

ВЫСОКАЯ ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕ-Q ИНФАРКТОМ МИОКАРДА



Т. П. Пронько, В. А. Снежицкий, А. В. Копыцкий

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования – оценить частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов с не-Q инфарктом миокарда (не-Q-ИМ) в зависимости от возраста и особенностей терапии в разные сроки от начала развития ИМ.

Методы исследования. В исследование включены 78 пациентов с острым не-Q-ИМ, разделенных на подгруппы (ПГ) в зависимости от возраста: ПГ 1 (31-44 года) – 5 чел. (6,4%), ПГ 2 (45-59 лет) – 36 чел. (46,2%), ПГ 3 (60-74 года) – 37 чел. (47,4%). Пролечены консервативно 34 чел. (43,6%), 44 чел. (56,4%) подвергались процедуре первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Оценку агрегации тромбоцитов проводили на импедансном агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации при поступлении, через 12-14 дней и 28-30 дней от начала ИМ.

Результаты. При анализе агрегатограмм у пациентов с не-Q-ИМ выявлены следующие показатели: 1ASPI-test 17,0 [10,0; 25,5] U, 2ASPI-test 25,0 [17,0; 36,0] U, 3ASPI-test 21,0 [15,0; 26,5] U (критерий Фридмана 22,2; $p=0,00002$); 1ADP-test 27,0 [19,0; 43,5] U, 2ADP-test 32,0 [22,0; 47,5] U, 3ADP-test 28,0 [19,0; 49,0] U (критерий Фридмана 4,9; $p=0,09$); 1TRAP-test 72,0 [59,5; 93,0] U, 2TRAP-test 88,0 [72,5; 111,0] U, 3TRAP-test 90,0 [71,5; 102,0] U (критерий Фридмана 19,7; $p=0,00005$). ВОРТ, свидетельствующая о наличии недостаточного ответа на антитромбоцитарную терапию, выявлена исходно у 14 пациентов (17,9%) по ASPI-test, у 13 (16,6%) – по ADP-test, у 5 (6,4%) – по ASPI-test+ADP-test; при повторном исследовании у 28 пациентов (35,9%) по ASPI-test ($p<0,05$), у 15 (19,2%) – по ADP-test, у 9 (11,5%) – по ASPI-test+ADP-test; при третьем исследовании у 15 пациентов (19,2%) – по ASPI-test ($p<0,05$), у 17 (21,7%) – по ADP-test, у 10 (12,8%) – по ASPI-test+ADP-test. Динамика изменений агрегатограммы и ВОРТ в возрастных подгруппах и в подгруппах с разной терапией носила подобный характер.

Выводы. Выявлен высокий процент пациентов с не-Q-ИМ с недостаточным ответом к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу в разные сроки начала развития ИМ. Не выявлено различий показателей агрегатограммы в зависимости от возраста пациентов, типа проводимой терапии (консервативная или ЧКВ), типа имплантируемых стентов.

Ключевые слова: не-Q инфаркт миокарда, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, резистентность.

Для цитирования: Пронько, Т. П. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов с не-Q инфарктом миокарда / Т. П. Пронько, В. А. Снежицкий, А. В. Копыцкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 2. С. 152-158. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-152-158>.

Введение

Активация тромбоцитов крови и запуск каскада коагуляции играют ключевую роль в начальной фазе и дальнейшем течении острого коронарного синдрома (ОКС). Следовательно, достаточное ингибирование тромбоцитов и (временная) антикоагуляция имеют большое значение у пациентов с ОКС. Поэтому двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и блокатором рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) P2RY₁₂ тромбоцитов играет ключевую роль в профилактике атеротромбоза [1]. Согласно ряду исследований, несмотря на прием ДАТТ, у части пациентов рецидивировали случаи сердечно-сосудистых осложнений, которые обусловлены существенной индивидуальной вариацией в ответе тромбоцитов на АСК и клопидогрел [2-6]. Термин «резистентность», или высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) к лекарственным препаратам, применяется в случаях, когда препарат не оказывает адекватного воздействия на фармакологическую мишень [5]. Частота встречаемости недостаточной эффективности ДАТТ (ВОРТ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) может варьировать в зависимости от вида

и сроков ИМ, от возраста и от проводимой реперфузионной терапии.

Цель исследования – оценить частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с не-Q инфарктом миокарда (не-Q-ИМ) в зависимости от возраста и особенностей терапии в разные сроки от начала развития ИМ.

