

[https://doi.org/10.30702/ujcvts/23.31\(03\)/KN045-3644](https://doi.org/10.30702/ujcvts/23.31(03)/KN045-3644)
УДК 616.12-009.72:616.151.5-085.273.53:616.132.2-089.819.5

Козачишин Н. І.¹, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, <https://orcid.org/0000-0002-2185-8845>

Нетяженко В. З.¹, д-р мед. наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, <https://orcid.org/0000-0001-9697-4421>

Сало С. В.², канд. мед. наук, завідувач відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0001-5456-1418>

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

²ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Гемостазіологічні аспекти черезшкірного коронарного втручання: перипроцедуральні зміни активності тромбоцитарної ланки гемокоагуляції на тлі попередньої подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом

Резюме

Мета – проаналізувати зміни функціональної активності тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів з хронічним коронарним синдромом до та після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) залежно від антитромбоцитарної терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 67 пацієнтів (середній вік становив $65,2 \pm 8,6$ року), які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України». Порівнювали пацієнтів із різними схемами подвійної антитромбоцитарної терапії та монотерапії до та після ЧКВ. Група контролю становила 25 осіб, зіставних за віком ($62,7 \pm 6,5$ року). Оцінювання активності тромбоцитарного гемостазу проводили турбідометричним (оптичний) та методом флукутації світлопропускання. Статистичну обробку здійснювали за допомогою програми MedStat v.5.2 та Statistica 8.0.

Результати. На підставі проведеного оцінювання стану тромбоцитарного гемостазу встановлено, що до проведення ЧКВ подвійна антитромбоцитарна терапія з використанням аспірину та потужного інгібітора P_2Y_{12} рецепторів (тикагрелор) більшою мірою пригнічує активність тромбоцитарної ланки порівняно з комбінацією препаратів ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю. Пацієнти, які перебували на монотерапії, не досягали бажаного ефекту. Після ЧКВ краще на терапію відповідала група пацієнтів, які приймали комбінацію препаратів аспірин і тикагрелор, ніж аспірин і клопідогрель.

Висновки. Найбільш виражене зниження спонтанної та індукованої агрегації спостерігається у групі пацієнтів на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії з ацетилсаліциловою кислотою та тикагрелором як до, так і після ЧКВ.

Ключові слова: тромбоцитарний гемостаз, ішемічна хвороба серця, антитромботична терапія, P_2Y_{12} рецептори, стентування коронарних артерій.

Вступ. Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) з метою діагностики і лікування коронарних захворювань покращує прогноз і збільшує тривалість життя пацієнтів. Поряд з досягненнями в інтервенційній кардіології до кінця не з'ясованим залишається медикаментозна терапія для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Стратегії використання антитром-

ботичних лікарських засобів є наріжним каменем між виникненням ішемічних подій та ризиком кровотечі, навіть у пацієнтів зі стабільною стенокардією [1, 2]. Результати численних клінічних випробувань, спрямованих на оцінювання оптимальної тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ), полягали насамперед у демонстрації переваг профілактики повторних тромботичних (ішемічних) подій [3]. Завдяки більш ніж 18 рандомізованим контрольованим дослідженням на сьогодні маємо чіткі дані відносно тривалості ПАТТ [4].

Поточні рекомендації Європейського товариства кардіологів надають достатньо високий рівень доказової бази (IA) щодо використання ПАТТ впродовж 6 місяців у пацієнтів, яким проводилось ЧКВ та імплантація стентів [5].

Використання антитромбоцитарних препаратів спрямоване на пригнічення функціональної активності тромбоцитів. Відомо, що останні відіграють ключову роль у регуляції в системі гемостазу. Активація тромбоцитарної ланки безпосередньо пов'язана з формуванням так званого «білого» тромбу всередині судинного русла. ПАТТ запобігає утворенню тромбоцитарних згустків, впливаючи на процеси адгезії, агрегації та реакції вивільнення безпосередньо чи опосередковано через рецептори тромбоцитів [6].

Вкрай важливим залишається вибрати схеми використання ПАТТ, що складається з аспірину та одного із інгібіторів P_2Y_{12} (клопідогрель, тикагрелор чи прасугрель). За відсутності контролю функціонального стану тромбоцитів ескалація чи деескалація не можуть в повному обсязі гарантувати ефект від лікарських засобів [7].

Тільки персоналізований підхід на основі даних клінічного, лабораторного та інструментального методів обстеження дає змогу раціонально підійти до вибору медикаментозного лікування у пацієнтів, яким раніше проводили інвазивне втручання.

