що потребує подальшого вивчення для визначення нових ефективних стратегій лікування та прогнозування атеротромботичних подій у хворих з ІХС в поєднанні з ЦД.

Мета роботи — вивчення особливостей впливу подвійної антитромбоцитарної терапії на показники тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу після ГКС з урахуванням стану вуглеводного та ліпідного обміну.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 48 хворих на ІХС, які за (6 ± 2) тиж до включення в дослідження перенесли ГКС та приймали подвійну антитромбоцитарну терапію (АСК 75—100 мг/добу та клопідогрель 75 мг/добу), з них 30 хворих з ЦД та 18 хворих без ЦД. Групи порівняння склали 3 хворих на стабільну ІХС, які приймали лише АСК 75—100 мг/добу, з них 15 хворих з ЦД 2 типу та 15 хворих без ЦД. До групи контролю увійшло 15 осіб без ІХС та ЦД, які не приймали антитромбоцитарних препаратів.

Усі хворі на ІХС, окрім антитромбоцитарних препаратів, отримували стандартну терапію: статини (хворі основної групи приймали аторвастатин у дозі 40—80 мг на добу чи розувастатин у дозі 20—40 мг на добу, груп порівняння — аторвастатин у дозі 10—40 мг на добу чи розувастатин у дозі 10—20 мг на добу), блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту чи антагоністи рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію, діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, інгібітори протонової помпи. Усі хворі з ЦД отримували метформін в дозах 500—2000 мг на добу або комбінацію препаратів сульфанілсечовини (гліклазид у дозі 30—60 мг на добу або глімепірид у дозі 1—3 мг на добу) з метформіном (табл. 1).

Усім пацієнтам проводилось антропометричне обстеження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою [33]:

$$ІМТ = (маса\ тіла\ (кг))/(зріст\ (м))^2.$$

Для оцінки тромбоцитарного гемостазу визначали загальну кількість тромбоцитів (PLT), середній об'єм тромбоцитів (MPV) та розподіл тромбоцитів за об'ємом (PDW) на автоматичному гематологічному аналізаторі MYTHIC18 (Франція). Агрегаційну активність тромбоцитів досліджували за допомогою індукованої аденозиндифосфатом (АДФ)/арахідоновою кислотою (арахідонат) агрегаційної здатності тромбоцитів турбідиметричним методом на агрегометрі «ЕКСТРЕМ» № А001 виробництва НВО при КНЦ РАМН (Російська Федерація) з оцінкою сумарного індексу агрегації тромбоцитів (CIAT, %). Для індукції агрегації застосовували АДФ (препарат виробництва Sigma (USA)) у кінцевій концентрації $1{,}0 \cdot 10^{-5}$ моль/л та арахідонат (препарат виробництва Sigma (USA)) у кінцевій концентрації 1,0 ммоль/л.

При дослідженні вуглеводного обміну визначали глюкозу натще в плазмі крові глюкозоок-

Таблиця 1. Супутня терапія обстежених груп хворих

Показник	Хворі на ІХС та ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 30)	Хворі на ІХС без ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 18)	Хворі на ІХС та ЦД на АСК (n = 15)	Хворі на ІХС без ЦД на АСК (n = 15)
Блокатори бета-адренорецепторів, n (%)	28 (93,33)	17 (94,44)	12 (80,00)	15 (100,00)
Інгібітори АПФ, n (%)	18 (60,00)	14 (77,78)	10 (66,67)	11 (73,33)
Антагоністи рецепторів ангіотензину II, n (%)	10 (33,33)	1 (5,56)	3 (20,00)	0
Антагоністи кальцію, n (%)	8 (26,67)	6 (33,33)	9 (60,00)	0
Діуретики, n (%)	9 (30,00)	4 (22,22)	3 (20,00)	0
Статини, n (%)	30 (100,00)	18 (100,00)	15 (100,00)	15 (100,00)
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, n (%)	2 (6,67)	2 (11,11)	1 (6,67)	0
Інгібітори протонової помпи, n (%)	9 (30,00)	9 (50,00)	0	0
Метформін, n (%)	30 (100,00)	0	14 (93,33)	0
Препарати сульфанілсечовини, n (%)	9 (30,00)	0	5 (33,33)	0

сидантним методом, глікований гемоглобін (HbA_{1c}) — імуноферментним методом з використанням реактивів фірми Human (Німеччина) та інсулін крові натще — імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Insulin ELISA виробництва DRG Instruments GmbH (Німеччина). Для визначення інсулінорезистентності обчислювали індекс HOMA IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) за формулою [19]:

HOMA-IR = глюкоза крові натще (ммоль/л) × × інсулін крові натще (мкОД/л) / 22,5.

Рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали ферментативним методом з використанням наборів реактивів Cormay (Польща). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у крові обчислювали за формулою Friedewald:

ХС ЛПНЩ = ЗХС (ммоль/л) – – (ХС ЛПВЩ + (ТГ/2,2)) (ммоль/л).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета програми Statistica for Windows 6.0. Обчислювали середню величину (M) та стандартну похибку середнього (m). Достовірність отриманих даних встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Розбіжності між порівнюваними показниками визнавались достовірними, якщо значення достовірності було більше або дорівнювало 95 % ($p < 0,05$). Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Наявність зв'язку вважалася статистично підтвердженою, якщо значущість коефіцієнта кореляції приймала значення менше або рівне 0,05. Використовували також непараметричні таблиці спряженості з обчисленням критерію χ^2.