Материал и методы

В исследование включены 78 пациентов с острым не-Q-ИМ в возрасте от 33 до 74 лет, проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. В зависимости от возраста пациенты были поделены на подгруппы. Подгруппу (ПГ) 1 (31-44 года) составили 5 чел. (6,4%), ПГ 2 (45-59 лет) – 36 чел. (46,2%), ПГ 3 (60-74 года) – 37 чел. (47,4%).

Критерии включения в исследование: наличие не-Q-ИМ не более двухдневной давности, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: ИМ более двухдневной давности, ИМ с подъемом сегмента ST, на-

личие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше НША, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии разного генеза, количество тромбоцитов менее $180 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печёночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Часть пациентов пролечены консервативно (34 чел., 43,6%), часть пациентов подвергались процедуре первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (44 чел., 56,4%). Из них 14 (31,8%) пациентам имплантированы голометаллические стенты, 30 (68,2%) – стенты с лекарственным покрытием.

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК – 75 мг/сутки, клопидогрел – нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сутки, низкомолекулярные гепарины (клексан), аторвастатин – нагрузочная доза 80 мг с последующим снижением до поддерживающей – 20-40 мг, бета-блокаторы (бисопролол – 5-10 мг, метопролол – 50-100 мг), и-АПФ (лизиноприл – 5-20 мг, рамиприл – 5-10 мг), нитраты.

Все исследования проводились при поступлении пациентов в стационар (не ранее чем через 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела), через 12-14 и 28-30 дней от начала ИМ. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого одобрен комитетом по биоэтической этике Гродненского государственного медицинского университета (№ 3 от 13.01.2016).

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография, биохимический анализ крови.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелю, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показатель, наиболее полно отражающий тромбоцитарную активность, – площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). ВОРТ при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, ВОРТ при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [7].

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы STATISTICA 10.0 и языка программирования «R 4.1». Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса), в виде медианы и нижнего и верхнего

квартилей ($Me [LQ; UQ]$) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для выявления динамики изменений количественных показателей в каждой группе использовали ранговый критерий Фридмана с последующими попарными апостериорными сравнениями с использованием критерия Вилкоксона (с поправкой Бонферрони для р-значений). При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между двумя независимыми группами использовался точный критерий Фишера. Для анализа динамики изменений дихотомического показателя при трех последовательных измерениях строились 3 таблицы сопряженности для повторных измерений: для пар «1-2», «2-3» и «1-3». Далее на основании каждой таблицы проверялась гипотеза о том, что показатель значительно изменился при переходе от одного измерения к другому. Для этого использовался критерий Мак-Немара с поправкой Эдвардса [8]. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Большинство обследуемых были мужчины (75,6%). Самые частые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний – артериальная гипертензия (100%), гиперхолестеринемия (71,8%), курение (65,4%), отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность (55,1%). В ПГ3 пациенты реже курили по сравнению с ПГ1 и ПГ2, согласно точному критерию Фишера ($p < 0,05$). Характерен непродолжительный анамнез ИБС у обследуемых лиц. Так, у 32 чел. (41,0%) ИБС дебютировала в виде ИМ, у 7 чел. (9,0%) продолжительность ИБС была до 6 месяцев, у 19 (24,4%) – от 1 года до 5 лет и только у 20 чел. (25,6%) был более длительный (от 6 до 30 лет) анамнез ИБС (табл. 1).

Для дальнейшего анализа нами были объединены ПГ1 и ПГ2 в одну группу в силу малочисленности ПГ1 и схожести основных клинических характеристик пациентов в обеих подгруппах.

Показатели агрегометрии в обследованных подгруппах представлены в таблице 2.

Гипотеза о существовании различий между показателями ASPI-test, ADP-test, TRAP-test в динамике в общей группе пациентов с не-Q-ИМ проверена с помощью критерия Фридмана (табл. 2). При попарном сравнении показателей происходило нарастание значений ASPI-test 2 ($p < 0,001$) и TRAP-test 2 ($p < 0,0001$) к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными. Значения ASPI-test 3 и TRAP-test 3 в общей группе были выше по сравнению с исходными значениями ASPI-test 1 ($p < 0,05$) и TRAP-test 1 ($p < 0,0001$).