Мета – проаналізувати зміни функціональної активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом до та після черезшкірного коронарного втручання, залежно від антитромбоцитарної терапії.

Матеріали та методи. Ми обстежили 67 пацієнтів з хронічним коронарним синдромом (середній вік $65,2 \pm 8,6$ року), які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» з жовтня 2020 по лютий 2022 року. У плановому порядку проводили коронарографію з подальшим ЧКВ та імплантацією покритих стентів. На момент госпіталізації пацієнти отримували як монотерапію, так і ПАТТ (в анамнезі інфаркт міокарда до 12 місяців) в стандартних дозах (таблиця 1).

До коронарографії усіх обстежуваних поділили на три групи. До першої групи віднесли пацієнтів ($n = 15$), яким проводили монотерапію, до другої – ПАТТ ($n = 26$) АСК + К, а до третьої групи – ПАТТ ($n = 22$) АСК + Т. Чотири пацієнти були виключені із дослідження, так як не отримували жоден із антитромбоцитарних препаратів. Група контролю становила 25 осіб, зіставних за віком ($62,7 \pm 6,5$ року). Після проведення ангіографії сформувавши дві групи пацієнтів, яким виконували ЧКВ (7 пацієнтів виключили з дослідження). Перша група ($n = 30$) – пацієнти, які надалі отримували АСК + К та 2-а група ($n = 30$), яким призначена схема АСК + Т.

Таблиця 1

Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом на момент госпіталізації

Антитромбоцитарні препарати	Кількість (n)	Абсолютне значення (%)
*АСК 75–100 мг/день	10	14,9
**К 75 мг/день	5	7,5
АСК 75–100 мг/день + К 75 мг/день	26	38,8
АСК 75–100 мг/день + ***Т 90 мг 2 рази на день	22	32,8
Без терапії	4	6

Примітка. *АСК – ацетилсаліцилова кислота, **К – клопідогрель, ***Т – тикагрелор.

Для оцінювання показників тромбоцитарного гемостазу використовували турбідометричний (оптичний) метод за загальноприйнятною методикою, що запропонував Born [8], та методом флукуації світлопропускання для визначення середнього розміру агрегатів. Ця методика вважається «золотим стандартом» визначення функціональної активності тромбоцитів і дає змогу оцінити ефективність від проведеного лікування антитромбоцитарними препаратами. Реєстрацію показників агрегації здійснювали через збагачену тромбоцитами плазму на аналізаторі BIOALA LA230-2 з використанням програми AGGR. Для проведення аналізу в пацієнтів виконували венепункцію і забирали 9 мл венозної крові у пробірку із 3,8 % розчином цитрату натрію [9]. Після цього зразки цитратної крові центрифугували при різних оборотах для отримання збагаченої та бідної на тромбоцити плазми. Останню використовували як калібрування шкали оптичної щільності, оскільки має 100 % світлопропускання, в той час як багата на тромбоцити – 0 %. Як індуктори використовували як сильні, так і слабкі в дозах відповідно до стандартів діагностики (аденозиндифосфат (АДФ) 2,0 мкмоль/л, арахідонову кислоту (АК) 1,0 ммоль/л, адреналін 5 мкмоль/л, колаген 2 мкг/мл, ристоміцин 15 мг/мл) [10]. За результатами дослідження отримали агрегатограми із такими параметрами: за кривою світлопропускання визначали ступінь агрегації (%), швидкість (%/хв) та час (хв); за кривою середнього розміру агрегатів – ступінь (відносні одиниці (ВО)), швидкість (відносні одиниці / хв (ВО/хв)) та час (хв).

Статистичну обробку здійснювали за допомогою програми MedStat v.5.2 та Statistica 8.0. Для перевірки розподілу на нормальність використовували критерій Шапіро – Уїлка (W) – як медіана (Me) (нижній і верхній квартилі). Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок здійснювали за W-критерієм Вілкоксона. Множинні порівняння для більш ніж 2 ви-

бірок на основі рангового однофакторного аналізу Крускала – Уолліса (з групою контролю за критерієм Данна). У разі нормального розподілу кількісні показники наведені як середнє значення \pm стандартна похибка середньої величини ($M \pm m$). Статистично достовірними вважали відмінності, при яких $p < 0,05$.