Результати та обговорення

Групи обстежених пацієнтів не відрізнялись за віком, статтю та ІМТ (табл. 2). Серед хворих основної групи, які перебували на подвійній антитромбоцитарній терапії, за (6 ± 2) тиж до включення у дослідження переважна більшість перенесли інфаркт міокарда: 73,33 % пацієнтів з ЦД та 83,33 % пацієнтів без діабету. Нестабільну стенокардію за індексну подію мали 26,67 % пацієнтів з ЦД та 16,67 % пацієнтів без ЦД. Кількість хворих, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аортокоронарне шунтування (АКШ), в групах з ЦД і без ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії достовірно не відрізнялась, так само, як і в групах хворих на ІХС, які отримували тільки АСК.

У групах на подвійній антитромбоцитарній терапії відсоток проведених ЧКВ та АКШ був вищим, ніж у групах на АСК, як у хворих з ЦД, так і без нього. Постінфарктний кардіосклероз (річної або більше давнини) в анамнезі відзначався у 23,33 % хворих на ІХС та ЦД і 11,11 % хворих на ІХС без ЦД, які перебували на подвійній антитромбоцитарній терапії, та у 46,67 % хворих на ІХС та ЦД і 73,33 % хворих з ІХС без ЦД, які перебували на АСК. На гіпертонічну хворобу страждали практично всі хворі (табл. 2).

При порівнянні показників тромбоцитограми у хворих на ІХС при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії виявлено, що у хворих з ЦД MPV був достовірно вищим, ніж у хворих без ЦД ($p < 0,05$), а кількість тромбоцитів та PDW не відрізнялась ($p > 0,05$) (табл. 3).

Так само, як у групах хворих на подвійній терапії, в групах на терапії АСК показник MPV у хворих з ЦД був достовірно вищим, ніж у хво-

Таблиця 2. Клінічна характеристика обстежених груп хворих (M ± m)

Показник	Хворі на ІХС та ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 30)	Хворі на ІХС без ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 18)	Хворі на ІХС та ЦД на АСК (n = 15)	Хворі на ІХС без ЦД на АСК (n = 15)	Група контролю (n = 15)
Чоловіки, n, (%)	18 (60,00)	12 (66,67)	8 (53,33)	10 (66,67)	8 (53,33)
Жінки, n, (%)	12 (40,00)	6 (33,33)	6 (46,67)	5 (33,33)	7 (46,67)
Вік, років	59,23 ± 1,33	52,95 ± 2,48	61,19 ± 1,87	58,83 ± 1,65	53,00 ± 2,96
Індекс маси тіла, кг/м^2	32,42 ± 0,77	30,36 ± 1,24	32,85 ± 1,13	30,05 ± 0,92	28,64 ± 1,81
Індексна подія — інфаркт міокарда, n, (%)	22 (73,33)	15 (83,33)	0	0	0
Індексна подія — нестабільна стенокардія, n, (%)	8 (26,67)	3 (16,67)	0	0	0
Постінфарктний кардіосклероз в анамнезі, n, (%)	7 (23,33)	2 (11,11)	7 (46,67)	11 (73,33)	0
ЧКВ в анамнезі, n, (%)	10 (33,33)	8 (53,33)	0	2 (13,33)	0
АКШ в анамнезі, n, (%)	3 (10,00)	1 (5,55)	0	0	0
Гіпертонічна хвороба, n, (%)	30 (100,00)	17 (94,44)	15 (100,00)	15 (100,00)	6 (40,00)

Таблиця 3. Показники тромбоцитограми обстежених груп хворих (M ± m)

Показник	Хворі на ІХС та ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 30)	Хворі на ІХС без ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 18)	Хворі на ІХС та ЦД на АСК (n = 15)	Хворі на ІХС без ЦД на АСК (n = 15)	Група контролю (n = 15)
PLT, м/мм^3	223,31 ± 11,33 $p_{1—3,1—4,\ 1—5} < 0,05$	203,74 ± 13,64	188,51 ± 15,61	195,86 ± 11,62	196,87 ± 11,72
MPV, fL	8,34 ± 0,12 $p_{1—2,1—4,1—5} < 0,05$	7,95 ± 0,11	8,23 ± 0,11 $p_{3—4} < 0,01$	7,74 ± 0,16	7,95 ± 0,14
PDW, %	13,03 ± 0,63	11,86 ± 0,88	10,87 ± 1,03	11,59 ± 1,05	13,18 ± 1,23

Примітка. $p_{1—2,\ 1—3,\ 1—4,\ 1—5,\ 3—4}$ — достовірність відмінностей показників між групами.

рих без ЦД ($p < 0,01$), а за кількістю тромбоцитів та PDW достовірних відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$) (табл. 3).

Кількість тромбоцитів у хворих на ІХС та ЦД була достовірно більшою на подвійній анитромбоцитарній терапії, ніж у хворих, які приймали АСК ($p < 0,05$), тоді як MPV та PDW у цих групах практично не відрізнялися ($p > 0,05$). Достовірних відмінностей у показниках MPV, PDW та кількості тромбоцитів між групами хворих на ІХС без ЦД на подвійній терапії і на монотерапії АСК знайдено не було ($p > 0,05$) (див. табл. 3).