Динамика изменений агрегатограммы в подгруппах носила подобный характер. В ПГ1+ПГ2 получены достоверные различия между повторными измерениями для ASPI-test, ADP-test,

Таблица 1. – Клиническая характеристика пациентов с не-Q инфарктом миокарда
Table 1. – Clinical characteristics of patients with non-Q wave myocardial infarction

| Показатели | Общая группа, n=78 | ПГ1, n=5 | ПГ2, n=36 | ПГ3, n=37 |
|--|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Возраст, лет | 58,3±9,1 | 38,2±3,9 | 53,4±4,3 | 65,8±4,7 |
| Мужчины / Женщины, n (%) | 59 (75,6%) / 19 (24,4%) | 5 (100%) / 0 (0%) | 30 (83,3%) / 6 (16,7%) | 24 (59,0%) / 13 (41,0%) |
| Локализация ИМ (передний/задний), n (%) | 54 (69,2%) / 24 (30,8%) | 4 (80,0%) / 1 (20,0%) | 23 (63,9%) / 13 (36,1%) | 27 (72,9%) / 10 (27,1%) |
| ЧКВ, n (%) | 44 (56,4%) | 3 (60,0%) | 24 (66,7%) | 17 (45,9%) |
| Стенты с покрытием / без покрытия, n (%) | 33 (75,0%) / 11 (25,0%) | 3 (100,0%) / 0 (0%) | 19 (79,2%) / 5 (20,8%) | 11 (75,6%) / 6 (24,4%) |
| Количество стентов, шт. | 1,8±1,3 | 1,7±1,2 | 1,7±1,0 | 2,0±1,8 |
| Продолжительность ИБС, лет | 0,8 [0,0; 6,0] | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,0 [0,1; 2,0] | 4,0 [0,2; 10,0] |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 19 (24,4%) | 0 (0%) | 8 (22,2%) | 11 (29,7%) |
| АГ, n (%) / продолжительность (лет) | 78 (100%) / 7,5 [3,0; 20,0] | 5 (100%) / 1,0 [1,0; 5,0] | 36 (100%) / 5,0 [2,5; 16,0] | 37 (100%) / 15,0 [5,0; 20,0] |
| Сахарный диабет, n (%) | 14 (17,9%) | 0 (0%) | 3 (8,3%) | 11 (18,0%) |
| Курение, n (%) | 51 (65,4%) | 5 (100%)* | 29 (80,6%)* | 17 (45,9%) |
| Продолжительность курения, лет | 27,5±11,7 | 20,0±4,1 | 26,5±9,9 | 31,4±14,7 |
| Количество сигарет в сутки, шт. | 19,6±9,4 | 33,4±8,5 | 17,5±7,5 | 19,1±9,5 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 28,8±5,1 | 28,4±6,2 | 27,8±5,1 | 29,8±4,9 |
| Окружность талии, см | 100,0±12,8 | 98,0±19,8 | 97,7±11,6 | 102,5±12,7 |
| Лица с ожирением | 24 (30,8%) | 1 (20,0%) | 8 (22,2%) | 15 (40,5%) |
| Тропонин, нг/л | 1,3 [0,8; 2,6] | 1,6 [0,6; 1,6] | 1,2 [0,8; 2,6] | 1,3 [0,8; 4,0] |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,8 [5,4; 6,4] | 6,0 [5,2; 7,1] | 5,1 [4,6; 5,8] | 5,9 [5,5; 6,6] |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,9 [4,9; 7,2] | 5,6 [5,3; 6,9] | 6,0 [5,5; 7,9] | 5,3 [4,7; 6,7] |
| Креатинин, мкмоль/л | 88,0 [77,5; 102,4] | 88,0 [81,0; 94,0] | 85,0 [77,0; 101,0] | 92,0 [74,5; 103,0] |
| Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ² | 76,5 [67,0; 90,5] | 87,0 [84,0; 89,0] | 80,0 [69,0; 95,5] | 69,0 [64,5; 88,0] |

Примечание – * – достоверные различия по сравнению с ПГ3, $p < 0,05$; АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Таблица 2. – Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным возрастом
Table 2. – Indicators of impedance aggregometry in subgroups with different ages