Результати. За клініко-анамнестичними даними, в обстежуваних, окрім основної патології, були коморбідні стани (таблиця 2). Артеріальна гіпертензія визначалась в усіх без винятку пацієнтів (100 %), а цукровий діабет та фібриляція передсердь у третини обстежених. Серед немодифікованих факторів переважала чоловіча стать (78,6 %). Досліджуючи ризики ожиріння, встановили, що сумарно індекс маси тіла пацієнтів досягав $30,2 \pm 4,5$ кг/м². Серед супутніх станів значна кількість обстежуваних мали в анамнезі гострий коронарний синдром (76,5 %) та COVID-19 інфекцію (56 %) упродовж року. Однак ці характеристики не мали статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Після проведення статистичної обробки даних оцінили агрегаційну активність тромбоцитів пацієнтів до проведення коронарографії. За показниками світлопропускання (таблиця 3) визначили, що ступінь

спонтанної агрегації значно перевищував показники контрольних значень ($p < 0,05$), причому достовірно була і міжгрупова відмінність між пацієнтами, які отримували монотерапію (ступінь 2,1 % (1,42; 5,45) vs 1,14 % (0,78; 2,05)) або ПАТТ АСК + К (ступінь 2,12 % (1,16; 5,31) vs 1,14 % (0,78; 2,05)) порівняно з групою АСК + Т ($p < 0,05$). Показники швидкості та часу спонтанної агрегації були достовірно значущими у 1-й та 2-й групах відносно групи контролю ($p < 0,01$). При індукованій агрегації у всіх трьох групах виявилось пригнічення швидкості колагену ($p < 0,01$). З АДФ, АК, адреналіном та колагеном пригнічення показників ступеня та швидкості вдалося досягнути тільки у пацієнтів 3-ї групи ($p < 0,05$). З ристоміцином у жодній групі статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$). У міжгруповому аналізі достовірно залишається різниця між першими двома групами проти третьої групи ($p < 0,05$).

За показниками середнього розміру агрегатів до проведення коронарографії (таблиця 4) визначили, що зміна ступеня та швидкості у всіх групах дослідження порівняно із контролем була достовірно тільки при використанні індукторів АК та колагену ($p < 0,01$).

Таблиця 2

Клініко-анамнестичні дані обстежуваних пацієнтів

Показник	Група 1 (n = 15)	Група 2 (n = 26)	Група 3 (n = 22)	p
Чоловіча стать, n (%)	11 (73,3 %)	21 (80,7 %)	18 (81,8 %)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Середній вік, років ($M \pm m$)	$61,8 \pm 17,6$	$67 \pm 8,12$	$62,5 \pm 10,2$	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
ІМТ, кг/м ² ($M \pm m$)	$31,4 \pm 4,33$	$29,6 \pm 5,03$	$30,3 \pm 4,05$	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Артеріальна гіпертензія, n (%)	15 (100 %)	26 (100 %)	22 (100 %)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Гострий коронарний синдром в анамнезі, n (%)	12 (80 %)	20 (76,9 %)	16 (72,7 %)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Цукровий діабет, n (%)	4 (26,6 %)	7 (26,9 %)	6 (28,5 %)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Фібриляція передсердь, n (%)	3 (20 %)	5 (19,2 %)	4 (19 %)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
COVID-19 упродовж року, n (%)	8 (53,3 %)	15 (57,7 %)	12 (57,1 %)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$

Примітка. p_1-p_2 – вірогідність різниці показників між хворими 1-ї та 2-ї груп, p_1-p_3 – вірогідність різниці показників між хворими 1-ї та 3-ї груп, p_2-p_3 – вірогідність різниці показників між хворими 2-ї та 3-ї груп. ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 3

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів до коронарографії (Ме (25 %; 75 %))