При порівнянні показників тромбоцитограми між основною та контрольною групами відзначено, що кількість тромбоцитів та MPV у хворих на ІХС та ЦД, які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, була значно більшою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), а PDW не відрізнявся ($p > 0,05$). А між хворими на ІХС без ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії і особами контрольної групи достовірних відмінностей за жодним із цих показників не виявлено ($p > 0,05$) (див. табл. 3).

При аналізі агрегаційної активності тромбоцитів було встановлено, що на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії CIAT-арахідонат у хворих на ІХС з ЦД був достовірно вищим, ніж у хворих на ІХС без ЦД ($p < 0,05$). Водночас достовірних розбіжностей з боку CIAT-АДФ між цими групами не спостерігалось ($p > 0,05$) (табл. 4).

У хворих на ІХС з ЦД, які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, CIAT-АДФ був значно нижчим, ніж у хворих, які отримували тільки АСК ($p < 0,01$), тоді як CIAT-арахідонат між цими групами достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) (табл. 4).

Аналогічні результати були отримані і в хворих на ІХС без ЦД: CIAT-АДФ на подвійній терапії був достовірно нижчим, ніж на терапії АСК ($p < 0,001$), а достовірних відмінностей між показниками CIAT-арахідонат знайдено не було ($p > 0,05$) (див. табл. 4).

Так само, як і в хворих на ІХС при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії, при порівнянні показників агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на ІХС, які перебували лише на АСК, виявилось, що CIAT-арахідонат у хворих з ЦД був достовірно вищим, ніж у хворих без ЦД ($p < 0,05$), а достовірних розбіжностей за

Таблиця 4. Показники агрегаційної активності тромбоцитів обстежених груп хворих (M ± m)

Показник	Хворі на ІХС та ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 30)	Хворі на ІХС без ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 18)	Хворі на ІХС та ЦД на АСК (n = 15)	Хворі на ІХС без ЦД на АСК (n = 15)	Група контролю (n = 15)
CIAT-АДФ, %	54,81 ± 2,39 $p_{1—}5 < 0{,}001$ $p_{1—3,1—4} < 0{,}01$	50,44 ± 2,11 $p_{2—4,\ 2—5} < 0{,}001$	65,39 ± 2,35 $p_{3—5} < 0{,}05$	66,57 ± 5,16 $p_{4—5} < 0{,}05$	73,98 ± 2,94
CIAT-арахідонат, %	15,31 ± 1,89 $p_{1—5} < 0{,}001$ $p_{1—2,\ 1—4} < 0{,}05$	7,49 ± 1,59 $p_{2—5} < 0{,}001$	13,60 ± 2,07 $p_{3—4,\ 3—5} < 0{,}05$	6,87 ± 1,59 $p_{4—5} < 0{,}05$	32,15 ± 4,89

Примітка. $p_{1—2,\ 1—3,\ 1—4,\ 2—4,\ 2—5,\ 3—4,\ 3—5,\ 4—5}$ — достовірність відмінностей показників між групами.

Таблиця 5. Показники вуглеводного обміну обстежених груп хворих (M ± m)

Показник	Хворі на ІХС та ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 30)	Хворі на ІХС без ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 18)	Хворі на ІХС та ЦД на АСК (n = 15)	Хворі на ІХС без ЦД на АСК (n = 15)	Група контролю (n = 15)
Глюкоза крові натще, ммоль/л	8,20 ± 0,40 $p_{1—2,1—4,1—5} < 0{,}0001$	4,97 ± 0,12 $p2_{—3} < 0{,}05$	7,57 ± 0,43 $p_{3—5,\ 3—4} < 0{,}0001$	4,82 ± 0,14	4,91 ± 0,20
HbA_{1c}, %	7,19 ± 0,18 $p_{1—2,1—4,1—5} < 0{,}0001$	5,30 ± 0,16 $p_{2—3} < 0{,}05$	6,70 ± 0,35 $p_{3—5,\ 3—4} < 0{,}05$	4,97 ± 0,23	4,88 ± 0,24
Інсулін, мкОд/мл	23,43 ± 2,10	17,32 ± 1,53	28,39 ± 5,55	15,85 ± 3,14	16,05 ± 2,56
HOMA-IR	8,13 ± 0,82 $p_{1—2,1—4,1—5} < 0{,}001$	3,73 ± 0,40 $p_{2—3} < 0{,}0001$	9,14 ± 1,34 $p_{3—5} < 0{,}05$	3,42 ± 0,79	3,28 ± 0,63

Примітка. $p_{1—2,\ 1—4,\ 1—5,\ 2—3,\ 3—4,\ 3—5}$ — достовірність відмінностей показників між групами.