| Показатели | Общая группа n=78 | ПГ1+ПГ2, n=41 | ПГ3, n=37 | p при сравнении подгрупп |
|----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| ASPI-test 1 | 17,0 [10,0; 25,5] § | 16,0 [10,0; 24,5] § | 18,0 [11,5; 27,5] | 0,29 |
| ASPI-test 2 | 25,0 [17,0; 36,0] *** | 27,0 [17,0; 37,5] ** | 24,0 [17,0; 31,0] * | 0,55 |
| ASPI-test 3 | 21,0 [15,0; 26,5] | 21,0 [16,5; 28,5] | 19,0 [14,5; 25,0] # | 0,09 |
| Критерий Фридмана, p | 22,2 $p=0,00002$ | 20,8 $p=0,00003$ | 6,5 $p=0,037$ | |
| ADP-test 1 | 27,0 [19,0; 43,5] | 25,0 [17,5; 46,0] | 30,0 [19,5; 45,5] | 0,54 |
| ADP-test 2 | 32,0 [22,0; 47,5] | 34,0 [22,5; 49,5] * | 28,0 [22,0; 41,0] | 0,2 |
| ADP-test 3 | 28,0 [19,0; 49,0] | 28,0 [21,0; 54,0] | 27,5 [18,5; 45,5] | 0,15 |
| Критерий Фридмана, p | 4,9 $p=0,09$ | 6,5 $p=0,039$ | 0,5 $p=0,79$ | |
| TRAP-test 1 | 72,0 [59,5; 93,0] §§§§ | 71,5 [60,5; 89,0] §§ | 72,0 [51,5; 94,0] | 0,89 |
| TRAP-test 2 | 88,0 [72,5; 111,0] **** | 88,0 [75,5; 121,0] ** | 88,0 [62,0; 104,5] ** | 0,25 |
| TRAP-test 3 | 88,0 [71,5; 102,0] | 91,0 [74,0; 111,0] | 79,0 [69,0; 96,0] | 0,11 |
| Критерий Фридмана, p | 19,7 $p=0,00005$ | 11,4 $p=0,0033$ | 9,1 $p=0,011$ | |

Примечание – * – достоверные различия между первым и вторым измерениями внутри группы, где * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$; # – достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где # – $p < 0,05$; § – достоверные различия между первым и третьим измерениями внутри группы, где § – $p < 0,05$; §§ – $p < 0,01$; §§§§ – $p < 0,0001$. Число степеней свободы для критерия Фридмана $df=2$

TRAP-test с помощью критерия Фридмана, в ПГ3 – для ASPI-test и TRAP-test (табл. 2). При попарном сравнении показателей в ПГ1+ПГ2 к

12-14 суткам ИМ происходило нарастание значений ASPI-test 2 ($p < 0,01$), ADP-test 2 ($p < 0,05$) и TRAP-test 2 ($p < 0,01$) по сравнению с исходными

данными, в последующем – снижение значений ASPI-test 3 ($p<0,05$) к 28-30 суткам по сравнению с данными второго измерения. Значения ASPI-test 3 и TRAP-test 3 были выше исходных значений ASPI-test 1 ($p<0,05$) и TRAP-test 1 ($p<0,01$). При попарном сравнении показателей в ПГ3 к 12-14 суткам ИМ происходило нарастание значений ASPI-test 2 ($p<0,05$) и TRAP-test 2 ($p<0,01$) по сравнению с исходными данными.

При сравнении показателей агрегатограммы в разные сроки исследования между возрастными подгруппами различий не получено (табл. 2), что позволило для дальнейшего анализа объединить всех пациентов.

Частота встречаемости ВОРТ, по данным агрегометрии, в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3. – Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов в подгруппах с разным возрастом

Table 3. – The incidence of high residual platelet reactivity in subgroups with different ages

| ВОРТ | Общая группа, n=78 | ПГ1+ПГ2, n=41 | ПГ3, n=37 |
|---------------------|--------------------|---------------|------------|
| ASPI-test 1 | 14 (17,9%) | 6 (14,6%) | 8 (21,6%) |
| ADP-test 1 | 13 (16,6%) | 8 (19,5%) | 5 (13,5%) |
| ASPI+ADP 1 | 5 (6,4%) | 2 (4,9%) | 3 (8,1%) |
| Всего ВОРТ 1 | 22 (28,2%) | 12 (29,3%) | 10 (27,0%) |
| ASPI-test 2 | 28 (35,9%) * | 19 (46,3%) ** | 9 (24,3%) |
| ADP-test 2 | 15 (19,2%) | 9 (21,9%) | 6 (16,2%) |
| ASPI+ADP 2 | 9 (11,5%) | 6 (14,6%) | 3 (8,1%) |
| Всего ВОРТ 2 | 34 (43,6%) * | 22 (53,7%) * | 12 (32,4%) |
| ASPI-test 3 | 15 (19,2%) # | 9 (21,9%) # | 6 (16,2%) |
| ADP-test 3 | 17 (21,7%) | 11 (26,8%) | 6 (16,2%) |
| ASPI+ADP 3 | 10 (12,8%) | 7 (17,1%) | 3 (8,1%) |
| Всего ВОРТ 3 | 22 (28,2%) | 13 (31,7%) | 9 (24,3%) |

