



УДК 616.12-009.72-085.273.53:577.115.3

Т. В. Завальська

Порівняння ефективності антиагрегантної терапії у хворих на уперше виниклу і прогресуючу стенокардію за впливом на жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран тромбоцитів

(Представлено членом-кореспондентом НАН України О. В. Коркушкою)

Проаналізовано результати вивчення клінічної ефективності клопідогрелю і аспігрелю у 25 хворих з уперше виниклою і 46 хворих з прогресуючою стенокардією, у яких виявлено порушення жирнокислотного спектра фосфоліпідів мембран тромбоцитів. Результати дослідження показали, що комбінація клопідогрелю з аспірином (аспігрелю) у базисній терапії хворих з двома клінічними варіантами нестабільної стенокардії є більш ефективною порівняно з базисною терапією, яка включала клопідогрель, про що свідчить позитивна динаміка змін більшої кількості жирних кислот.

На сьогодні доведено, що багатьом категоріям людей із серцево-судинними захворюваннями високого ризику показана тривала антиагрегантна терапія у вигляді комбінації двох препаратів з різними механізмами дії [1–3]. До теперішнього часу найбільш переконливою доказовою базою є комбінація ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелю. Цілий ряд великих рандомізованих досліджень продемонстрував, що застосування такої комбінації у хворих з гострим коронарним синдромом більш ефективно, ніж монотерапія аспірином, клопідогрелем або будь-яким іншим антиагрегантом, зменшує ризик ішемічних подій при відносній безпеці (CURE, CREDO, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2) [6–10].

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 71 хворого: 25 хворих на уперше виниклу стенокардію (УВС) (I гр.) і 46 хворих на прогресуючу стенокардію (ПрС) (II гр.). Контрольну групу (КГ) склали 22 здорові особи. Діагноз нестабільної стенокардії (НС) встановлювали на підставі Наказу МОЗ № 436 від 03.07. 2006 р. (Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST (інфаркт міокарда без зубця Q і нестабільна стенокардія). Код МКХ 10: I20–I22. В обстеження не включа-

© Т. В. Завальська, 2014

ли хворих із серцевою недостатністю ІІБ та ІІІ стадії, миготливою аритмією, супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, онкологічними захворюваннями, захворюваннями опорно-рухового апарату.

Хворі отримували базисне антиангінальне лікування, яке включало антиагрегантну терапію. Більша частина хворих приймала 75 мг аспігрелю (14 з УВС і 29 з ПрС), а менша частина хворих при наявності протипоказань приймала клопідогрель (11 з УВС і 17 з ПрС). Обстеження досліджуваних осіб проводилося у перші 2–3 дні перебування в стаціонарі і через 21–22 дні після проведеного лікування.

Як об'єкт дослідження використовували тромбоцити плазми крові. Газохроматографічний аналіз жирнокислотного спектра (ЖКС) фосфоліпідів (ФЛ) мембран тромбоцитів здійснювали за допомогою газового хроматографа "Цвет-500" з йонізаційним 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, пентадеканова, маргарінова, пальмітинова, стеаринова — насичені жирні кислоти (НЖК), олеїнова — ненасичена жирна кислота (ННЖК), лінолева, ліноленова, арахідонова — поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК).

Результати та їх обговорення. У попередніх роботах було виявлено достовірну різницю за відносним вмістом окремих жирних кислот (ЖК) в ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на стабільну стенокардію НС [4]. Подальші обстеження показали, що ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на УВС та ПрС також достовірно відрізняються за окремими ЖК [5]. Отже, доцільно порівняти вплив клопідогрелю і аспігрелю на ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на УВС і ПрС.

Після базисної терапії, яка включала клопідогрель, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на УВС достовірно змінився за більшістю ЖК. Виявлено достовірне зменшення відносного вмісту міристинової ЖК (С14 : 0) на 39,9%, пентадеканової ЖК (С15 : 0) — на 50%, лінолевої ЖК (С18 : 2) — на 55,5%. За рахунок лінолевої ЖК (С18 : 2) відносний вміст суми ННЖК після лікування також достовірно зменшився на 17,4%. Після лікування достовірно збільшився відносний вміст наступних ЖК у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на УВС: пальмітинової ЖК (С16 : 0) — на 40,8%, стеаринової ЖК (С18 : 0) — на 66,7%, олеїнової ЖК (С18 : 1) — на 32,3%. За рахунок пальмітинової (С16 : 0) і стеаринової (С18 : 0) ЖК після лікування достовірно збільшився відносний вміст суми НЖК на 24,3%. Результати наведено в табл. 1.