Таблиця 6. Показники ліпідного обміну обстежених груп хворих (M ± m)

Показник	Хворі на ІХС та ЦД на подвійній антитромбооцитарній терапії (n = 30)	Хворі на ІХС без ЦД на подвійній антитромбоцитарній терапії (n = 18)	Хворі на ІХС та ЦД на АСК (n = 15)	Хворі на ІХС без ЦД на АСК (n = 15)	Група контролю (n = 15)
ЗХС, ммоль/л	3,65 ± 0,17 $p_{1—5} < 0{,}001$	3,97 ± 0,18 $p_{2—5} < 0{,}001$	4,03 ± 0,16 $p_{3—5} < 0{,}01$	3,99 ± 0,05 $p_{4—5} < 0{,}01$	5,24 ± 0,33
ТГ, ммоль/л	1,78 ± 0,24	1,76 ± 0,24	1,85 ± 0,31	1,57 ± 0,29	1,35 ± 0,18
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02 ± 0,04 $p1_{—5} < 0{,}001$	1,06 ± 0,05 $p_{2—5} < 0{,}001$	1,16 ± 0,13 $p_{3—5} < 0{,}05$	1,14 ± 0,05 $p_{4—}5 < 0{,}05$	1,54 ± 0,15
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,83 ± 0,16 $p_{1—5} < 0{,}01$	2,12 ± 0,14 $p_{2—5} < 0{,}01$	2,06 ± 0,19 $p_{3—5} < 0{,}01$	1,93 ± 0,17 $p_{4—}5 < 0{,}01$	2,94 ± 0,33

Примітка. $p_{1—5,\ 2—5,\ 3—5,\ 4—5}$ — достовірність відмінностей показників між групами.

CIAT-АДФ між цими групами не спостерігалось ($p > 0{,}05$) (табл. 4).

Показники агрегатометрії пацієнтів, які не приймали антиагрегантів були значуще вищими як у групах хворих, що приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, так і в групах хворих на АСК, незалежно від наявності ЦД ($p < 0{,}05$) (див. табл. 4).

Оцінка вуглеводного обміну хворих на ІХС та ЦД показала, що рівень глюкози крові натще, HbA1c та індекс HOMA-IR були значно вищими, ніж у хворих без ЦД ($p < 0{,}05$). Рівень інсуліну між групами достовірно не відрізнявся (табл. 5).

Рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у хворих на ІХС були практично однакові, незалежно від наявності ЦД ($p > 0{,}05$) (табл. 6).

При порівнянні показників ліпідного обміну було виявлено, що в групі контролю, де хворі не приймали статинів, рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ були достовірно вищими, ніж у групах ІХС на тлі прийому статинів ($p < 0{,}01$), а рівень тригліцеридів між цими групами не відрізнявся ($p > 0{,}05$) (див. табл. 6).

При проведенні аналізу взаємозв'язків між показниками тромбоцитарного гемостазу з одного боку й показниками вуглеводного та ліпідного обміну з іншого, в групі хворих на ІХС та ЦД на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії були встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем HbA_{1c} та CIAT-арахідонат ($r = 0{,}39$; $p = 0{,}05$), HbA_{1c} та MPV ($r = 0{,}35$; $p = 0{,}05$), MPV та ХС ЛПНЩ ($r = 0{,}61$; $p = 0{,}03$) і ЗХС та CIAT-АДФ ($r = 0{,}49$; $p = 0{,}05$), що може свідчити про стиму-

люючий вплив гіперглікемії та гіперліпідемії на активність тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС з ЦД після нещодавно перенесеного ГКС. У пацієнтів з ЦД на АСК, у хворих на ІХС без ЦД при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії та АСК кореляційних зв'язків між показниками тромбоцитарного гемостазу та вуглеводного або ліпідного обміну не виявлено.

Таким чином, у результаті проведеного нами дослідження встановлено, що на тлі прийому подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих на ІХС після нещодавно перенесеного ГКС при наявності ЦД 2 типу кількість тромбоцитів була практично такою ж, як і у хворих без ЦД, але значно вищою, ніж у хворих на ІХС (як з діабетом, так і без нього), які приймали АСК, і осіб, які не приймали антиагрегантів. Характерною рисою хворих на ІХС у поєднанні з ЦД було те, що при прийомі як подвійної антитромбоцитарної терапії, так і тільки АСК показники MPV були вищими, ніж у хворих без ЦД. Результати агрегатометрії свідчать, що арахідонат-індукована агрегаційна активність тромбоцитів хворих на ІХС та ЦД, і на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії, і при прийомі АСК значно вища, ніж у хворих без ЦД, а показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів суттєво не відрізняються. Однак, незалежно від наявності ЦД, при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії рівень CIAT-АДФ був нижчим, ніж при прийомі АСК. Звертають на себе увагу дані кореляційного аналізу, відповідно до яких лише в групі хворих на ІХС з ЦД, які перенесли нещодавно ГКС та отримували подвійну антитромбоцитарну терапію, встановлені прямі кореляційні взаємозв'язки показників тромбоцитарного гемостазу з показниками вуглеводного та ліпідного обміну.