Как видно из таблицы 3, у пациентов общей группы происходило нарастание частоты ВОРТ по ASPI-test к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными ($p<0,05$), с последующим снижением частоты ВОРТ по ASPI-test к 28-30 суткам по сравнению с данными, полученными на 12-14 сутки ИМ ($p<0,05$). К 12-14 суткам ИМ частота встречаемости недостаточного ответа на ДАТТ (общая ВОРТ) была выше по сравнению с исходными данными ($p<0,05$). В ПГ1+ПГ2 также происходило нарастание частоты ВОРТ по ASPI-test к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными ($p<0,01$) с последующим снижением частоты ВОРТ по ASPI-test к 28-30 суткам по сравнению с данными, полученными на 12-14 сутки ИМ ($p<0,05$) (табл. 3). К 12-14 суткам ИМ частота встречаемости недостаточного ответа на ДАТТ (общая ВОРТ) в данной подгруппе была выше по сравнению с исходными данными ($p<0,05$). В остальном различий по частоте встречаемости ВОРТ ни в динамике в подгруппах, ни между возрастными подгруппами не выявлено (табл. 3).

Для определения влияния проводимой терапии на показатели агрегометрии пациенты были поделены на следующие группы: группа А – 34 пациента, которым проводилась консервативная терапия, группа В – 44 пациента, которым проводилась процедура первичного ЧКВ. В зависимости от типа имплантируемых стентов группа В была разбита на подгруппы: ПГВ1 – 14 пациентов, которым имплантированы голометаллические стенты, ПГВ2 – 30 пациентов, которым имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разной терапией представлены в таблице 4.

В исследуемых группах, поделенных в зависимости от проводимой терапии, гипотеза о существовании различий между повторными измерениями показателей ASPI-test, ADP-test, TRAP-test была проверена с помощью критерия Фридмана (табл. 4). Как видно из таблицы 4, достоверные различия для всех исследуемых показателей в динамике получены для группы В и ПГВ2, динамика по TRAP-test для группы А и ПГВ1.

При попарном сравнении показателей в группе А значения TRAP-test 2 ($p<0,05$) нарастали к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными. Значения TRAP-test 3 были выше по сравнению с исходными значениями TRAP-test 1 ($p<0,05$) (табл. 4).

При попарном сравнении показателей в группе В значения ASPI-test 2 ($p<0,001$), ADP-test 2 ($p<0,001$) и TRAP-test 2 ($p<0,001$) нарастали к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными. Значения ASPI-test 3, ADP-test 3 и TRAP-test 3 были выше по сравнению с исходными значениями ASPI-test 1 ($p<0,01$), ADP-test 1 ($p<0,05$) и TRAP-test 1 ($p<0,01$) (табл. 4).

Подобная динамика показателей наблюдалась в ПГВ1 и в ПГВ2. В ПГВ1 происходило нарастание значений TRAP-test 2 ($p<0,01$) к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, а значения TRAP-test 3 были выше исходных значений TRAP-test 1 ($p<0,05$) (табл. 4). В ПГВ2 значения ASPI-test 2 ($p<0,01$), ADP-test 2 ($p<0,05$) и TRAP-test 2 ($p<0,01$) нарастали к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, в последующем наблюдалось снижение значений ADP-test 3 ($p<0,01$) к 28-30 суткам по сравнению с данными второго измерения. В ПГВ2 значения ASPI-test 3 и TRAP-test 3 были выше исходных значений ASPI-test 1 ($p<0,05$) и TRAP-test 1 ($p<0,05$) (табл. 4).

Достоверных различий показателей агрегатограммы между группами А и В не получено, так же как и не было получено различий по показателям агрегатограммы между ПГВ1 и ПГВ2 (табл. 4).

