



**К. М. Боровик, Н. Г. Риндіна,
П. Г. Кравчун, О. С. Табаченко,
О. С. Єрмак, М. Г. Романюк**

Харківський національний медичний університет

Ефекти подвійної антитромбоцитарної терапії щодо виникнення повторних серцево-судинних катастроф після перенесеного інфаркту міокарда у хворих із ожирінням

Вступ. Незважаючи на значний прогрес сучасної медицини в методах діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда (ГІМ), саме ГІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) досі є основною причиною смертності та інвалідизації працездатного населення в більшості розвинених країн світу [1]. Як відомо, в основі патогенезу STEMI лежить ерозія або розрив атеросклеротичної бляшки з подальшою адгезією й агрегацією тромбоцитів, активацією каскаду системи згортання крові та, як наслідок, ішемією міокарда і формуванням некрозу після повної оклюзії вінцевої артерії (ВА) [7]. Швидке відновлення кровоплину в оклюзійному сегменті ВА завдяки первинному черезшкірному вінцевому втручанням (ЧВВ) запобігає наростанню серцевої недостатності, зберігає функцію шлуночків і знижує летальність [3, 4, 10, 13]. Однак дослідження COURAGE показало, що правильно підібране та постійно застосовуване медикаментозне лікування прирівнюється за результативністю до інвазивних методів реперфузії міокарда [13]. Незалежно від ЧВВ або тромболізу підвійне антитромбоцитарне лікування (ПАЛ) є основною стратегією як у гострому періоді STEMI, так і у віддаленому – для вторинної профілактики вірогідних несприятливих кардіоваскулярних подій, і є комбінацією ацетилсаліцилової кислоти (АСК) й інгібітора P_2Y_{12} -рецепторів. Сьогодні, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2017 р., лікарськими засобами (ЛЗ) вибору є клопідогрель і тикагрелор [14].

До появи тикагрелору «золотим стандартом» лікування хворих на STEMI був клопідогрель. На відміну від тієнопіридинової групи антитромбоцитарних ЛЗ, до якої належить клопідогрель, тикагрелор є активно діючою сполукою, що після всмоктування з гастроінтестинального каналу, потрапляючи у кровообіг, безпосередньо, без трансформацій, сполучається з

P_2Y_{12} -рецепторами тромбоцитів. Саме ця особливість зумовлює швидку антиагрегантну дію тикагрелору [6]. Вибір інгібітора P_2Y_{12} -рецепторів у складі ПАЛ, що застосовується для лікування STEMI, є актуальним питанням наукових дискусій.

Мета дослідження. Проаналізувати частоту виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих із ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) впродовж шестимісячного терміну спостереження залежно від комбінації тикагрелору або клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою у складі подвійного антитромбоцитарного лікування.

Матеріали й методи дослідження. До дослідження залучено 75 хворих на STEMI зі супутнім ожирінням віком $62,28 \pm 1,23$ року, які перебували на лікуванні в інфарктному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради. Хворих поділено на дві групи: у першій – 31 (лікування: комбінація АСК (75,0 мг ввечері) + тикагрелор (90,0 мг двічі на добу, зранку й увечері) у складі ПАЛ), у другій – 44 (лікування: комбінація АСК (75,0 мг ввечері) + клопідогрель (75,0 мг ввечері) у складі ПАЛ). Діагноз ГІМ поставлено на основі клінічно-анамнестичних і лабораторно-інструментальних досліджень із використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів у 2012 р. та відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром із елевацією сегмента ST». Наявність ожиріння фіксували згідно з класифікацією ВООЗ (1997) за індексу маси тіла (ІМТ) $> 30,0 \text{ кг/м}^2$, який визначали за формулою $\text{ІМТ} (\text{кг/м}^2) = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$.

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, Q-негативний ГІМ, дифузні хвороби сполучної тканини, онкологічні хвороби, супутні хвороби щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Для стратифікації ризику шпитальної та шестимісячної летальності застосовували шкалу GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Як чинники ризику шкала GRACE враховує вік, клас гострої серцевої недостатності за Т. Killip, показники гемодинаміки (частоту серцевих скорочень і систолічний артеріальний тиск), вміст креатиніну та кардіоспецифічних ферментів у крові, наявність порушень провідності й елевацію сегмента ST на електрокардіограмі під час шпиталізації хворого.