Тромбоцити відіграють центральну роль у патогенезі ІХС, а MPV є одним з показників активації тромбоцитів [24]. У багатьох дослідженнях, присвячених вивченню функції тромбоцитів у пацієнтів з ЦД, були виявлені порушення морфології та функції тромбоцитів, а MPV у хворих на діабет був значно більшим, ніж у пацієнтів без діабету, що може сприяти більш високій реактивності тромбоцитів і виникненню атеротромботичних ускладнень, які спостерігаються у цих пацієнтів [1, 15, 22]. Збільшення MPV є фактором ризику інфаркту міокарда, церебральної ішемії та транзиторної ішемічної атаки [21]. Однак існують дослідження, в яких було показано, що у хворих на ЦД MPV не пов'язаний з реактивністю тромбоцитів і ризиком виникнення атеротромботичних ускладнень і тому не може розглядатися як фактор ризику серцево-судинних захворювань [7, 8].

Результати нашого дослідження підтверджують, що у хворих з ЦД, як після перенесеного нещодавно ГКС на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії, так і при стабільних формах ІХС на тлі прийому АСК, середній об'єм тромбоцитів був значно більшим, ніж у хворих без ЦД і пацієнтів, які не приймають антиагрегантів. При цьому кількість тромбоцитів між групами на подвійній терапії не залежала від наявності ЦД, але тільки у хворих з ЦД вона була значно більшою за осіб, які не приймали антиагрегантів. При порівнянні кількості тромбоцитів між групами на подвійній терапії та АСК встановлено, що лише у хворих з ЦД вона була більшою при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії порівняно з терапією АСК. Тільки в групі хворих на ІХС та ЦД, які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, були встановлені прямі кореляційні зв'язки між MPV та HbA_{1c}, що узгоджується з даними реєстру NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [27], де були виявлені значні кореляції між MPV і ступенем глікемічного контролю тільки у хворих на ЦД. Передбачається, що збільшення MPV при ЦД може бути пов'язаним з осмотичним набряканням тромбоцитів в умовах гіперглікемії [18]. Підвищення MPV призводить до протромботичного стану за рахунок зростання рівнів тромбоксану А2 (ТХА2) та В2, молекул адгезії, таких як Р-селектин та глікопротеїн IIb/IIIa, та звільнення β-тромбоглобуліну [13]. З іншого боку, високий показник MPV є незалежним предиктором поганої відповіді на подвійну антитромбоцитарну терапію [14]. Недавній метааналіз, проведений у 3 тис. осіб, показав, що, незважаючи на прийом подвійної антитромбоцитарної терапії, підвищений MPV був пов'язаний із зростанням смертності та рестенозом після інфаркту міокарда і ЧКВ [4].

У багатьох дослідженнях було показано, що тромбоцити при ЦД характеризуються підвищеною адгезією, активацією та агрегацією [25], а пацієнти з ЦД, які перенесли ГКС або ЧКВ, мають низьку відповідь на прийом клопідогрелю і більш високий ризик повторних серцево-судинних подій, ніж пацієнти без ЦД [11, 16, 28, 29]. Вважається, що ЦД є незалежним предиктором високої реактивності тромбоцитів [3, 23]. У дослідженні OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus study) після стимуляції тромбоцитів АДФ агоністом дві третини хворих на ЦД, які перебували на подвійній антитромбоцитарній терапії (АСК 75—100 мг на добу і клопідогрель 75 мг на добу), мали залишкову агрегацію тромбоцитів > 50 %. При підвищенні дози клопідогрелю до 150 мг на добу

реактивність тромбоцитів пригнічувалася помірно [2]. Навіть застосування більш потужних антитромбоцитарних препаратів, таких як прасугрель і тікагрелор, що довели свою перевагу над клопідогрелем у хворих з ГКС після ЧКВ [32, 34], не здатне поки що вирішити проблему високої реактивності тромбоцитів та її клінічних наслідків у пацієнтів з ЦД. Так, за результатами дослідження TRITON-TIMI 38, прасугрель набагато ефективніше знижував агрегаційну активність тромбоцитів порівняно з клопідогрелем у хворих з ГКС після ЧКВ, особливо в осіб з ЦД. Частота виникнення первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт) була достовірно нижчою при прийомі прасугрелю порівняно з клопідогрелем як у хворих з ЦД (12,2 проти 17 %), так і без нього (9,9 проти 12,1 %). Однак частота подій була вищою в групі з ЦД, ніж без ЦД, як при прийомі клопідогрелю, так і прасугрелю [35]. На противагу цьому, в дослідженні TRILOGY не було продемонстровано переваг прасугрелю в групі хворих з ЦД, хоча для всієї популяції хворих частота повторних коронарних подій на прасугрелі була нижчою, ніж на клопідогрелі [26]. Тікагрелор у хворих з ГКС в дослідженні PLATO значно знижував первинну комбіновану точку й окремо смертність від усіх причин, частоту інфарктів міокарда і тромбозів стента в пацієнтів без ЦД. У підгрупі пацієнтів з ЦД цей ефект не досяг номінальної статистичної значущості [16, 32].

У нашому дослідженні на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії достовірних розбіжностей з боку CIAT-АДФ між групами з ЦД та без нього не спостерігалось, однак відзначалося підвищення показників CIAT-арахідонат в групі хворих з ЦД порівняно з хворими без ЦД. Аналогічні результати отримані й при порівнянні груп хворих, які приймали АСК. Однак розбіжностей в показниках CIAT-арахідонат між подвійною терапією та монотерапією АСК, як у хворих з ЦД, так і без нього, знайдено не було. Це може свідчити про резистентність до АСК у пацієнтів з ЦД та обумовлювати зниження ефективності антитромбоцитарної терапії. Подібні результати були отримані і в інших дослідженнях, де 10—40 % пацієнтів з ЦД, незважаючи на прийом АСК, при біохімічному тестуванні мали високу залишкову реакційну здатність тромбоцитів [10, 20].