Частота встречаемости ВОРТ, по данным агрегометрии, в исследуемых группах представлена в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, у пациентов ПГВ происходило нарастание частоты ВОРТ по ASPI-test к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными ($p<0,05$), а также частоты

Таблица 4. – Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разной терапией
Table 4. – Impedance aggregometry indices in subgroups with different therapy

| Показатели | Группа А, консервативная терапия, n=34 | Группа В, ЧКВ, n=44 | Р при сравнении групп А и В | ПГВ1, голометаллические стенты, n=14 | ПГВ2, стенты с покрытием, n=30 | Р при сравнении ПГ В1 и ПГ В2 |
|---------------------------------|---|---------------------------|--------------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| ASPI-test 1 | 18,0 [12,0; 31,0] | 14,5 [10,0; 23,0] §§ | 0,08 | 21,0 [12,0; 25,5] | 13,0 [10,0; 21,5] § | 0,08 |
| ASPI-test 2 | 24,0 [14,5; 33,0] | 26,0 [18,5; 38,5] *** | 0,11 | 28,5 [18,0; 45,5] | 24,0 [19,0; 38,5] ** | 0,47 |
| ASPI-test 3 | 21,0 [14,5; 28,5] | 21,0 [16,5; 26,0] | 0,8 | 20,5 [16,0; 42,5] | 21,0 [16,0; 24,5] | 0,8 |
| Критерий Фридмана, р | 2,1, p=0,36 | 24,8 p<0,000001 | | 2,6 p=0,26 | 24,5 p<0,000001 | |
| ADP-test 1 | 30,5 [22,5; 46,5] | 24,0 [17,0; 42,5] § | 0,16 | 27,0 [20,5; 44,5] | 21,5 [15,5; 46,5] | 0,93 |
| ADP-test 2 | 28,0 [21,5; 42,5] | 34,0 [23,0; 51,5] *** | 0,08 | 38,5 [28,5; 61,5] | 31,5 [21,5; 51,5]* | 0,35 |
| ADP-test 3 | 29,5 [19,5; 45,5] | 27,0 [19,5; 51,0] | 0,58 | 42,5 [18,5; 67,5] | 27,0 [20,5; 44,0] ## | 0,37 |
| Критерий Фридмана, р | 1,63, p=0,44 | 13,7, p=0,00104 | | 4,9, p=0,09 | 9,0, p=0,011 | |
| TRAP-test 1 | 72,0 [61,0; 93,0] § | 72,0 [57,0; 93,5] §§ | 0,76 | 72,0 [60,0; 96,0] § | 74,5 [49,5; 93,5] § | 0,81 |
| TRAP-test 2 | 87,5 [78,0; 103,0] * | 92,0 [70,0; 121,0] *** | 0,56 | 94,0 [77,0; 125,5] ** | 90,0 [63,5; 110,5] * | 0,53 |
| TRAP-test 3 | 86,5 [72,0; 96,0] | 90,0 [66,5; 106,5] | 0,47 | 94,0 [66,5; 125,0] | 84,0 [66,5; 99,5] | 0,31 |
| Критерий Фридмана, р | 7,0, p=0,03 | 18,4 p=0,0001 | | 14,3, p=0,0008 | 6,8, p=0,033 | |

Примечание – * – достоверные различия между первым и вторым измерениями, где * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; # – достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где ## – p<0,01; § – достоверные различия между первым и третьим измерениями, где § – p<0,05; §§ – p<0,01. Число степеней свободы для критерия Фридмана df=2

Таблица 5. – Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов в подгруппах с разной терапией
Table 5. – The incidence of high residual platelet reactivity in subgroups with different therapy

| ВОРТ | Группа А, консервативная терапия, n=34 | Группа В, ЧКВ, n=44 | ПГВ1, голометал- лические стенты, n=14 | ПГВ2, стенты с покрытием, n=30 |
|-------------------|---|---------------------------|--|---|
| ASPI-test 1 | 9 (26,5%) | 5 (11,4%) | 1 (7,1%) | 4 (13,3%) |
| ADP-test 1 | 7 (20,6%) | 6 (13,6%) | 1 (7,1%) | 5 (16,7%) |
| ASPI+ADP 1 | 3 (8,8%) | 2 (4,5%) | 0 (0,0%) | 2 (6,7%) |
| Всего ВОРТ | 13 (38,2%) | 9 (20,5%) | 2 (14,3%) | 7 (23,3%) |
| ASPI-test 2 | 10 (29,4%) | 18 (40,9%) * | 6 (42,9%) | 12 (40%) |
| ADP-test 2 | 4 (11,8%) | 11 (25,0%) | 4 (28,6%) | 7 (23,3%) |
| ASPI+ADP 2 | 1 (2,9%) | 8 (18,2%) | 2 (14,3%) | 6 (20%) |
| Всего ВОРТ | 13 (38,2%) | 21 (47,7%) * | 8 (57,1%) | 13 (43,3%) |
| ASPI-test 3 | 7 (20,6%) | 8 (18,2%) | 3 (21,4%) | 5 (16,7%) |
| ADP-test 3 | 6 (17,6%) | 11 (25,0%) | 5 (35,7%) | 6 (20,0%) |
| ASPI+ADP 3 | 3 (8,8%) | 7 (15,9%) | 3 (21,4%) | 4 (13,3%) |
| Всего ВОРТ | 10 (29,4%) | 12 (27,3%) | 5 (35,7%) | 7 (23,3%) |

