

УДК 616.127-005.4:616.151.5-085.273.53:57.017.4

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.116580

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО ЛІКУВАННЯ

© А. В. Ляхоцька

*Останнім часом частота гострих судинних подій, пов'язаних із тромбозом, особливо у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), невпинно зростає. Тому, для профілактики шляхом впливу на основні ланки патогенезу ІХС широко застосовують антитромбоцитарні засоби (профілактика агрегації тромбоцитів і пристінкового тромбоутворення): ацетилсаліцилову кислоту (АСК), тієнопіридини (клопідогрель, тікагрелор, тиклопідин) та ін. У дослідженні узагальнено сучасні підходи до антитромбоцитарної терапії з врахуванням ступеню агрегаційної активності тромбоцитів та визначення чутливості до антитромбоцитарних препаратів*

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, стенокардія, агрегація тромбоцитів, антитромбоцитарна терапія, резистентність до антитромбоцитарних засобів

### 1. Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – головна причина смертності населення економічно розвинених країн світу і, згідно з висновками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, залишатиметься такою й надалі [1]. Визначення реальної поширеності стабільної ІХС має певні труднощі через мультисимптомність захворювання. Як, правило, епідеміологічні дослідження ІХС базуються на виявленні стабільної стенокардії, як найбільш типової клінічної ознаки хвороби, з наступним клінічним підтвердженням діагнозу. Поширеність стенокардії суттєво зростає з віком незалежно від статі. У жінок показник складає 5–7 % у віці 45–64 роки і 10–12 % у віці 65–84 роки. У чоловіків – 4–7 % у віці 45–64 роки та 12–14 % у 65–84 роки [2]. У більшості європейських країн захворюваність на стенокардію становить близько 20–40 тис. на 1 млн населення. Рівень щорічної смертності в осіб із цим діагнозом становить близько 2–3 % [3]. Згідно офіційної статистики МОЗ України в 2016 році зареєстровано 7 794 938 осіб з ІХС. Серед них хворі на стенокардію складають 831 888 осіб [4]. За відсутності відповідного лікування ймовірність інфаркту міокарда (ІМ) або коронарної смерті у наступні 5 років після виникнення перших проявів стенокардії зростає ще більше і перевищує 50 %. Значно погіршує прогноз перенесене атеротромботичне ускладнення, яке підвищує ризик повторної судинної події у 5–9 разів, причому не тільки в коронарному, але й інших артеріальних басейнах [5].

Незважаючи на широке впровадження у практику інтервенційних ревазуляризаційних методів, основою лікування хворих на ІХС залишається фармакотерапія [6]. З огляду на провідну роль тромбоцитарної ланки гемостазу у розвитку атеротромбозу, важлива роль в лікуванні різних форм ІХС належить антиагрегантній терапії. Тромбоцити першими реагують на розрив атеросклеротичної бляшки, запускають коагуляційний каскад і складають основу формування артеріального тромбу. Таким

чином, тісний взаємозв'язок процесів атерогенезу і тромбоутворення робить патогенетично виправданим проведення довготривалої антитромбоцитарної терапії при ІХС. Антиагреганти перешкоджають агрегації тромбоцитів і еритроцитів, зменшують їх здатність до склеювання і прилипання до ендотелію судин. Крім того, вони полегшують деформацію еритроцитів при проходженні через капіляри, покращують плинність крові.

Існуючі антитромбоцитарні засоби різняться за механізмом фармакологічної дії (неселективні інгібітори циклооксигенази; блокатори дії АДФ і інших індукторів (тромбіну, серотоніну) агрегації тромбоцитів; інгібітори фосфодіестерази тромбоцитів і аденозінамінази, стимулятори аденілактциклази; антагоністи Пв/Ша глікопротеїнових рецепторів), а можливості їх використання в терапії ІХС визначені наявністю доказів здатності цих препаратів покращувати результати лікування: знижувати загальну і серцево-судинну смертність, кількість серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту) і бути безпечними, перш за все, не спричиняти серйозних побічних реакцій (кровотеч тощо) [7].

Основна мета антитромботичної терапії, що визначена клінічними рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства, полягає в досягненні максимального ефекту в запобіганні атеротромбозу при мінімальному ризику розвитку кровотеч [8].