Ймовірними причинами тромботичних порушень при ЦД вважаються гіперглікемія, інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпідемія, що призводять до прискореного обороту тромбоцитів, гіперпродукції проагрегантів (тромбоксан, тромбін), підвищують експресію глікопротеїну Ib, посилюють імунозапальну активність, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію (зниження синтезу NO, простацикліну). Усі ці порушення змінюють фармакокінетику основних антиагрегантів і тим самим впливають на ефективність та безпечність терапії [12, 11, 30].

Спираючись на виявлені нами кореляційні зв'язки між рівнем HbA_{1c} та CIAT-арахідонат, HbA_{1c} та MPV, MPV та ХС ЛПНЩ і ЗХС та CIAT-АДФ, можна зробити висновок, що глікемія та рівні ліпідів крові є важливими чинниками тромбоцитарних порушень у хворих на ІХС та ЦД після нещодавнього ГКС при проведенні подвійної антитромбоцитарної терапії, порівняно з хворими без ЦД, де таких взаємозв'язків виявлено не було. Також, виходячи з того, що в групах хворих на ІХС, які приймали АСК, не було знайдено взаємозв'язків між показниками тромбоцитарного гемостазу і показниками вуглеводного чи ліпідного обміну, можна припустити, що гіперглікемія та гіперхолестеринемія навіть на тлі адекватної цукрознижуючої, гіполіпідемічної та відповідної антитромбоцитарної терапії мають більш помітний вплив на гемостаз у хворих з ЦД після ГКС, ніж при стабільних формах ІХС.

Таким чином, у результаті проведеного нами дослідження тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС після нещодавно перенесеного ГКС на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії із застосуванням АСК та клопідогрелю виявлено ознаки більшої залишкової реактивності тромбоцитів при ЦД, яка, вочевидь, саме при ГКС значною мірою обумовлюється гіперглікемією та гіперхолестеринемією. Наші дані є ще одним підтвердженням складності вивчення механізмів виникнення порушень у системі гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу та необхідності подальших досліджень щодо визначення нових підходів до антитромбоцитарної терапії і підвищення її ефективності та безпечності у цієї групи пацієнтів.

Висновки

1. У хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу після ГКС на фоні прийому подвійної антитромбоцитарної терапії середній об'єм тромбоцитів був більшим, ніж у хворих без ЦД, при відсутності розбіжностей у кількості тромбоцитів. Водночас у хворих на ІХС з ЦД, на відміну від хворих без ЦД, кількість тромбоцитів на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії була більшою, а середній об'єм тромбоцитів достовірно не відрізнявся порівняно з хворими на монотерапії АСК та групою контролю.

2. У хворих на ІХС після ГКС подвійна антитромбоцитарна терапія ефективно блокує АДФ-

індуковану агрегацію тромбоцитів, незалежно від наявності ЦД, тоді як арахідонат-індукована агрегація у хворих з ЦД пригнічується меншою мірою, ніж у хворих без ЦД. При цьому різниці в арахідонат-індукованій агрегації тромбоцитів при подвійній антитромбоцитарній терапії порівняно з монотерапією АСК, як у хворих з ЦД, так і у хворих без ЦД, не виявлено.

3. Лише у хворих на ІХС та ЦД, які нещодавно перенесли ГКС та перебували на подвійній антитромбоцитарній терапії, встановлено позитивні кореляційні зв'язки між MPV, агрегаційною активністю тромбоцитів і показниками вуглеводного та ліпідного обміну. Відсутність таких кореляцій у хворих на ІХС та ЦД при монотерапії АСК і в хворих на ІХС без ЦД, може свідчити про те, що гіперглікемія та гіперхолестеринемія навіть на фоні адекватної цукрознижуючої, гіполіпідемічної та відповідної антитромбоцитарної терапії справляють значущий вплив на тромбоцитарний гемостаз у хворих з ЦД при ГКС, тоді як при стабільній ІХС ці чинники відіграють у підвищенні активації тромбоцитів при ЦД менш помітну роль.

Конфлікт інтересів відсутній.

Участь авторів:

Концепція і дизайн дослідження: С.А. Серік, Т.Г. Оврах.

Збір та обробка матеріалу: Т.Г. Оврах, С.А. Серік.

Написання тексту: С.А. Серік, Т.Г. Оврах.

Редагування: С.А. Серік, Т.Г. Оврах.