Примечание – * – достоверные различия между первым и вторым измерениями (p<0,05)

встречаемости недостаточного ответа на ДАТТ (общая ВОРТ) по сравнению с исходными данными (p<0,05). В остальном различий по частоте

встречаемости ВОРТ ни в динамике в пределах одной группы, ни между группами и подгруппами с разным лечением не выявлено (табл. 5).

Выводы

1. Повышенные значения агрегатограммы, свидетельствующие о наличии ВОРТ (недостаточного ответа на ДАТТ) выявлены исходно у 28,2% пациентов с не-Q-ИМ. При повторном исследовании через 12-14 дней от начала развития ИМ ВОРТ была у 43,6% чел. (p<0,05), а на 28-30 сутки от момента развития ИМ ВОРТ наблюдалась у 28,2% пациентов.

2. У пациентов с не-Q-ИМ имеется динамика изменений показателей агрегатограммы. Так, произошло нарастание значений ASPI-test 2 (p<0,001) и TRAP-test 2 (p<0,0001) к 12-14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными. Значения ASPI-test 3 и TRAP-test 3 были выше исходных значений ASPI-test 1 (p<0,05) и TRAP-test 1 (p<0,0001).

3. Не выявлено различий показателей агрегатограммы в зависимости от: возраста пациентов, типа проводимой терапии (консервативная или ЧКВ), типа имплантируемых стентов.

Литература

- 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J. P. Collet [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 14. – P. 1289-1367. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / J. D. Snoep [et al.] // *Arch Intern Med.* 2007. – Vol. 167, № 15. – P. 1593-1599. – doi: 10.1001/archinte.167.15.1593.
- Warlo, E.M.K. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease / E. M. K. Warlo, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Thromb J.* – 2019. – Vol. 17. – Art. 11. – doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.
- Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования / Н. В. Ломакин [и др.] // *Кардиология.* – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 5-13.
- Мальцева, А. Н. Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ишемической болезни сердца после коронарной реваскуляризации. Является ли резистентность к антитромбоцитарным препаратам обратимой? / А. Н. Мальцева, Ю. И. Гринштейн // *PMЖ.* – 2021. – Т. 29, № 9. – С. 1-5.
- Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing / M. Ostrowska [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 176. – doi: 10.3389/fcvm.2019.00176.
- Calatzis, A. Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation [Electronic resource] / A. Calatzis, R. Loreth, M. Spannagl. – Available from: <https://antiplagiarism2014blog.files.wordpress.com/2015/12/sources107.pdf>. – Date of access: 20.04.2022.
- Fagerland, M. W. The McNemar test for binary matched-pairs data: mid-p and asymptotic are better than exact conditional / M. W. Fagerland, S. Lydersen, P. Laake // *BMC Med Res Methodol.* – 2013. – Vol. 13. – Art. 91. – doi: 10.1186/1471-2288-13-91.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1593-9. doi: 10.1001/archinte.167.15.1593.
- Warlo EMK, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J.* 2019;17:11. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.
- Lomakin NV, Buryachkovskaya LI, Sumarokov AB, Gabbasov ZA, Gerasimov AN. Vzaimosvjaz funkcionalnoj aktivnosti trombocitov s prognozom neblagoprijatnyh serdechno-sosudistyh sobytij u bolnyh ostrym koronarnym sindromom. Rezultaty registrovogo issledovanija [Relation of functional activity of platelets to prognosis of unfavorable cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. results of a registry study]. *Kardiologija.* 2019;59(10):5-13 (Russian).
- Maltseva AN, Grinshtein YuI. Nedostatochnyj otvet trombocitov na primenenie acetilsalicilovoj kisloty i klopidogrela pri ishemicheskoj bolezni serdca posle koronarnoj revaskuljarizacii. Javljaetsja li rezistentnost k antitrombocitarnym preparatam obratimoj? [Lack of platelet response to the use of acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary heart disease after coronary revascularization. is resistance to antiplatelet drugs reversible?]. *Russkij Medicinskij Zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2021;29(9):1-5. (Russian).
- Ostrowska M, Kubica J, Adamski P, Kubica A, Eyileten C, Postula M, Toma A, Hengstenberg C, Siller-Matula JM. Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:176. doi: 10.3389/fcvm.2019.00176.
- Calatzis A, Loreth R, Spannagl M. Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation [Internet]. Available from: <https://antiplagiarism2014blog.files.wordpress.com/2015/12/sources107.pdf>
- Fagerland MW, Lydersen S, Laake P. The McNemar test for binary matched-pairs data: Mid-p and asymptotic are better than exact conditional. *BMC Medical Research Methodology.* 2013;13(1):91. doi: 10.1186/1471-2288-13-91.

