

ВПЛИВ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ФОСФОЛІПІДІВ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ

Т.В. Завальська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ВЛИЯНИЕ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Т.В. Завальська

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця

INFLUENCE OF THE ANTIPLATELET THERAPY ON FATTY ACID COMPOSITION OF PHOS- PHOLIPIDS MEMBRANES PLATELETS IN PATIENTS WITH PROGRESSING ANGINA

T.V. Zavalskaya

National Medical University named after O.O. Bogomoltsa

Резюме. Обстежено 41 хворого на прогресуючу стенокардію (ПрС). За допомогою газохроматографічного аналізу визначався жирнокислотний спектр (ЖКС) фосфоліпідів мембран тромбоцитів до та після лікування. Базисна терапія 29 пацієнтів включала 75 мг клопідогрелю в поєднанні з 75 мг аспірину. За наявності протипоказів до прийому аспірину 12 пацієнтів отримували лікування, яке включало клопідогрель. Результати дослідження показали, що при лікуванні хворих на ПрС із застосуванням комбінації аспірину з клопідогрелем виявлено позитивну динаміку і нормалізацію більшої кількості показників ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів, що свідчить про ефективніший вплив поєднання антиагрегантної терапії з різними механізмами дії на розвиток патофізіологічних процесів і на позитивний розвиток захворювання в цілому.

Ключові слова: *прогресуюча стенокардія, жирні кислоти, тромбоцити, клопідогрель, аспірін.*

Резюме. Обследовано 41 больного с прогрессирующей стенокардией (ПС). С помощью газохроматографического анализа определялся жирнокислотный спектр (ЖКС) фосфолипидов мембран тромбоцитов до и после лечения. Базисная терапия 29 пациентов включала 75 мг клопидогреля в сочетании с 75 мг аспирина. При наличии противопоказаний к приему аспирина 12 пациентов получали лечение, которое включало клопидогрель. Результаты исследования показали, что при лечении больных ПРС с применением комбинации аспирина с клопидогрелем выявлена положительная динамика и нормализация большего количества показателей ЖКС ФЛ мембран тромбоцитов, что свидетельствует о более эффективном влиянии сочетания антиагрегантной терапии с различными механизмами действия на развитие патофизиологических процессов и на позитивное развитие заболевания в целом.

Ключевые слова: *прогрессирующая стенокардия, жирные кислоты, тромбоциты, клопидогрель, аспирин.*

Summary. The study involved 41 patients with progressing angina (PA). Fatty acid spectrum (FAS) of platelets phospholipids membranes was determined by using chromatographic analysis before and after treatment. Basic therapy was aspirin. It has been provided for 21 patient. In the presence of contraindications to taking aspirin 20 patients received treatment that included clopidogrel. As the result patients with progressing angina who had been treated using clopidogrel and aspirin combination had positive dynamics and normalization indicators of FAS phospholipids membranes of platelets. Hence, the combination of antiplatelet therapy with different action mechanisms had more effective impact on pathophysiological processes and the disease positive development in general.

Key words: *progressing angina, fatty acid, platelets, clopidogrel, aspirin.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Проблема вивчення патогенезу, лікування та профілактики нестабільної стенокардії (НС), яка входить до симптомокомплексу «Гострий коронарний синдром», постійно перебуває в центрі уваги кардіологів. Це пов'язано з великою частотою виникнення ускладнень у цієї категорії хворих. [2, 9]. Розвиток інфаркту міокарда в осіб з НС, як правило, є результатом атеротромбозу та свідченням недостатньої ефективності антитромбоцитарної терапії [6,7]. Незважаючи на існування певних схем лікування, актуальним залишається пошук ефективніших варіантів терапії НС. З огляду на відкриття численних альтернативних шляхів активації тромбоцитів, значну цікавість дослідники виявляють до препаратів групи антиагрегантів з різними механізмами дії [1, 3, 4, 5, 8], комбінації цих препаратів при гострому коронарному синдромі. Проте остаточно не вивчено вплив антиагрегантів на всі патогенетичні ланки дестабілізації коронарного кровообігу, зокрема на обмін вищих жирних кислот (ЖК).

Мета дослідження: вивчення жирнокислотного спектру (ЖКС) фосфоліпідів (ФЛ) мембран тромбоцитів у хворих на НС.

Матеріали і методи

Обстежено 41 хворого на прогресуючу стенокардію

(ПрС) віком від 55 до 69 років (середній вік склав 61,6±7,5 роки) і 18 клінічно здорових людей (КГ). Діагноз НС встановлювали на підставі загальноприйнятих критеріїв, що запропоновані експертами ВООЗ [2]. За класифікацією, наданою в рекомендаціях з діагностики та лікування НС Агенства США з політики в галузі охорони здоров'я та наукових досліджень за рекомендацією Є. Браунвальда (1996 р.), у дослідження були взяті хворі з ПрС. В обстеження не включали хворих із серцевою недостатністю ІІБ та ІІІ стадії, миготливою аритмією, супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, онкологічними захворюваннями, захворюваннями опорно-рухового апарату.