Необхідно відзначити, що після лікування, яке включало клопідогрель, у хворих на УВС у ФЛ мембран тромбоцитів нормалізувався відносний вміст тільки трьох ЖК: пальмітинової (С16 : 0), олеїнової (С18 : 1) і лінолевої (С18 : 2).

Таким чином, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на УВС після базисного лікування, яке включало клопідогрель, достовірно змінився за більшістю ЖК порівняно з показниками до лікування. Проте вміст тільки трьох ЖК нормалізувався (пальмітинової (С16 : 0), олеїнової (С18 : 1) і лінолевої С18 : 2)). Нормалізація відносного вмісту НЖК може свідчити про стабілізацію мембран тромбоцитів, зменшення їх проникності. Але, оскільки не нормалізується відносний вміст ліноленової (С18 : 2) і арахідонової (С20 : 4) ПНЖК, то це може свідчити про те, що запальний процес залишається.

Після базисного лікування, яке включало аспігрель, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на УВС достовірно змінився за більшістю ЖК. Достовірно зменшився відносний

вміст таких ЖК: міристинової (C14 : 0) — на 66,7%, лінолевої (C18 : 2) — на 60,1%, ліноленової (C18 : 3) — на 40,6%. Після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів не виявлено пентадеканової (C15 : 0) і маргаринової (C17 : 0) НЖК. Достовірно збільшився відносний вміст таких ЖК: пальмітинової (C16 : 0) — на 41,9%, стеаринової (C18 : 0) — на 82,6%, олеїнової (C18 : 1) — на 33%. За рахунок пальмітинової (C16 : 0) і стеаринової (C18 : 0) ЖК після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів хворих на УВС достовірно збільшився відносний вміст суми НЖК на 30,2%, а за рахунок лінолевої (C18 : 2) і ліноленової (C18 : 3) ЖК достовірно зменшився відносний вміст суми ННЖК на 23,8%.

Зауважимо, що після лікування, яке включало аспігрель, у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на УВС нормалізується відносний вміст пальмітинової (C16 : 0), олеїнової (C18 : 1), лінолевої (C18 : 2) і арахідонової (C20 : 4) ЖК. За рахунок нормалізації відносного вмісту пальмітинової (C16 : 0) і стеаринової (C18 : 0) ЖК нормалізувався відносний вміст суми НЖК, а за рахунок нормалізації відносного вмісту лінолевої (C18 : 2) і арахідонової (C20 : 4) ЖК нормалізувався відносний вміст суми ННЖК.

Таким чином, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на УВС після базисного лікування, яке включало аспігрель, достовірно змінився за більшістю ЖК порівняно з показниками до лікування. Нормалізувався відносний вміст пальмітинової (C16 : 0), олеїнової (C18 : 1), лінолевої (C18 : 2) і арахідонової ЖК (C20 : 4), а також відносний вміст суми НЖК і ННЖК. Звертає на себе увагу те, що після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів зникає пентадеканова (C15 : 0) і маргарінова (C17 : 0) НЖК. Ці зміни можуть свідчити про стабілізацією мембран тромбоцитів, зменшення їх проникності. Нормалізація відносного вмісту ліноленової (C18 : 3) і арахідонової (C20 : 0) ПНЖК може свідчити про припинення процесів запалення, альтерації.

Після базисної терапії, яка включала клопідогрель, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ПрС достовірно змінився за більшістю ЖК. Виявлено достовірне зменшення відносного вмісту міристинової ЖК (C14 : 0) на 45%, пентадеканової ЖК (C15 : 0) — на 48,6%, лінолевої ЖК (C18 : 2) — на 46,5%. За рахунок лінолевої ЖК (C18 : 2) відносний вміст суми ННЖК після лікування також достовірно зменшився на 11,5, а вміст суми ПНЖК — на 14,9%.

Після лікування достовірно збільшився відносний вміст таких ЖК у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на ПрС: пальмітинової ЖК (C16 : 0) — на 32,7, стеаринової (C18 : 0) —