Антитромбоцитарна терапія тривалий час була представлена лише одним антиагрегантом – ацетилсаліциловою кислотою (АСК), який вже кілька десятиліть залишається її стандартом, будучи найбільш вивченим і застосовуваним сьогодні препаратом [9]. Доведено ефективність аспірину при всіх формах ІХС: стабільній стенокардії, гострому коронарному синдромі, гострому інфаркті міокарда, після перенесеного інфаркту, а також після аортокоронарного шунтування і ангіопластики, при ішемічному інсульті та після перенесеного ішемічного інсульту, при ураженні периферичних артерій [8].

Клопідогрель є альтернативою АСК для пацієнтів з протипоказаннями до АСК, хоча також може викликати значні кровотечі [10].

Механізм дії клопідогрелю характеризується рецепторною специфічністю. Після метаболічної активації його фармакологічні ефекти опосередковуються P2-пуринорецепторами, які локалізуються на поверхні тромбоцитів. Останнім часом з'являються роботи щодо зниження чутливості ряду пацієнтів до аспірину [11]. Феномен аспіринорезистентності (АР) пояснюють переважно генетично обумовленими особливостями метаболізму арахідонової кислоти. За даними різних дослідників резистентними до аспірину можуть вважатися до 40 % хворих на ішемічну хворобу серця, які потребують антитромбоцитарного лікування [12].

До числа генів-кандидатів, наявність яких у генотипі пов'язана з ускладненим перебігом ІХС, входить ген ITGA2, який забезпечує синтез інтегрінових рецепторів тромбоцитів при незворотній їх активації [13].

Серед усіх досліджуваних варіантів поєднання антиагрегантів на сьогоднішній день шлях лідерства тримає комбінація АСК з клопідогрелем. Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТ) АСК і клопідогрелем довела свою ефективність і безпеку в попередженні тромбозів стентів коронарних судин, а також забезпечує суттєві клінічні переваги перед монотерапією АСК у випадку ГКС. Ці принципи ПАТ сформульовані на основі переконливих доказових даних, заснованих на результатах масштабних клінічних досліджень, і включені у всі авторитетні міжнародні керівництва останніх років [8, 14].

## 2. Обґрунтування дослідження

За даними різних дослідників АР є дуже поширеною проблемою: частота нечутливості до АСК за різними дослідженнями коливається від 6 до 47 %. Більше того, було доведено, що виникнення гострих серцево-судинних ситуацій на тлі терапії АСК є прогностично несприятливим фактором і супроводжується більш високим ризиком ускладнень [15, 16]. З часом цей феномен знайшов своє підтвердження і стосовно інших антитромбоцитарних препаратів, особливо стосовно другого за поширеністю препарату – клопідогрелю. Але, незважаючи на надзвичайно велику кількість клінічних та експериментальних досліджень з цього питання, проведених за останнє десятиріччя, на теперішній час немає єдиної думки про механізми, стійкість та шляхи подолання резистентності до антиагрегантів [17].

Проблему резистентності ускладнює той факт, що в Україні не в усіх лікувальних закладах проводиться оцінка тромбоцитарного гемостазу, враховуючи прийом антитромбоцитарної терапії. Проведення таких лабораторних аналізів у хворих зі стабільними формами ІХС значно зменшило б кількість виникнення гострих серцево-судинних подій на фоні прийому цих препаратів. На даному етапі в багатьох клінічних дослідженнях питання визна-

чення генетичної схильності до тромбоемболізації у хворих на ІХС стає актуальним. Дослідження проводять в таких випадках: виявлення ризику інфаркту міокарда в молодому віці; виявлення факторів схильності до інсульту головного мозку; вивчення вірогідності появи тромбоемболічних ускладнень; контроль можливих тромбозів після оперативних втручань на судинах (ангіопластика, стентування коронарних артерій).

У цьому зв'язку своєчасна діагностика поліморфізму гену ITGA2, як одного з генів кандидатів ускладненого перебігу ІХС, дозволяє застосувати профілактичні заходи для виключення розвитку патологічного процесу та визначити доцільність застосування посиленої антитромбоцитарної терапії у хворих на ІХС [17].