Список літератури

1. Abalı G., Akpınar O., Söylemez N. Correlation of the coronary severity scores and mean platelet volume in diabetes mellitus // Adv Ther.— 2014.— Vol. 31, N 1.— P. 140—148.
2. Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B. et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the optimizing antiplatelet therapy in diabetes mellitus (OPTIMUS) study // Circulation.— 2007.— Vol. 115, N 6.— P. 708—716.
3. Ang L., Palakodeti V., Khalid A. et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel // Journal of the American College of Cardiology.— 2008.— Vol. 52, N 13.— P. 1052—1059.
4. Chu S.G., Becker R.C., Berger P.B. et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // Thromb. Haemost.— 2010.— Vol. 8, N 1.— P. 148—156.
5. CURE: The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 345, N 7.— P. 494—502.
6. Cziraky M.J., Reddy V.S., Luthra R. et al. Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006—2011 // J. Manag. Care. Spec. Pharm.— 2015.— Vol. 21, N 6.— P. 470—477.
7. De Luca G., Verdoia M., Cassetti E. et al. Novara Atherosclerosis Study (NAS) group. Mean platelet volume is not associated with platelet reactivity and the extent of coronary artery disease in diabetic patients // Blood Coagul. Fibrinolysis.— 2013.— Vol. 24, N 6.— P. 619—624.
8. De Luca G., Secco G.G., Verdoia M. et al. Combination between mean platelet volume and platelet distribution with to predict the prevalence and extent of coronary artery disease: results from a large cohort study // Blood Coagul. Fibrinolysis.— 2014.— Vol. 25, N 1.— P. 86—91.
9. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet.— 2010.— Vol. 375, N 9733.— P. 2215—2222.
10. Fateh-Moghadam S., Plockinger U., Cabeza N. et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes // Acta Diabetologica.— 2005.— Vol. 42, N 2.— P. 99—103.
11. Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome // Circulation.— 2011.— Vol. 123, N 2.— P. 798—813.
12. Freedman J.E. Oxidative stress and platelets // Arterioscler Thromb Vasc Biol.— 2008.— Vol. 28, N 3.— P. 11—16.
13. Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Mikhailidis D.P., Kitas G.D. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? // Curr Pharm.— 2011.— Vol. 17, N 1.— P. 47—58.
14. Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M. et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol.— 2008.— Vol. 52, N 9.— P. 743—749.
15. Hekimsoy Z., Payzin B., Ornek T., Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients // J. Diabetes Complications.— 2004.— Vol. 18, N 3.— P. 173—176.
16. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H. et al. PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // Eur. Heart J.— 2010.— Vol. 31, N 24.— P. 2971—2973.
17. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry // Circulation.— 2000.— Vol. 102, N 9.— P. 1014—1019.
18. Martyn C.N., Matthews D.M., Popp-Snijders C. et al. Effects of sorbinil treatment on erythrocytes and platelets of persons with diabetes // Diabetes Care.— 1986.— Vol. 9, N 1.— P. 36—39.
19. Matthews D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia.— 1985.— Vol. 28, N 7.— P. 412—419.
20. Mehta S.S., Silver R.J., Aaronson A. et al. Comparison of Aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97, N 4.— P. 567—570.
21. Nermin K., Aydın K., Nilgun T. Mean platelet volume as a marker of future cardiovascular disease risk in pregnant women with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance // Turk. J. Med. Sci.— 2012.— Vol. 42, N 2.— P. 245—251.
22. Papanas N., Symeonidis G., Maltezos E. et al. Mean platelet volume in patients with Type 2 diabetes mellitus // Platelets.— 2004.— Vol. 15, N 8.— P. 475—478.
23. Park K.W., Park J.J., Jeon K.H. et al. Clinical predictors of high posttreatment platelet reactivity to clopidogrel in Koreans // Cardiovasc. Ther.— 2012.— Vol. 30, N 1.— P. 5—11.
24. Pereg D., Berlin T., Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction // Platelets.— 2010.— Vol. 21, N 2.— P. 117—121.
25. Randriamboavonjy V., Fleming I. Platelet function and signaling in diabetes mellitus // Curr. Vasc. Pharmacol.— 2012.— Vol. 10, N 5.— P. 532—538.
26. Roe M.T., Armstrong P.W., Fox K.A. et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization // N. Engl. J. Med.— 2012. — Vol. 367, N 14.— P. 1297—1309.
27. Shah B., Sha D., Xie D. et al. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the national health and nutrition examination survey, 1999—2004 // Diabetes Care.— 2012.— Vol. 35, N 5.— P. 1074—1078.

28. Serebruany V., Pokov I., Kuliczkowski W. et al. Baseline platelet activity and response after clopidogrel in 257 diabetics among 822 patients with coronary artery disease // Thromb. Haemost.— 2008.— Vol. 100, N 1.— P. 76—82.
29. Stuckey T.D., Stone G.W., Cox D.A. et al. CADILLAC investigators. Impact of stenting and abciximab in patients with diabetes mellitus undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction (the CADILLAC trial) // Am. J. Cardiol.— 2005.— Vol. 95, N 1.— P. 1—7.
30. Ueno M., Ferreiro J.L., Tomasello S.D. et al. Functional profile of the platelet P2Y12 receptor signalling pathway in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease // Thromb. Haemost.— 2011.— Vol. 105, N 4.— P. 730—732.
31. Vazzana N., Ranalli P., Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis // Thromb Res.— 2012.— Vol. 129, N 3.— P. 371—377.
32. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med.— 2009.— Vol. 361, N 11.— P. 1045—1057.
33. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854.— Geneva: World Health Organization, 1995.
34. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med.— 2007.— Vol. 357, N 20.— P. 2001—2015.
35. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J. et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 // Circulation.— 2008.— Vol. 118, N 16.— P. 1626—1636.