Як об'єкт дослідження використовували тромбоцити сироватки крові хворих. З відібраних тромбоцитів екстрагували ліпіди за методом Фолча (1957). Газохроматографічний аналіз ЖК ФЛ мембран тромбоцитів здійснювали за допомогою газового хроматографа «Цвет – 500» з іонізаційним детектором в ізометричному режимі. Ідентифікували такі ЖК: С14:0 – міристинова кислота, С15:0 – пентадеканова кислота, С16:0 – пальмітинова кислота, С17:0 – маргарінова кислота, С18:0 – стеаринова кислота, С18:1 – олеїнова кислота, С18:2 – лінолева кислота, С18:3 – ліноленова кислота, С20:4 – арахідонова кислота. З них міристинова (С14:0), пентадеканова (С15:0), маргарінова (С17:0), пальмітинова

«Архів клінічної медицини»

Таблиця 1. ЖКС ФЛ ліпідів тромбоцитів хворих на ПрС, порівняно з КГ, % (M±m)

ЖК	КГ n=18	ПрС n=41	P
С 14:0	-	11,8±1,0	-
С 15:0	-	3,5±0,5	-
С 16:0	27,1±1,1	13,0±1,0	P<0,01
С 17:0	-	1,2±0,3	-
С 18:0	25,5±1,2	5,8±0,6	P<0,001
С 18:1	20,2±0,5	13,2±1,0	P<0,01
С 18:2	10,1±1,7	28,0±1,5	P<0,01
С 18:3	-	4,2±0,3	-
С 20:4	16,5±1,4	19,3±1,0	P<0,05
НЖК	52,6±1,4	35,3±1,8	P<0,01
ННЖК	47,4±1,4	64,7±1,8	P<0,01
ПНЖК	26,6±1,6	42,4±1,6	P<0,01

(С16:0), стеаринова (С18:0) – насичені жирні кислоти (НЖК), олеїнова (С18:1) – ненасичена жирна кислота (ННЖК), лінолева С18:2, ліноленова (С18:3), арахідонова (С20:4) – поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК).

Результати та їх обговорення

Дослідження показали, що в ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів хворих на ПрС порівняно з КГ, виявлено достовірне зменшення відносного вмісту суми НЖК на 32,9% (p<0,01). На відміну від здорових осіб, у ФЛ мембран тромбоцитів хворих з'являються міристинова (С14:0), пентадеканова (С15:0) і маргарінова (С17:0) НЖК; достовірно зменшується відносний вміст пальмітинової (С16:0) ЖК на 52,1% (p<0,01), стеаринової (С18:0) – на 77,3% (p<0,01). Результати досліджень наведено в таблиці 1.

У хворих на ПрС у ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів з'являється ліноленова (С18:3) ЖК, яка відсутня у здорових осіб. Порівняно з КГ, у хворих на ПрС у ФЛ мембран тромбоцитів достовірно знижується відносний вміст олеїнової (С18:1) ННЖК на 34,7% (p<0,01), достовірно підвищується відносний вміст лінолевої (С18:2) ПНЖК на 63,9% (p<0,01), арахідонової (С20:4) ПНЖК – на 14,6% (p<0,05), відносний вміст суми ННЖК – на 26,8% (p<0,01), відносний вміст суми ПНЖК – на 37,3% (p<0,01).

Таким чином, у хворих на ПрС у ФЛ тромбоцитів, порівняно з КГ, в розширяється спектр атерогенних НЖК (з'являються міристинова (С14:0), пентадеканова (С15:0), маргарінова ЖК (С17:0), у 8 разів зменшується відносний вміст стеаринової (С18:0) НЖК, у 1,8 рази - відносний вміст олеїнової (С18:1) ННЖК, у 2,8 рази підвищується відносний вміст лінолевої (С18:2) ПНЖК, у 1,2 рази – відносний вміст арахідонової (С20:4) ПНЖК і з'являється ліноленова (С18:3) ПНЖК. Ці зміни можуть свідчити про посилення перекисного окислення ліпідів тромбоцитів, посилення синтезу прозапальних ейкозаноїдів, а, отже, процесів дестабілізації мембран тромбоцитів і посилення адгезії тромбоцитів.