Таблиця 1. Динаміка ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на УВС після лікування з включенням клопідогрелю або аспігрелю порівняно з КГ, % ($M \pm m$)

| ЖК | КГ (I) | УВС (II) | УВС. Клопідогрель (III) | УВС. Аспігрель (IV) | PI-III | PI-IV | PI-III | PI-IV |
|---------|------------|------------|-------------------------|---------------------|--------|-------|--------|-------|
| C14 : 0 | — | 10,8 ± 1,0 | 6,5 ± 0,9 | 3,6 ± 0,5 | <0,01 | <0,01 | — | — |
| C15 : 0 | — | 4,6 ± 0,3 | 2,3 ± 0,1 | — | <0,05 | — | — | — |
| C16 : 0 | 27,1 ± 1,1 | 15,4 ± 1,0 | 26,0 ± 1,95 | 26,5 ± 1,86 | <0,01 | <0,01 | >0,05 | >0,05 |
| C17 : 0 | — | 1,1 ± 0,2 | 1,3 ± 0,3 | — | >0,05 | — | — | — |
| C18 : 0 | 25,5 ± 1,2 | 3,6 ± 0,3 | 10,8 ± 1,4 | 20,7 ± 1,5 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,05 |
| C18 : 1 | 20,2 ± 0,5 | 12,8 ± 1,1 | 18,9 ± 0,9 | 19,1 ± 0,6 | <0,01 | <0,01 | >0,05 | >0,05 |
| C18 : 2 | 10,1 ± 1,7 | 29,2 ± 1,3 | 12,99 ± 1,6 | 11,67 ± 1,7 | <0,01 | <0,01 | >0,05 | >0,05 |
| C18 : 3 | — | 3,2 ± 0,3 | 2,8 ± 0,2 | 1,9 ± 0,1 | <0,05 | <0,05 | — | — |
| C20 : 4 | 16,5 ± 1,4 | 19,3 ± 1,0 | 18,5 ± 1,1 | 17,7 ± 1,2 | >0,05 | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| НЖК | 52,6 ± 1,4 | 35,5 ± 1,4 | 46,9 ± 1,6 | 50,8 ± 1,2 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | >0,05 |
| ННЖК | 47,4 ± 1,4 | 64,5 ± 1,5 | 53,28 ± 1,5 | 49,2 ± 1,5 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | >0,05 |
| ПНЖК | 26,6 ± 1,6 | 35,1 ± 1,3 | 34,3 ± 1,4 | 31,27 ± 1,3 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,01 |

на 58,3, олеїнової (С18 : 1) — на 31,3%. За рахунок пальмітинової (С16 : 0) і стеаринової (С18 : 0) ЖК після лікування достовірно збільшився відносний вміст суми НЖК на 17,4%. Необхідно відзначити, що після лікування, яке включало клопідогрель, 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 клопідогрель, 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 мірістинової (С14 : 0), пентадеканової (С15 : 0) і маргаринової (С17 : 0) НЖК може свідчити про нестабільність мембран тромбоцитів, їх підвищену проникність. Підвищений відносний вміст ліноленової (С18 : 2), арахідонової (С20 : 4) ПНЖК і наявність ліноленової (С18 : 3) ЖК може свідчити про те, що запальний процес в мембранах тромбоцитів зберігається. Результати наведено в табл. 2.

Після базисного лікування, яке включало аспігрель, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ПрС достовірно змінився за більшістю ЖК. Достовірно зменшився відносний вміст таких ЖК: мірістинової (С14 : 0) — на 83,9, лінолевої (С18 : 2) — на 66,5, ліноленової (С18 : 3) — на 40,6%. Після лікування у ФЛ мембран тромбоцитів не виявлено пентадеканової (С15 : 0) і маргаринової (С17 : 0) НЖК.

Достовірно збільшився відносний вміст таких ЖК: пальмітинової (С16 : 0) — на 51,7, стеаринової (С18 : 0) — на 77,8, олеїнової (С18 : 1) — на 29,8%. За рахунок пальмітинової (С16 : 0) і стеаринової (С18 : 0) ЖК після лікування у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на ПрС нормалізувався відносний вміст суми НЖК, а за рахунок лінолевої (С18 : 2) і ліноленової (С18 : 3) ЖК — відносний вміст суми ННЖ.

Зауважимо, що після лікування, яке включало аспігрель 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 нормалізувався відносний вміст суми НЖК, а за рахунок нормалізації відносного вмісту лінолевої (С18 : 2) і арахідонової (С20 : 4) ЖК — відносний вміст суми ННЖК.

Таблиця 2. Динаміка ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ПрС після лікування з включенням клопідогрелю або аспігрелю порівняно з КГ, % ($M \pm m$)

| ЖК | КГ (I) | ПрС (II) | ПрС. Клопідогрель (III) | ПрС. Аспігрель (IV) | РІІ-ІІІ | РІІ-ІV | РІ-ІІІ | РІ-ІV |
|---------|------------|------------|-------------------------|---------------------|---------|--------|--------|-------|
| 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 |

Таким чином, при лікуванні хворих на УВС і ПрС із застосуванням аспігрелю виявлено позитивну динаміку і нормалізацію більшої кількості показників ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів, що свідчить про більш ефективний вплив поєднання антиагреганної терапії з різними механізмами дії на розвиток патофізіологічних процесів і на позитивний розвиток захворювання в цілому.