## 3. Мета дослідження

Вивчити та оцінити агрегаційну активність тромбоцитів, як первинної ланки гемостазу, у хворих зі стабільними формами ІХС, враховуючи чутливість до антитромбоцитарного лікування та вплив генотипу на параметри функціональної активності тромбоцитів.

## 4. Матеріали та методи

Протягом 2 років (2014–2016 рр.) було обстежено 45 хворих, які знаходилися на лікуванні у відділенні гострої коронарної патології Клінічної Лікарні «Феофанія» та у відділенні кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2: 22 жінки (48,9 %) і 23 чоловіки (51,1 %) у віці від 50 до 86 років (середній вік – 66,8±9,5 роки). У дослідження залучалися хворі зі стабільними формами ІХС (стабільна стенокардія напруження II–III ФК). Тактика лікування визначалась на основі європейських та українських рекомендацій ведення хворих зі стабільними формами ІХС: існуюча доказова база обґрунтовує зниження систолічного АТ (САТ) до <140 мм рт. ст. та діастолічного АТ (ДАТ) до <90 мм рт. ст. у хворих зі стабільною ІХС та АГ. [2] Фармакологічне лікування у хворих з ІХС було направлено на усунення симптомів та попередження серцево-судинних подій. За показами, хворі були направлені на реваскуляризацію [3]. Подвійна антитромбоцитарна терапія призначалась хворим зі стабільними формами ІХС після черезшкірного коронарного втручання [14].

Усі хворі отримували антитромбоцитарне лікування. 22 пацієнти (48,9 %) приймали АСК в дозі 75–100 мг, 17 пацієнтів (37,8 %) – клопідогрель в дозі 75 мг, 6 осіб отримували подвійну антитромбоцитарну терапію АСК та клопідогрелем (13,3 %). При обстеженні хворих використовувалась алгоритмізована стандартна тематична карта, яка включала розділи анамнезу, загального клінічного, інструментального та лабораторного дослідження.

Вивчення гемостатичних параметрів у венозній крові проводилось одразу при надходженні хворого у відділення. Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному

агрегометрі Biola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. При цьому вивчали наявність спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульовану агрегацію з індукторами: арахідонова кислота (АК), аденозиндифосфат (АДФ), колаген, адреналін. Концентрації індукторів обирались згідно рекомендованих стандартів, при цьому застосовувались найменші ефективні концентрації, які викликали агрегацію, що підвищувало чутливість даного методу у визначенні функціональної активності тромбоцитів.

Особливості змін функціональної активності тромбоцитів підтверджували за допомогою Aggredyne-тесту, що є сучасною методикою вивчення розсіювання лазерного світла, яка детектує рівень агрегації тромбоцитів, індуквану агоністом арахідонової кислоти та аденозином дифосфатом при додаванні цільної крові в тест-картридж-АА/ADP. Результат фіксується тромбоцитарним індексом активності (PAI).

Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК пацієнтів, виділені з венозної крові сорбентним методом. Поліморфізм C807T гена ITGA2 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням двопраймерної системи.

На основі результатів агрегаційної здатності, чутливості до антитромбоцитарної терапії, генотипування та відповідно до мети обстеження всі хворі були розподілені на дві групи: I група-особи із різним ступенем не чутливості до антитромбоцитарних препаратів (21 пацієнт), II група – чутливі до лікування (24 особи). У кожній групі аналізувався поліморфізм гена ITGA2 та особливості функціональної активності тромбоцитів залежно від генотипу.

Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю.

Для вирішення поставлених при виконанні роботи задач застосовувались загальноклінічне та інструментальне обстеження хворих з наступною статистичною обробкою одержаних результатів. Після визначення правильності розподілу даних у виборці подальший статистичний аналіз проводився з використанням параметричного методу (критерій Ст'юдента), оскільки розподіл у виборці виявився правильним [19].