Контроль наявності повторних кардіоваскулярних подій здійснювали через шість місяців.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм Microsoft Excel. Отриману інформацію представлено як середнє арифметичне значення та статистичну похибку середнього арифметичного ($\bar{X} \pm S\bar{x}$). Розбіжності між групами під час розподілу, близького до нормального, оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час спостереження за всіма 75 хворими після перенесеного ІМ із супутнім ожирінням упродовж шести місяців у 28 (37,56 %) фіксували повторний ІМ та/або нестабільну стенокардію (НС).

Аналіз балів шкали GRACE у когорті хворих із повторними серцево-судинними катастрофами показав, що всі вони увійшли до групи високого ризику. За результатами розподілу хворих згідно з ризиком шестимісячної летальності, 69,30 % хворих увійшли до групи високого ризику (понад 118 балів) ($p < 0,05$ при порівнянні як із низьким, так і з середнім ступенем ризику), 26,70 % хворих на ГІМ із супутнім ожирінням увійшли до групи середнього ризику (89–118 балів; $p < 0,05$ порівняно з низьким ступенем ризику) і лише 4,00 % пацієнтів отримали 88 балів і менше, що зумовило низький ризик шестимісячної смертності й виникнення повторних вінцевих подій за шкалою GRACE (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих із гострим інфарктом міокарда та супутнім ожирінням за ступенем ризику шестимісячної летальності й повторних вінцевих подій за шкалою GRACE

Ступінь ризику за GRACE	Кількість хворих на ГІМ із супутнім ожирінням (n; %)
Високий (>118 балів)	52 (69,30 %) *#
Середній (89–118 балів)	20 (26,70 %) *
Низький (≤ 88 балів)	3 (4,00 %)
Усього	75 (100,00 %)

Примітки: * – $p < 0,05$ за порівняння з низьким ступенем ризику; # – $p < 0,05$ за порівняння з середнім ступенем ризику.

З урахуванням того що до ПАЛ увійшли комбінації АСК з тикагрелором або клопідогрелем, окремо досліджували виникнення кардіоваскулярних подій у хворих із ожирінням через півроку після перенесеного STEMI. У групі хворих, які отримували ПАЛ у комбінації АСК з тикагрелором, у 11 зафіксовано повторний ІМ та/або НС, що становило 14,76 %. У групі хворих, які отримували ПАЛ у комбінації АСК з клопідогрелем, повторні серцево-судинні катастрофи виявлено у 17, що становило 22,80 % усіх хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST і супутнім ожирінням (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика хворих із гострим інфарктом міокарда та супутнім ожирінням згідно з настанням повторних вінцевих подій упродовж шести місяців спостереження (n; %)

Повторний ІМ та/або НС через шість місяців після перенесеного ІМ		
Перша + друга групи (ПАЛ АСК + тикагрелор і ПАЛ АСК + клопідогрель (n = 75))	Перша група (ПАЛ АСК + тикагрелор (n = 31))	Друга група (ПАЛ АСК + клопідогрель (n = 44))
28 (37,56 %)	11 (14,76 %) $p < 0,05$	17 (22,80 %)

Примітка. $p < 0,05$ – за порівняння з другою групою (ПАЛ АСК + клопідогрель).

Отже, у групі хворих, лікування яких включало АСК з тикагрелором у складі ПАЛ, спостерігається менша кількість повторних вінцевих подій, ніж у групі пацієнтів, що отримували АСК з клопідогрелем ($p < 0,05$).

Результати наших досліджень не суперечать оприлюдненим у світовій медичній літературі. У дослідженні ATLANTIC, до якого були залучені пацієнти зі STEMI, виявлено, що між групами, де навантажувальну дозу тикагрелору вперше отримували на дошпитальному етапі та в стаціонарі, не було достовірних відмінностей щодо частоти виникнення небажаних серцево-судинних подій із ураженням серцево-судинної системи (ССС), інсульту або екстреної ревазуляризації, а також за виникненням кровотеч упродовж 30 днів спостереження [9]. Водночас у дослідженні ONSET/OFFSET продемонстровано достовірно більш ранню антиагрегантну активність і потужність дії тикагрелору порівняно з клопідогрелем, що зумовлено безпосереднім з'єднанням діючої сполуки з P2Y12-рецепторами тромбоцитів [2, 6, 12]. Аналіз ефективності тикагрелору та клопідогрелю в дослідженні PLATO показав, що частота подій первинної кінцевої точки в групі пацієнтів, які отримували тикагрелор, порівняно з тими, хто отримував клопідогрель, була достовірно менша – 9,80 % проти 11,70 %. Вживання тикагрелору в поєднанні з АСК асоціювали з абсолютним зниженням ризику настання випадків ураження ССС, зокрема, повторного ІМ або гострого порушення мозкового кровообігу на

1,90 % разом із відносним зниженням ризику настання цих подій на 16,00 % порівняно з використанням клопідогрелю [7].