Показники		ХКС до стентування			Група контролю	р
Крива світлопропускання		Група 1	Група 2	Група 3		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,1** (1,42; 5,45)	2,12** (1,16; 5,31)	1,14* (0,78; 2,05)	0,41 (0,2; 0,81)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,05$ $p_2-p_3 < 0,01$
	Швидкість, %/хв	2,0** (1,74; 2,57)	2,24** (1,64; 3,4)	1,67 (0,88; 1,93)	1,13 (0,87; 1,63)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,05$ $p_2-p_3 < 0,05$
	Час, хв	4,24** (3,55; 4,52)	4,42** (3,33; 4,53)	3,57 (2,53; 4,36)	2,42 (0,2; 3,06)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, %	65,5 (56,2; 76,8)	67,5 (36,6; 75,6)	34,2** (17; 53,5)	63,2 (58; 68,1)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,01$ $p_2-p_3 < 0,01$
	Швидкість, %/хв	72,4 (59,5; 89,1)	73,8 (53,9; 84,6)	51,1** (41,9; 61,8)	71,1 (58,8; 75,5)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,05$ $p_2-p_3 < 0,05$
	Час, хв	4,47 (4,18; 4,56)	4,43 (2,04; 4,49)	1,47** (1,13; 4,04)	4,39 (4,13; 4,46)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,01$ $p_2-p_3 > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, %	14,5 (11; 76,9)	20,7* (12,5; 57,4)	3,09** (1,72; 8,62)	64,9 (57,5; 71,2)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,01$ $p_2-p_3 < 0,01$
	Швидкість, %/хв	41 (20,6; 108)	54,1 (15,7; 73)	6,24** (3,5; 11,9)	68,1 (52,6; 83,6)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,01$ $p_2-p_3 < 0,01$
	Час, хв	4,05 (3,25; 4,55)	4,35 (4,08; 4,51)	3,27** (0,13; 4,32)	4,48 (4,26; 4,54)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 < 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, %	55,6 (30,8; 69,4)	40,65 (27,9; 61,8)	13,1** (7,9; 30)	59,9 (48,3; 64,4)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,01$ $p_2-p_3 < 0,01$
	Швидкість, %/хв	35 (21,3; 39,4)	31,15 (17,5; 40,2)	12,6** (8,17; 22,1)	36 (29,6; 45,5)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,01$ $p_2-p_3 < 0,01$
	Час, хв	4,51 (4,39; 4,55)	4,50 (4,39; 4,55)	4,48* (4,21; 4,55)	4,55 (4,49; 4,58)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	63,1 (32,1; 73,1)	69,7 (13,4; 74,6)	12,4** (2,9; 41,2)	69,8 (64,4; 73,5)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 < 0,05$ $p_2-p_3 < 0,01$
	Швидкість, %/хв	39,1** (13,3; 62,8)	53,15** (14,5; 80,6)	9,05** (4,3; 32)	79,5 (71,7; 87,1)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 < 0,05$
	Час, хв	4,55 (4,52; 4,58)	4,41 (4,28; 4,58)	4,44 (1,50; 4,57)	4,47 (4,37; 4,53)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	71,3 (21,4; 78,2)	62,9 (28,5; 81)	34,5 (8,8; 64,6)	65,7 (59,4; 75,3)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Швидкість, %/хв	54,7 (20,9; 81,8)	62,1 (35,4; 96)	31,1 (9,46; 74,4)	58,3 (47,8; 72,6)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Час, хв	4,41 (4,04; 4,57)	4,40 (3,42; 4,53)	3,16 (1,51; 4,45)	4,41 (4,18; 4,47)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$

Примітка. p_1-p_2 – вірогідність різниці показників між хворими 1-ї та 2-ї груп, p_1-p_3 – вірогідність різниці показників між хворими 1-ї та 3-ї груп, p_2-p_3 – вірогідність різниці показників між хворими 2-ї та 3-ї груп. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. ХКС – хронічний коронарний синдром.

Таблиця 4

Показники параметрів середнього розміру агрегатів тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів до коронарографії (Ме (25 %; 75 %))