### 5. Результати дослідження

Враховуючи, що всі обстежені пацієнти отримували антитромбоцитарне лікування, логічно було б очікувати зниження у них функціональної активності тромбоцитів. Натомість, аналіз тромбоцитарної агрегації, як спонтанної, так і індукованої, виявив, що тільки реакція на АК виявилась статистично значимо меншою за показники контрольної групи (на 12,7 %,  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів, хоча і була на 27,3 % нижчою за норму, достовірно від неї не відрізнялась, АДФ-індукована агрегація була практично однаковою із контролем,

а колаген-індукована виявилась навіть в 1,21 рази вищою за контрольні значення ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 1  
Функціональна активність тромбоцитів в обстежених хворих (M±SD)

Показник	Контроль (1)	Хворі зі стабільною стенокардією (2)	P 1-2
Ступінь спонтанної агрегації, %	0,88±0,31	0,64±0,053	>0,05
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	34,92±5,23	32,23±7,93	>0,05
Ступінь АК індукованої агрегації, %	28,82±4,87	25,17±6,21	0,038
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	20,94±4,68	25,27±5,42	0,0019

Отже, у частини хворих антитромбоцитарне лікування було, очевидно, недостатньо ефективним. У зв'язку із цим, було проведено визначення резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів за допомогою Aggredyne-тесту. Відповідний тест-картридж підбирали, враховуючи механізм дії препарату: у хворих, що приймали АСК, чутливість оцінювали із застосуванням АА-картриджів (оскільки дія АСК реалізується через вплив на метаболізм арахідонової кислоти), у хворих, що лікувалися клопідогрелем – за допомогою ADP-картриджів (зважаючи на вплив препарату на АДФ-рецептори тромбоцитарної мембрани). На різну ступінь резистентності до лікування при застосуванні методу вказували значення тромбоцитарного індексу вище 5 (табл. 2).

Таблиця 2  
Результати визначення чутливості до антитромбоцитарного лікування за допомогою Aggredyne-тесту

Отримане лікування	Результат Aggredyne-тесту	
	1–5	>5
АСК (n=22)	40,9 %	59,1 %
Клопідогрель (n=17)	76,5 %	23,5 %
Подвійна терапія (n=6)	16,7 %	83,3 %

Таким чином, кількість хворих, тромбоцити яких виявились нечутливим або недостатньо чутливими до лікування (тромбоцитарний індекс >5), становила 22 особи (48,8 %); адекватно відповіли на лікування 23 особи. Даний факт може бути частковим поясненням щодо відсутності очікуваних змін тромбоцитарної активності серед лікованих хворих.

Зважаючи на отримані дані, було сформовано дві групи досліджуваних: до I увійшов 21 пацієнт,

активність тромбоцитарного гемостазу яких свідчила про недостатню відповідь на антитромбоцитарну терапію (так звані «невідповідачі»), до II було віднесено 24 пацієнти, у яких ступінь зниження тромбоцитарної активності свідчив про ефективність лікування («відповідачі»). У вказаних групах було проведено подальший аналіз функціональної активності тромбоцитів та визначено поліморфізм гену ITGA 2.

Оскільки ген ITGA 2 відіграє важливу роль у синтезі ряду рецепторів родини інтегринів, що забезпечують реалізацію функції тромбоцитів при їх незворотній активації, було вирішено вивчити наявність впливу поліморфізму цього гену на адекватність відповіді пацієнта на антитромбоцитарне лікування.

У кожній із виділених груп досліджено розповсюдження можливих поліморфізмів гену ITGA 2 та отримано наступні дані (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл генотипів ITGA 2 у групах хворих «невідповідачів» та «відповідачів» на антитромбоцитарне лікування

Генотип	Не відповідачі (%)	Відповідачі (%)
C/C	9,5	50
C/T	28,6	41,7
T/T	61,9	8,3

При аналізі отриманих результатів звертало на себе увагу абсолютне переважання генотипу T/T серед хворих-«невідповідачів», у той час як переважна більшість хворих, тромбоцити яких відреагували на лікування, мала C/C генотип. Наявність Т-алелю в генотипі пацієнтів I групи спостерігалась у 90,5 % осіб, отже ймовірність його впливу на чутливість до антитромбоцитарного лікування була досить високою.