Хворі отримували базисну терапію, яка включала бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, статини, нітрати. Базисна терапія 29-ти пацієнтів включала 75 мг клопидогрелю в поєднанні з 75 мг аспірину. 12 хворих приймали 75 мг клопидогрелю, тому що у 4 із них в анамнезі відзначалася алергічна реакція на ацетилсаліцилову кислоту, а у 8 – гастропатії, викликані тривалим прийомом нестероїдних протизапальних препаратів з приводу інших захворювань.

Дослідження ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів пацієнтів проводилося до призначення терапії і на 20-21 день після проведеного лікування. Результати наведено в таблиці 2.

Після базисної терапії, яка включала клопидогрель ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ПрС достовірно змінився за більшістю ЖК. Виявлено достовірне зменшення відносного вмісту міристинової ЖК (С14:0) на 45% (p<0,01), пентадеканової ЖК (С15:0) – на 48,6% (p<0,01), лінолевої ЖК (С18:2) – на 46,5% (p<0,01). За рахунок лінолевої ЖК (С18:2) відносний вміст суми ННЖК після лікування також достовірно зменшився на 11,5% (p<0,01), а вміст суми ПНЖК – на 14,9% (p<0,01).

Після лікування достовірно збільшився відносний вміст наступних ЖК у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на ПрС: пальмітинової ЖК (С16:0) – на 32,7% (p<0,01), стеаринової (С18:0) – на 58,3% (p<0,01), олеїнової ЖК (С18:1) – на 31,3% (p<0,01). За рахунок пальмітинової (С16:0) і стеаринової (С18:0) ЖК після лікування достовірно збільшився відносний вміст суми НЖК на 17,4% (p<0,01).

Необхідно відзначити, що після лікування, яке включало клопидогрель, у хворих на ПрС у ФЛ мембран тромбоцитів нормалізується вміст тільки олеїнової (С18:1) ЖК.

Таким чином, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ПрС після базисного лікування, яке включало клопидогрель, достовірно змінився за більшістю ЖК порівняно з показниками до лікування. Проте, вміст тільки однієї ЖК нормалізувався - олеїнової (С18:1). Відсутність нормалізації відносного вмісту пальмітинової (С16:0), стеаринової (С18:0) ЖК і присутність міристинової (С14:0), пентадеканової (С15:0) і маргарінової (С17:0) НЖК може свідчити про нестабільність мембран тромбоцитів, підвищену їх проникність. Підвищений відносний вміст лінолевої (С18:2), арахідонової (С20:4) ПНЖК і наявність лінолевої (С18:3) ЖК може свідчити про те, що запальний процес у мембранах тромбоцитів зберігається.

Після базисного лікування, яке включало поєднання клопидогрелю з аспірином, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ПрС достовірно змінився за більшістю ЖК. Достовірно зменшився відносний вміст наступних ЖК: міристинової (С14:0) - на 83,9% (p<0,01), лінолевої (С18:2) - на 66,5% (p<0,01), ліноленової (С18:3) – на 40,6% (p<0,01). Після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів не виявлено пентадеканової (С15:0) і маргарінової (С17:0) НЖК.

Достовірно збільшився відносний вміст наступних ЖК: пальмітинової (С16:0) – на 51,7% (p<0,01), стеаринової (С18:0) – на 77,8% (p<0,01), олеїнової (С18:1) - на 29,8% (p<0,01). За рахунок пальмітинової (С16:0) і стеаринової (С18:0) ЖК після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів хворих на ПрС нормалізувався відносний вміст суми НЖК, а за рахунок лінолевої (С18:2) і ліноленової (С18:3) ЖК нормалізувався відносний

Таблиця 2. Динаміка ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ПрС після лікування в включенням клопидогрелю і клопидогрелю з аспірином, порівняно з КГ, % (M±m)

ЖК	КГ (I)	ПрС (II)	ПрС Клопидогрель (III)	ПрС Клопидогрель+аспірин (IV)	РП-III	РП-IV	РІ-III	РІ-IV
С14:0	-	11,8±1,0	6,5±0,7	1,9±0,4	<0,01	<0,01	-	-
С15:0	-	3,5±0,5	1,8±0,1	-	<0,05	-	-	-
С16:0	27,1±1,1	13,0±1,0	19,3±0,9	26,9±1,3	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
С17:0	-	1,2±0,3	1,2±0,2	-	>0,05	-	-	-
С18:0	25,5±1,2	5,8±0,6	13,9±1,1	26,1±1,4	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
С18:1	20,2±0,5	13,2±1,0	19,2±1,3	18,8±1,7	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
С18:2	10,1±1,7	28,0±1,5	15,4±1,2	9,4±1,2	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
С18:3	-	4,2±0,3	2,5±0,2	1,5±0,3	<0,05	<0,05	-	-
С20:4	16,5±1,4	19,3±1,0	18,2±1,2	15,4±1,2	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
НЖК	52,6±1,4	35,3±1,8	42,7±1,3	54,9±1,4	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
ННЖК	47,4±1,4	64,7±1,8	57,3±1,7	45,1±1,6	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
ПНЖК	26,6±1,6	42,4±1,6	33,2±1,3	30,2±1,4	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

вміст суми ННЖ.