Показники		ХКС до стентування			Група контролю	р
Середній розмір агрегатів		Група 1	Група 2	Група 3		
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,16 (0,98; 1,38)	1,54* (1,26; 1,92)	1,16 (1,01; 1,53)	1,19 (1,05; 1,39)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 < 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	0,32 (0,14; 0,55)	0,57 (0,27; 0,8)	0,35 (0,19; 0,55)	0,39 (0,24; 0,5)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Час, хв	3,58 (0,14; 4,48)	4,49* (4,22; 4,53)	4,25 (2,13; 4,47)	3,55 (1,01; 4,41)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	8,68** (6,76; 11,5)	9,58* (6,36; 16,8)	11,5 (8,94; 15,3)	15,8 (11,5; 19,1)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	21,5** (10,4; 31,3)	27,3 (17,9; 46,7)	36,3 (19,8; 45,2)	47 (29,2; 65,5)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Час, хв	0,25 (0,2; 0,36)	0,26** (0,17; 0,36)	0,29** (0,22; 0,34)	0,16 (0,15; 0,21)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, ВО	4,6** (2,41; 9,19)	4,69** (2,83; 8,94)	2,48** (1,79; 3,71)	13,9 (10,9; 16,8)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	2,36** (0,87; 18,6)	2,43** (1,1; 27,1)	1,3** (0,42; 3,09)	41,8 (26,7; 54,1)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Час, хв	0,09 (0,03; 1,01)	0,26 (0,04; 1,34)	0,05 (0,03; 2,39)	0,4 (0,34; 1,08)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, ВО	6,54* (3,35; 10,3)	7,17 (3,42; 11,5)	4,49** (3,37; 8,96)	11,9 (7,44; 14,8)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	7,91 (5,08; 14,5)	10,11 (4,05; 15,5)	5,05** (2,82; 10,3)	14,2 (9,51; 22,9)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Час, хв	1,28 (1,01; 2,12)	1,37 (1,07; 2,13)	1,26 (0,46; 2,04)	2,07 (1,11; 2,36)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, ВО	4,02** (2,53; 10,7)	6,9** (2,43; 14,1)	4,2** (2,21; 7,48)	14,2 (10,9; 18,1)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	5,08** (1,34; 21,0)	12,6** (1,48; 25,6)	2,85** (1,26; 7,5)	45,3 (31,5; 58,5)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Час, хв	2,08 (0,54; 4,19)	0,57 (0,24; 1,54)	1,35 (0,34; 2,34)	0,53 (0,44; 1,15)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, ВО	8,43 (5,37; 11,8)	8,5 (6,0; 14,0)	9,81 (3,53; 13,8)	11,7 (9,54; 16,9)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	18,4 (5,08; 31,0)	16,2 (7,43; 36,1)	19,9 (1,56; 33,5)	24,7 (16,3; 41,7)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$
	Час, хв	0,54 (0,33; 2,17)	0,31 (0,20; 1,30)	0,32 (0,15; 1,46)	0,50 (0,29; 1,16)	$p_1-p_2 > 0,05$ $p_1-p_3 > 0,05$ $p_2-p_3 > 0,05$

Примітка. p_1-p_2 – вірогідність різниці показників між хворими 1-ї та 2-ї груп, p_1-p_3 – вірогідність різниці показників між хворими 1-ї та 3-ї груп, p_2-p_3 – вірогідність різниці показників між хворими 2-ї та 3-ї груп. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Використовуючи метод частотного розподілу (таблиця 5), з'ясували, що за показником спонтанної агрегації в 1-й (93,3 %) та 2-й групах (96,2 %) значна частина мала тенденцію до гіперагрегації, чим і пояснюється високий ступінь, швидкість та час за кривою світлопропускання. Натомість, у 3-й групі частка таких пацієнтів (72,7 %) була меншою. З АДФ-індукованою агрегацією в 1-й (46 %) та 2-й (50 %) групах показники перевищували значення контролю, в той час як в 3-й групі відповідних пацієнтів не визначалось. З індуктором АК здебільшого показники мали схильність до гіпоагрегації, що в 1-й (73 %), 2-й (77 %) та 3-й (95,5 %) групах відповідно. Значення зменшення параметрів колаген- та адреналін-індукованими агрегаціями прослідковувались тільки у 3-й групі (91 % та 86,5 %). З ристоміцином схильність до підвищення зберігалась у 40 % 1-ї групи, 46,2 % 2-ї групи, а у 3-й – значення, навпаки, були нижчими за контрольні у 68,2 %. Завдяки цьому методу вдалося кількісно оцінити агрегаційну функцію тромбоцитів у кожній групі до проведення ЧКВ і встановити реакцію відповіді тромбоцитів на терапію відповідними препаратами.

На 3-ю добу після ЧКВ провели повторний аналіз тромбоцитарного гемостазу у двох зіставних групах із різними режимами антитромбоцитарного лікування. За кривою світлопропускання (таблиця 6) спонтанної

агрегації показники ступеня, швидкості та часу були відмінними від контрольних значень ($p < 0,01$), різницю прослідковували і між досліджуваними групами ($p < 0,05$). Незважаючи на отриману терапію, підвищення ступеня спонтанної агрегації у 5,8 в групі АСК + К та 3,4 рази в групі АСК + Т вказує на те, що у пацієнтів зберігаються високі значення функціональної активності тромбоцитів. У разі використання індукторів агрегації достовірним залишається зниження ступеня агрегації в обох групах ($p < 0,05$). Параметри зниження швидкості з усіма індукторами спостерігається тільки в 2-й групі ($p < 0,01$), в той час як у 1-й групі не має відмінності між контрольною групою тільки з ристоміцином ($p > 0,05$).