С.А. Серик, Т.Г. Оврах
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Тромбоцитарный гемостаз и двойная антитромбоцитарная терапия у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Цель работы — изучение особенностей влияния двойной антитромбоцитарной терапии на показатели тромбоцитарного гемостаза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД) после острого коронарного синдрома (ОКС) с учетом состояния углеводного и липидного обмена.

Материалы и методы. Обследовано 48 больных ИБС, которые за (6 ± 2) нед до включения в исследование перенесли ОКС и принимали двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота (АСК) 75—100 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут), из них 30 больных с СД 2 типа и 18 больных без СД. Группы сравнения составили 30 больных ИБС, которые принимали только АСК 75—100 мг/сут, из них 15 больных с СД 2 типа и 15 больных без СД. В группу контроля вошли 15 лиц без ИБС и СД, которые не принимали антитромбоцитарных препаратов. Оценивали показатели тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитограмма, агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ)/арахидоновой кислотой (арахидонат)), углеводного (глюкоза натощак, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), инсулин, индекс HOMA-IR) и липидного (общий холестерин (ОХС), триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)) обменов.

Результаты и обсуждение. У больных ИБС в сочетании с СД 2 типа после ОКС при приеме двойной антитромбоцитарной терапии средний объем тромбоцитов (MPV) был выше, чем у больных без СД, при отсутствии разницы в количестве тромбоцитов. У больных ИБС после ОКС двойная антитромбоцитарная терапия эффективно блокировала АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов независимо от наличия СД, тогда как арахидонат-индуцированная агрегация у больных с СД угнеталась в меньшей степени, нежели у больных без СД. Только у больных ИБС в сочетании с СД, которые перенесли недавно ОКС и находились на двойной антитромбоцитарной терапии, установлены положительные корреляционные связи между уровнем HbA_{1c} и суммарным индексом арахидонат-индуцированной агрегации тромбоцитов (СИАТ-арахидонат) ($r = 0,39$; $p = 0,05$), HbA_{1c} та MPV ($r = 0,35$; $p = 0,05$), MPV та ХС ЛПНП ($r = 0,61$; $p = 0,03$) и ОХС та СИАТ-АДФ ($r = 0,49$; $p = 0,05$).

Выводы. У больных ИБС в сочетании с СД после ОКС на фоне двойной антитромбоцитарной терапии с использованием АСК и клопидогреля выявлены признаки большей, чем у больных без СД, остаточной реактивности тромбоцитов, которая, очевидно, только при ОКС в значительной степени зависит от гипергликемии и гиперхолестеринемии, тогда как при стабильной ИБС эти факторы играют в повышении активации тромбоцитов при СД менее заметную роль.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тромбоциты.

S.A. Serik, T.G. Ovrakh
SI «National Institute of Therapy named L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Platelet hemostasis and dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease combined with type 2 diabetes mellitus

Objective — to study the specific effects of dual antiplatelet therapy on platelet hemostasis parameters in patients with coronary artery disease (CAD) in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) after acute coronary syndrome (ACS) taking into account carbohydrate and lipid metabolism.

Materials and methods. The study included 48 patients with CAD, who suffered from ACS (6 ± 2) weeks before the inclusion in the study, and were administered dual antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid (ASA) 75—100 mg/day and

clopidogrel 75 mg/day). From them, 30 patients had DM and 18 were patients without DM. The comparison group consisted of 30 patients with CAD (15 patients with DM and 15 patients without DM), who only ASA 75—100 mg/day. Control group involved 15 people without DM and CAD, who were not taking antiplatelet medicines. Platelet hemostatic parameters (platelet count, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), adenosine diphosphate (ADP)/arachidonic acid — induced platelet aggregation), carbohydrate metabolism (fasting glucose, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), insulin, HOMA-IR), lipid metabolism (total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol) were estimated.

Results and discussion. It has been established, that the mean platelet volume (MPV) in patients with CAD combined with DM after ACS during dual antiplatelet therapy was higher than in patients without diabetes, with no differences in platelet count. Dual antiplatelet therapy effectively blocked ADP-induced platelet aggregation in CAD patients after ACS regardless of the presence of DM, while arachidonic acid-induced aggregation in patients with diabetes was depressed less than in patients without DM. Positive correlation between the HbA1c level and total index of platelet aggregation — arachidonic acid ($r = 0.39$, $p = 0.05$), MPV and HbA_{1c} ($r = 0.35$, $p = 0.05$), MPV and LDL cholesterol ($r = 0.61$, $p = 0.03$) and total cholesterol and total index of platelet aggregation — ADP ($r = 0,49$, $p = 0.05$) was found only in patients with CAD combined with DM who have had recent ACS and were on dual antiplatelet therapy.

Conclusions. The signs of the greater residual platelet reactivity have been established in patients with CAD and DM after ACS and under the dual antiplatelet therapy with ASA and clopidogrel, as compared to the patients without DM. Obviously, residual platelet reactivity depends considerably on hyperglycemia and hypercholesterolemia in patients with DM only with ACS, while in patients with DM with the stable CAD these factors play less significant role in platelet activation increase.

Key words: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, acetylsalicylic acid, clopidogrel, platelet.