Після розподілу хворих за результатами чутливості до антитромбоцитарного лікування, було визначено, що у групі «невідповідачів» значно вищими виявився не тільки ступінь «таргетної» агрегації тромбоцитів, але й спонтанна агрегація тромбоцитів. Звертало на себе увагу статистично значуще пере-

важання показників спонтанної, АДФ- та АК-індукованої агрегації у хворих з T/T генотипом в групі «невідповідачів» (табл. 4).

Таким чином, результати первинного дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів та їх чутливості до антитромбоцитарних препаратів, певною мірою могли бути пов'язані саме із особливостями генотипу пацієнтів.

## 6. Обговорення результатів дослідження

Зважаючи на те, що застосування антитромбоцитарних препаратів є невід'ємною складовою лікування хворих на ІХС, питання чутливості до них може вважатись одним з ключових у визначенні адекватної профілактики тромботичних ускладнень. Проведений аналіз функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів із стабільною стенокардією II–III ФК дозволив констатувати недостатню ефективність антитромбоцитарних засобів, якими вони лікувались (АСК, клопідогрель та їх комбінація). За допомогою Aggredupne-тесту вдалося з'ясувати, що різний ступінь резистентності до антитромбоцитарного лікування виявляється у 46,7 % хворих, що відповідає даним сучасної літератури, як і зазначено в дослідженні «Спеціальні антитромбоцитарна терапія може подолати резистентність до аспірину та клопідогрелю», в якому із загальної кількості 504 пацієнтів виявили 30,8 % хворих з низьким рівнем відповіді на клопідогрель та 19,4 % з низьким рівнем відповіді на аспірин [15]. Також у дослідженні впливу гену CYP2C19 на резистентність до антитромбоцитарного лікування у хворих на ІХС, було встановлено, що у 53,8 % хворих спостерігалась прискорена АДФ-індукована агрегація [20].

Серед можливих причин нечутливості тромбоцитів до терапії все частіше називають генетичні аспекти [18]. При цьому розглядається велика кількість генів-кандидатів, поліморфізм яких асоціюється із зміною функції та структури тромбоцитів [13].

Одним із них може вважатись ген ITGA 2, відповідальний за синтез мембранних глікопротеїнів тромбоцитів, що належать до родини альфа-2 інтегринів і являють собою рецептори для приєднання колагену та забезпечують міцність міжклітинних зв'язків при адгезії кров'яних пластинок.

Таблиця 4

Особливості змін функціональної активності тромбоцитів хворих досліджуваних груп залежно від поліморфізму гену ITGA 2

Показник агрегації тромбоцитів	Група	C/C	C/T	T/T
Спонтанна, %	невідповідачі відповідачі	0,63±0,21* 0,29±0,66	0,9±0,8* 0,26±0,11	1,15±0,43* 0,65±0,3
АДФ-індукована, %	невідповідачі відповідачі	32,78±3,7 28,88±6,63	30,83±2,92 27,68±8,17	39,61±6,16* 30,76±1,37
АК-індукована, %	невідповідачі відповідачі	22,8±0,6 18,6±3,13	22,37±3,5 22,5±4,7	31,8±2,7* 27,32±1,6
Колаген-індукована, %	невідповідачі відповідачі	18,9±2,4 18,65±2,8	26,7±0,8 25,4±2,04	30,9±2,74 28,4±1,84

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні із групою «відповідачів»

Відомо, що генетичні мутації ITGA 2 обумовлюють підвищену схильність до тромбоемболії та пов'язаних із ним ускладнень [18].

Результати генотипування хворих та співставлення отриманих даних із визначенням чутливості до антитромбоцитарного лікування свідчили про наявність впливу поліморфізму гену ITGA 2 на функціональну реактивність тромбоцитів. При цьому серед пацієнтів, які не відповідали на лікування, мутантні алелі гену зустрічались в абсолютній більшості випадків (90,5%), а мутантами по Т-алелю (Т/Т генотип) виявились 61,9% обстеженої когорти «невідповідачів». Для порівняння, у групі хворих, чутливих до антитромбоцитарної терапії, тільки 8,3% мали Т/Т генотип. Отримані дані дозволяють припустити, що поліморфізм гену ITGA 2, змінюючи адгезивну здатність тромбоцитів шляхом впливу на їх мембранні рецептори, створює передумови для розвитку резистентності до антитромбоцитарних препаратів, мішенню яких є певні складові рецепторного апарату. Однак, розглядати нечутливість тромбоцитів до специфічного лікування лише у контексті генетичної детермінанти, очевидно, неможливо. Підтвердженням цього факту слід вважати наявність у групі «відповідачів» певної кількості хворих із мутантним Т-алелем, і навпаки.