Висновки. Більшість хворих (69,30 %) з ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда увійшли до групи високого ризику шестимісячної летальності за кількістю балів шкали GRACE. У 37,56 % хворих на гострий інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST і супутнім ожирінням виникала повторна вінцева подія у вигляді інфаркту міокарда або нестабільної стено-

кардії за наявності високих балів за шкалою GRACE. Когорті хворих із ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда, що увійшли до групи високого ризику за шкалою шестимісячної летальності, доцільно проводити лікування з залученням комбінації ацетилсаліцилової кислоти й тикагрелору із огляду на виразне зменшення ризику виникнення повторних серцево-судинних катастроф порівняно з комбінацією ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Іркин ОІ, Белый ДА, Степура АА, Кушнір СП і др. Клинико-анамнестическая характеристика и течение госпитального периода заболевания у больных молодого возраста с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2018;4:31–39 (Parkhomenko AN, Lutai YaM, Irkin OI, Belyu DA, Stepura AA, Kushnir SP et al. Clinical-Anamnestic Characteristics and the course of the in-patient Period of the disease in young patients with acute coronary syndrome and ST elevation. Ukr J Cardiol. 2018; 4: 31–39). (Russian). <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.3139>
2. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. Am Heart J. 2014;167(1):68-76. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.10.010>
3. Braunwald E. Clinical efforts to reduce myocardial infarct size – the next step. J Cardiovasc Pharm Ther. 2011;16:349-353. <https://doi.org/10.1177/1074248411407637>
4. Brodie BR. Aspiration thrombectomy with primary PCI for STEMI: review of the data and current guidelines. J Invasive Cardiol. 2011;22:2B-5B.
5. Guan W, Lu H, Yang K. Choosing between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention: A systematic review and Meta-Analysis (2007-2017). Medicine (Baltimore). 2018;97(43):e12978. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012978>
6. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation. 2009;120(25):2577-2585. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550>
7. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5(5):680-688. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395>
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(12):1082.
9. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2014;371:1016-1027. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.010> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407024>
10. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):485-510. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.018>
11. Rafique AM, Nayyar P, Wang TY, Mehran R, Baber U, Berger PB et al. Optimal P2Y12 inhibitor in patients With ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A Network Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(10):1036-1046. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.02.013>
12. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. J Am Coll Cardiol. 2010;56(3):185-193. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.062>
13. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35(37):2541-2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
14. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

Стаття надійшла до редакції журналу 15.02.2019 р.

Ефекти подвійної антитромбоцитарної терапії щодо виникнення повторних серцево-судинних катастроф після перенесеного інфаркту міокарда у хворих із ожирінням

К. М. Боровик, Н. Г. Риндіна, П. Г. Кравчун, О. С. Табаченко, О. С. Єрмак, М. Г. Романюк

Вступ. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) досі є основною причиною смертності та інвалідизації працездатного населення. Незалежно від проведення первинного черезшкірного вінцевого втручання або тромболізу, подвійне антитромбоцитарне лікування (ПАЛ) є найкращою терапевтичною стратегією і полягає у застосуванні комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та інгібітора P₂Y₁₂-рецепторів.

Мета. Проаналізувати частоту виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих із ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) впродовж шестимісячного терміну спостереження залежно від комбінації тикагрелору або клопідогрелю з ацетилсаліциловою кислотою у складі подвійного антитромбоцитарного лікування.

Матеріали й методи. У дослідженні брали участь 75 хворих на STEMI та супутнє ожиріння. Хворих поділено на дві групи: перша – 31 особа, які отримували комбінацію АСК + тикагрелор, друга – 44, яких лікували комбінацією АСК + клопідогрель у складі ПАЛ. Для стратифікації ризику шпитальної і шестимісячної летальності застосовували шкалу GRACE. Контроль наявності повторних кардіоваскулярних подій здійснювали через шість місяців.

Результати. Під час спостереження за хворими після перенесеного ІМ із супутнім ожирінням упродовж шести місяців у 28 (37,56 %), що входили до групи високого ризику за GRACE (>118 балів), фіксували повторний ІМ та/або нестабільну стенокардію. У групі хворих, які отримували ПАЛ у комбінації АСК із тикагрелором у 11 (14,76 %) фіксували повторний ІМ та/або нестабільну стенокардію, тоді як у групі хворих, що отримували ПАЛ у комбінації АСК з клопідогрелем, повторні серцево-судинні катастрофи виявлено у 17 (22,8 %).