Отже, можна зробити такі висновки.

У хворих на уперше виниклу стенокардію після базисного лікування, яке включало аспігрель, порівняно з лікуванням, що включало клопідогрель, спостерігається позитивна динаміка змін і нормалізація більшої кількості жирних кислот фосфоліпідів мембран тромбоцитів.

У хворих на прогресуючу стенокардію після базисного лікування, яке включало аспігрель, порівняно з лікуванням, що включало клопідогрель, спостерігається позитивна динаміка змін і нормалізація більшої кількості жирних кислот фосфоліпідів мембран тромбоцитів.

Зміни жирнокислотного спектра фосфоліпідів мембран тромбоцитів після лікування у хворих з різними клінічними варіантами нестабільної стенокардії свідчать про перевагу застосування аспігрелю порівняно з клопідогрелем.

1. Булахова Е. Ю., Кореннова О. Ю., Козырева В. А., Курочкина С. Д. Антиагрегантная терапия больных с ишемической болезнью сердца // Справочник поликлинич. врача. – 2009. – № 9. – С. 31–34.
2. Козак Л. І., Чекман С. І. Антиагреганти у фармакотерапії серцево-судинних захворювань // Рациональна фармакотерапія. – 2008. – № 4(9). – С. 34–37.
3. Косарев В. В., Бабанов С. А. Антиагреганты при ишемической болезни сердца: состояние проблемы // CONSILIUM MEDICUM. – 2012. – 12, № 5. – С. 24–30.
4. Лизогуб В. Г., Богдан Т. В., Холед А. та ін. Зміни жирнокислотного спектра ліпідів тромбоцитів у хворих із стабільною та нестабільною стенокардією // Лікарська справа. – 2009. – № 7–8. – С. 30–32.
5. Лизогуб В. Г., Богдан Т. В., Холед А., Брюзгіна Т. С. Зміни жирнокислотного спектра ліпідів тромбоцитів у хворих з нестабільною стенокардією // Там само. – 2009. – № 5–6. – С. 62–64.
6. Bhatt D. L., Fox K. A., Hacke W. et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // N. Engl. J. Med. – 2006. – 20. – P. 1706–1709.
7. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2005. – 366. – P. 1607–1621.
8. Sabatine M. S., Cannon C. P., M. D., Gibson C. M. et al. For the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // N. Engl. J. Med. – 2005. – 352. – P. 1179–1189.
9. Steinhubl S. R., Berger P. B., Mann J. T. et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // JAMA. – 2002. – 20(19). – P. 2411–2420.
10. Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R. et al. Clopidogrel in Unstable Anginato 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. – 16(7). – P. 494–502.

Т. В. Завальская

Сравнение эффективности антиагрегантной терапии у больных с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией по влиянию на жирнокислотный спектр фосфолипидов мембран тромбоцитов

Проанализированы результаты изучения клинической эффективности клопидогреля и аспиригеля у 25 больных с впервые возникшей и 46 больных с прогрессирующей стенокардией, у которых выявлены нарушения жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран тромбоцитов. Результаты исследования показали, что комбинация клопидогреля с аспирином (аспигрель) в базисной терапии больных с двумя клиническими вариантами нестабильной стенокардии является более эффективно по сравнению с базисной терапией, которая включала клопидогрель, о чем свидетельствует положительная динамика изменений большего количества жирных кислот.

T. V. Zaval'ska

Comparison of the efficiency of antiaggregative therapy in patients with first arisen and progressive angina pectoris to influence the fatty acid spectrum of platelet membrane phospholipids

The study involved 71 patients: 25 patients with first arisen angina pectoris (FAAP) and 46 patients with progressive angina pectoris (PAP) (II group). Patients received basic antianginal treatment, which included antiplatelet therapy. Most of the patients took aspighrel (FAAP 14 and 29 of the PAP), and a smaller proportion of patients in the presence of contraindications took clopidogrel (FAAP 11 and 17 of the PAP). The fatty acid spectrum of phospholipids in the platelet membranes was studied. The examination of patients was conducted in the first 2–3 days of hospital stay and after 21–22 days after treatment. The results showed that the treatment of FAAP and PAP patients using aspighrel as compared with clopidogrel found a positive trend of the platelet membrane performance.