References

HIGH RESIDUAL PLATELET REACTIVITY IN PATIENTS WITH NON-Q MYOCARDIAL INFARCTION

T. P. Pronko, V. A. Snezhitskiy, A. V. Kapytski
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The aim of the study was to evaluate the incidence of high residual platelet reactivity (HRPR) in patients with non-Q myocardial infarction (non-Q-MI), depending on age and characteristics of therapy at different periods after the onset of MI.

Methods. The study included 78 patients with acute non-Q-MI, who were divided into 3 subgroups (SG) depending on their age: SG1 (31-44 years) – 5 persons (6.4%), SG2 (45-59 years) – 36 individuals (46.2%), SG3 (60-74 years) – 37 individuals (47.4%). 34 people (43.6%) were treated conservatively, 44 people (56.4%) underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI). Platelet aggregation was assessed using a Multiplate impedance aggregometer (Germany) with several aggregation inducers on admission, 12-14 days and 28-30 days after the onset of MI.

Results. The analysis of aggregatograms in patients with non-Q-MI revealed the following indicators: 1ASPI-test 17.0 [10.0; 25.5] U, 2ASPI-test 25.0 [17.0; 36.0] U, 3ASPI-test 21.0 [15.0; 26.5] U (Friedman's test 22.2; $p=0.00002$); 1ADP-test 27.0 [19.0; 43.5] U, 2ADP-test 32.0 [22.0; 47.5] U, 3ADP-test 28.0 [19.0; 49.0] U (Friedman's test 4.9; $p=0.09$); 1TRAP-test 72.0 [59.5; 93.0] U, 2TRAP-test 88.0 [72.5; 111.0] U, 3TRAP-test 90.0 [71.5; 102.0] U (Friedman's test 19.7; $p=0.00005$).

HRPR, indicating an insufficient response to antiplatelet therapy, was detected initially in 14 patients (17.9%) according to the ASPI-test, in 13 patients (16.6%) according to the ADP-test, in 5 patients (6.4%) according to the ASPI-test + ADP-test. On re-examination HRPR was revealed in 28 patients (35.9%) according to the ASPI-test ($p<0.05$), in 15 patients (19.2%) according to the ADP-test, in 9 patients (11.5%) according to the ASPI-test + ADP-test. On the third examination HRPR was detected in 15 patients (19.2%) according to the ASPI-test ($p<0.05$), in 17 patients (21.7%) according to ADP-test, in 10 patients (12.8%) according to the ASPI-test+ADP-test. The dynamics of changes of the aggregatogram and HRPR in age subgroups and in subgroups with different therapy was of a similar nature.

Conclusion. A high percentage of patients with non-Q-MI associated with insufficient response to acetylsalicylic acid and clopidogrel was revealed at different times after the onset of MI. There were no differences in the aggregation parameters depending on the age of the patients, the type of therapy (conservative or PCI) or the type of implanted stents.

Keywords: non-Q myocardial infarction, platelet aggregation, acetylsalicylic acid, clopidogrel, resistance.

For citation: Pronko TP, Snezhitskiy VA, Kaputski AV. High residual platelete reactivity in patients with non-q myocardial infarction. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(2):152-158. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-152-158>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах/About the authors

Пронько Татьяна Павловна / Pronko Tatyana, e-mail: tanya_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Victor, e-mail: vsnez@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Копыцкий Андрей Витальевич / Kaputski Andrey, e-mail: andrey_cop@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1862-4300

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 07.02.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2022