Висновки. Більшість хворих (69,30 %) із ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда увійшли до групи високого ризику шестимісячної летальності за шкалою GRACE. У 37,56 % хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST і супутнім ожирінням виникала повторна вінцева подія у вигляді інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії за наявності високих балів за шкалою GRACE. Когорті хворих з ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда, що увійшли до групи високого ризику за шкалою шестимісячної летальності, доцільно проводити лікування з залученням комбінації ацетилсаліцилової кислоти й тикагрелору із огляду на виразне зменшення ризику виникнення повторних серцево-судинних катастроф порівняно з комбінацією ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелю ($p < 0,05$).

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ожиріння, подвійне антитромбоцитарне лікування, клопідогрель, тикагрелор, повторна кардіоваскулярна подія.

The Effects of Dual Antiplatelet Therapy on the Occurrence of Recurrent Cardiovascular Events After Myocardial Infarction in Obese Patients

K. Borovyk, N. Rindina, P. Kravchun, O. Tabachenko, O. Yermak, M. Romanyuk

Introduction. Acute myocardial infarction (AMI) with ST elevation (STEMI) is still the main cause of mortality and invalidisation of able-bodied population. Regardless of the primary percutaneous coronary intervention (PCI) or thrombolysis, dual antiplatelet therapy (DAPT) remains the main therapeutic strategy, both in the acute STEMI period and in the remote, for the secondary prevention of possible adverse cardiovascular events, and it is a combination of acetylsalicylic acid (ASA) and a P₂Y₁₂ receptor inhibitor. Today, according to the recommendations of the European Society of Cardiologists in 2017, the drug of choice is clopidogrel and ticagrelor. To date, the issue of the choice of a P₂Y₁₂ receptor inhibitor in the DAPT that is used in the treatment of STEMI is an urgent subject of scientific discussion.

The aim of the study. The aim of the study. To analyze the incidence of recurrent cardiovascular events in obese patients after myocardial infarction during a 6month followup period, depending on the combination of ticagrelor or clopidogrel with acetylsalicylic acid as part of dual antiplatelet therapy.

Materials and methods. The study involved 75 patients with AMI with ST segment elevation and concomitant obesity. The patients were divided into 2 subgroups: the first included 31 patients who received the combination of ASA + ticagrelor, and the second - 44 patients treated with the combination of ASA + clopidogrel in the DAPT. The GRACE scale was used to stratify the risk of hospital and 6-month mortality. Control of the recurrent cardiovascular events presence was carried out after 6 months.

Criteria for exclusion were acute and chronic inflammatory processes, Q-negative AMI, diffuse connective tissue diseases, oncological diseases, concomitant diseases of the thyroid gland, and the presence of symptomatic hypertension.

Results. While observing patients after MI with concomitant obesity over a period of 6 months, it was found that 28 patients had a recurrent MI and/or unstable angina (UA), which was 37.56 % of all patients. The analysis of GRACE scale scores in a cohort of patients with recurrent cardiovascular events revealed that all patients were included in high risk group (>118 points). In the group of patients who received DAPT with the involvement of ASA and ticagrelor, in 11 people a repeated MI and/or UA were recorded, which was 14.76 %. At the same time, in a group of patients receiving DAPT in a combination of ASA with clopidogrel, re-cardiovascular catastrophes were detected in 17 patients, which was 22.8 % of all patients with STEMI on the background of concomitant obesity ($p < 0.05$ - when compared with the second group (DAPT ASA + clopidogrel)).

Consequently, in the group of patients whose treatment included ASA with ticagrelor in DAPT, re-occurrence of coronary events was observed fewer than in the group of patients receiving ASA with clopidogrel ($p < 0.05$).

Conclusions. Most patients (69.30 %) with obesity after myocardial infarction were included in the high-risk group of six-month lethality in terms of the number of GRACE scale points. In 37.56 % of patients with acute myocardial infarction with elevation of the ST segment and adjunctive obesity, there was a recurrent coronary event in the form of myocardial infarction or unstable angina in the presence of high GRACE score. A cohort of patients with obesity after myocardial infarction, which is included in the high-risk group on a six-month lethality scale, is recommended a treatment with the combination of acetylsalicylic acid and ticagrelor in view of the marked reduction in the risk of recurrent cardiovascular catastrophes compared with the combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel ($p < 0.05$).

Keywords: acute myocardial infarction, obesity, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, ticagrelor, recurrent cardiovascular event.