Необхідно відзначити, що після лікування, яке включало поєднання клопідогрелю з аспірином у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на ПрС нормалізується відносний вміст пальмітинової (С16:0), олеїнової (С18:1), лінолевої (С18:2) і арахідонової (С20:4) ЖК. За рахунок нормалізації відносного вмісту пальмітинової (С16:0) і стеаринової (С18:0) ЖК нормалізується відносний вміст суми НЖК, а за рахунок нормалізації відносного вмісту лінолевої (С18:2) і арахідонової (С20:4) ЖК нормалізується відносний вміст суми ННЖК.

Таким чином, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ПрС після базисного лікування, яке включало поєднання клопідогрелю з аспірином, достовірно змінився за більшістю ЖК, порівняно з показниками до лікування. Нормалізувався відносний вміст пальмітинової (С16:0), олеїнової (С18:1), лінолевої (С18:2) і арахідонової ЖК (С20:40), а також відносний вміст суми НЖК і ННЖК. Привертає увагу те, що після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів зникає пентадеканова (С15:0) і маргарінова (С17:0) НЖК. Ці зміни можуть свідчити про стабілізацію мембран тромбоцитів, зменшення їх проникності. Нормалізація відносного вмісту лінолевої (С18:3) і арахідонової (С20:0) ПНЖК може свідчити про припинення процесів запалення, альтерації.

Порівнявши з КГ результати лікування хворих на ПрС, які отримували базисну терапію з включенням клопідогрелю або клопідогрелю з аспірином, виявлено нормалізацію відносного вмісту арахідонової (С20:4) ПНЖК, суми НЖК і суми ННЖК у ФЛ мембран тромбоцитів хворих, що отримували терапію із включенням клопідогрелю і аспірину.

Отже, при лікуванні хворих на ПрС із застосуванням комбінації аспірину з клопідогрелем виявлено позитивну динаміку і нормалізацію більшої кількості показників ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів, що свідчить про ефективніший вплив поєднання антиагрегантної терапії з різними механізмами дії на розвиток патофізіологічних процесів і на позитивний розвиток захворювання в цілому.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується вивчати вплив нових антиагрегантів (празугрелю та тикагрелора) на патогенетичні

ланки дестабілізації коронарного кровообігу з метою удосконалення методики лікування пацієнтів на нестабільну стенокардію.

Література

1. Білецький С.С. Стан вільнорадикального окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків крові у хворих на нестабільну стенокардію і інфаркт міокарда // Буковинський медичний вісник. - Чернівці, 2006. - Том N2. - С. 11-14.
2. Грацианский, Н.А. К выходу рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов "Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ" // Кардиология. - 2002. - Том 42, N1. - С. 4-14.
3. Дыкун Я. Клинические и фармакоэкономические преимущества Клексана (Эноксапарина) в кардиологии // Ліки України. - 2004. - N4. - С. 51-52.
4. Задионченко В.С., М.А. Миронова, М.С. Яковлева и др. Прогностическая роль электрической нестабильности миокарда, тромбогенных свойств крови, гемодинамических и метаболических факторов в исходе инфаркта миокарда // Рос. кардиол. журн. - 2005. - N 6. - С. 11-15.
5. Запровальная О.Е., В.И. Волков, В.В. Рябуха, Т.А. Ченчик Клопидогрель в лечении нестабильной стенокардии // Информ. уведомление Ин-т терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины. - X., 2005. - 12 с.
6. Киричук В.Ф. Роль углеводной специфичности гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов в тромбообразовании у больных с нестабильной стенокардией // Кардиология. - М, 2001. - Том 41, N11. - С. 83
7. Китаев М.И., М.Т. Бейшенкулов, А.А. Байтелиева, Ч.И. Давлетова Цитотоксический эффект лимфоцитов с кардиолипином в диагностике острого коронарного синдрома // Кардиология. - М, 2007. - Том 47, N3. - С. 25-27.
8. Лутай Я.М. Применение дальтепарина натрия у больных с острым коронарным синдромом без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме и его влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции // Украинський кардіологічний журнал. - Київ, 2002. - N4. - С. 17-21.
9. Передерій В.Г., Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини. В двох томах. Нова книга. - 2009. - 1421 с.

Одержано 16.09.2013 року.