Отже, вирішення питань чутливості до антитромбоцитарних препаратів і, відповідно, підбору максимально ефективного лікування у хворих на ІХС, потребує подальшого комплексного вивчення із урахування всіх аспектів функціонування тромбоцитів як первинної ланки системи згортання крові.

## 7. Висновки

1. Функціональна активність тромбоцитів у хворих на стабільну стенокардію II-III ФК, які отримують антитромбоцитарне лікування, характеризується неоднозначністю змін, при цьому суттєвого зниження зазнає лише індукована арахідоновою кислотою агрегація при практично незмінених значеннях спонтанної та АДФ-агрегації тромбоцитів на фоні підвищення колаген-індукованої агрегації.

2. Серед пацієнтів із стабільною ІХС в 48,8% випадках спостерігається зниження чутливості до антитромбоцитарних препаратів, яке має чіткий зв'язок із поліморфізмом гену ITGA 2.

3. Відсутність адекватної відповіді на антитромбоцитарну терапію асоціюється із Т/Т генотипом ITGA 2, при цьому наявність Т-алелю в генотипі пацієнтів-«невідповідачів» (у вигляді моно- чи гетерозиготи) спостерігається у 90,5% осіб, у той час як при адекватній відповіді на лікування переважає С/С генотип.

## Література

1. Mathers, C. D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 [Text] / C. D. Mathers, D. Loncar // PLoS Medicine. – 2006. – Vol. 3, Issue 11. – P. e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
2. Стабільна ішемічна хвороба серця. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Текст] / Державний експертний центр МОЗ України. ННЦ «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеско». – НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України, 2016.
3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease [Text] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, Issue 38. – P. 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehj296
4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016 р [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України. ДЗ «Центр медичної статистики».
5. The National Centers for Environmental Prediction (NCEP) recommendations, 1994.
6. Boden, W. E. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease [Text] / W. E. Boden, R. A. O'Rourke, K. K. Teo, P. M. Hartigan, D. J. Maron, W. J. Kostuk et. al. // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356, Issue 15. – P. 1503–1516. doi: 10.1056/nejmoa070829
7. Міщенко, О. Я. Антиагрегантна терапія ішемічної хвороби серця [Електронний ресурс] / О. Я. Міщенко // Современная фармация. – Режим доступа: <http://modern-pharmacy.com.ua/antiagregantna-terapiya-ishemichnoyi-hvorobi-sertsya>
8. Patrono, C. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology [Text] / C. Patrono // European Heart Journal. – 2004. – Vol. 25, Issue 2. – P. 166–181. doi: 10.1016/j.ehj.2003.10.013
9. Нетяженко, В. З. «Аспірин» як доказ ефективності антитромбоцитарної стратегії в первинній та вторинній профілактиці серцево судинних захворювань [Текст] / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Серце і судини. – 2005. – № 3. – С. 19–26.
10. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [Text] // The Lancet. – 1996. – Vol. 348, Issue 9038. – P. 1329–1339. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
11. Frère, C. The CYP2C19\*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome [Text] / C. Frère, T. Cuisset, B. Gaborit, M.-C. Alessi, J.-S. Hulot // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2009. – Vol. 7, Issue 8. – P. 1409–1411. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03500.x
12. Buryakina, T. A. The use of reversible inhibitors of P2Y12 receptor in acute coronary syndrome [Text] / T. A. Buryakina, D. A. Zateyshchikov // Kardiologiya. – 2012. – Vol. 52, Issue 4. – P. 74–79.
13. Овсянникова, А. Н. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста [Текст] / А. Н. Овсянникова, В. В. Машин, Л. А. Белова, Ю. В. Саенко, Н. Р. Васицкий, В. В. Абрамова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.

14. Valgimigli, M. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS [Text] / M. Valgimigli, H. Bueno, R. A. Byrne, J.-P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson et. al. // European Heart Journal. – 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
15. Neubauer, H. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – The BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy [Text] / H. Neubauer, A. F. Kaiser, H. G. Endres, J. C. Krüger, A. Engelhardt, S. Lask et. al. // BMC Medicine. – 2011. – Vol. 9, Issue 1. doi: 10.1186/1741-7015-9-3
16. Wurtz, M. Interindividual Variability in the Efficacy of Oral Antiplatelet Drugs: Definitions, Mechanisms and Clinical Importance [Text] / M. Wurtz, E. Lerkevang Grove // Current Pharmaceutical Design. – 2012. – Vol. 18, Issue 33. – P. 5344–5361. doi: 10.2174/138161212803251925
17. Grinstein, J. Aspirin Resistance: Current Status and Role of Tailored Therapy [Text] / J. Grinstein, C. P. Cannon // Clinical Cardiology. – 2012. – Vol. 35, Issue 11. – P. 673–680. doi: 10.1002/clc.22031
18. Watson, S. P. GPVI and integrin alphaIIb beta3 signaling in platelets [Text] / S. P. Watson, J. M. Auger, O. J. T. McCarty, A. C. Pearce // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, Issue 8. – P. 1752–1762. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01429.x
19. Stanton, A. Glantz Primer of biostatistics [Text] / A. Stanton. – Moscow: Praktika, 1999. – 459 p.
20. Карпенко, О. О. Фармакогенетичне тестування на поліморфізм гену CYP2C19 для оптимізації використання антитромбоцитарної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця [Текст] / О. О. Карпенко // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 8 (4). – С. 15–20. doi: 10.15587/2519-4798.2016.76377

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Нетяженко В. З.  
Дата надходження рукопису 27.09.2017*

**Ляхощка Ада Володимирівна**, аспірант, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601  
E-mail: a.liakhotska@gmail.com

УДК 616.127-005.8-06-036.8

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.116676

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІЧНИЙ ПРОГНОЗ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДУ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST

© В. Й. Целуйко, Н. Є. Міщук, О. Е. Матузок

*Дослідження присвячене актуальному питанню кардіології – визначенню прогнозу хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарду. Автори розглядають показники, що впливають на ризик розвитку небажаних клінічних подій та ремоделювання серця, яке є підґрунтям серцевої недостатності – частого і важкого ускладнення інфаркту міокарду. Урахування цих чинників в процесі лікування сприятиме покращенню прогнозу хворих, що перенесли інфаркт міокарду*

**Ключові слова:** інфаркт міокарду, тромболітична терапія, прогноз, кінцеві точки, ремоделювання лівого шлуночка

### 1. Вступ

Захворюваність на гострий інфаркт міокарду (ІМ) в Україні є високою, і прогнозується подальше її зростання [1]. Сучасні технології лікування дозволяють суттєво покращити короткостроковий прогноз хворих, що перенесли ІМ, але в довгостроковій перспективі ці хворі мають високий ризик інвалідизації і смерті. Значну частку хворих на ІМ складають особи працездатного віку [2], що додатково підвищує актуальність профілактики віддалених ускладнень ІМ. Необхідною передумовою для прогнозування несприятливого перебігу захворювання є встановлення чинників, що впливають на ризик розвитку небажаних клінічних подій та ремоделювання серця у віддаленому періоді після ІМ. Урахування цих чинників в процесі лікування поточного ІМ та при

подальшому спостереженні сприятиме покращенню прогнозу хворих, що перенесли інфаркт міокарду.

### 2. Обґрунтування дослідження

Для віддаленого прогнозу хворих на ІМ з елевацією сегменту ST принципове значення має лікування, проведене в гострому періоді ІМ, зокрема відновлення прохідності коронарної артерії, перекриття якої було причиною розвитку ІМ. Пріоритетним шляхом для цього визнане первинне черешкірне втручання (ЧШВ), але воно не завжди доступне в оптимальному інтервалі часу. В таких випадках обґрунтованим і рекомендованим є використання внутрішньовенного тромболізу, який у більшості випадків дозволяє відновити кровообіг в ураженій артерії, виграти час до ЧШВ і таким чином