За оцінкою середніх розмірів агрегатів (таблиця 7) між досліджуваними групами порівняно із контролем зміни спостерігали тільки з індукторами агрегації ($p < 0,05$). У міжгруповій оцінці значення набули достовірності тільки з адреналін-індукованою реакцією ($p < 0,05$). Зі спонтанною агрегацією відмінностей набули статистичних значень між групами за ступенем агрегації ($p < 0,05$), але не були достовірними з контрольними показниками ($p > 0,05$).

Таким чином, дослідження функціональної активності тромбоцитарного гемостазу дає змогу визначити ефективність застосування антитромбоцитарних

Таблиця 5

Дані частотного розподілу (у %) показників кривої світлопропускання у пацієнтів до процедури ЧКВ

Показник	Частота змін (%)	Коливання величин	Me	Групи пацієнтів		
				1 (n = 15)	2 (n = 26)	3 (n = 22)
Спонтанна агрегація Ступінь, %	< N	0,20–0,81	0,41	–	–	3 (13,6 %)
	N			1 (6,7 %)	1 (3,8 %)	3 (13,6 %)
	> N			14 (93,3 %)	25 (96,2 %)	16 (72,7 %)
АДФ-індукована Ступінь, %	< N	58,0–68,1	63,2	4 (27 %)	11 (42,3 %)	17 (77,3 %)
	N			4 (27 %)	2 (7,7 %)	5 (22,7 %)
	> N			7 (46 %)	13 (50 %)	–
АК-індукована Ступінь, %	< N	57,5–71,2	64,9	11 (73 %)	20 (77 %)	21 (95,5 %)
	N			–	3 (11,5 %)	1 (4,5 %)
	> N			4 (27 %)	3 (11,5 %)	–
Адреналін-індукована Ступінь, %	< N	48,3–64,4	59,9	6 (40 %)	15 (58 %)	20 (91 %)
	N			3 (20 %)	5 (19 %)	1 (4,5 %)
	> N			6 (40 %)	6 (23 %)	1 (4,5 %)
Колаген-індукована Ступінь, %	< N	64,4–73,5	69,8	9 (60 %)	11 (42,3 %)	19 (86,5 %)
	N			3 (20 %)	5 (19,2 %)	2 (9 %)
	> N			3 (20 %)	10 (38,5 %)	1 (4,5 %)
Ристоміцин-індукована Ступінь, %	< N	59,4–75,3	65,7	6 (40 %)	9 (34,6 %)	15 (68,2 %)
	N			3 (20 %)	5 (19,2 %)	3 (13,6 %)
	> N			6 (40 %)	12 (46,2 %)	4 (18,2 %)

Примітка. < N – значення, менші за контрольні; N – відповідає коливанню величин у контрольній групі; > N – значення перевищують показники контролю.

Таблиця 6

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів після ЧКВ (Ме (25 %; 75 %))

Показники		ХКС після стентування			р
Крива світлопропускання		Група 1	Група 2	Група контролю	
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,38** (1,33; 4,37)	1,38** (0,84; 2,51)	0,41 (0,2; 0,81)	$p_1 - p_2 < 0,05$
	Швидкість, %/хв	2,09** (1,78; 2,48)	1,72** (1,30; 2,13)	1,13 (0,87; 1,63)	$p_1 - p_2 < 0,05$
	Час, хв	4,35** (3,45; 4,48)	3,44* (2,09; 4,18)	2,42 (0,2; 3,06)	$p_1 - p_2 < 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, %	37,05** (26,0; 54,3)	26,2** (7,20; 34,0)	63,2 (58; 68,1)	$p_1 - p_2 < 0,001$
	Швидкість, %/хв	54,15** (34,1; 63,3)	41,6** (18,6; 57,5)	71,1 (58,8; 75,5)	$p_1 - p_2 < 0,05$
	Час, хв	3,11** (1,14; 4,24)	1,40** (1,04; 3,40)	4,39 (4,13; 4,46)	$p_1 - p_2 > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, %	11,3** (3,23; 24,1)	2,1** (0,84; 5,63)	64,9 (57,5; 71,2)	$p_1 - p_2 < 0,001$
	Швидкість, %/хв	12,65** (4,59; 27,6)	2,69** (0,94; 5,45)	68,1 (52,6; 83,6)	$p_1 - p_2 < 0,001$
	Час, хв	4,44 (2,32; 4,55)	2,10** (0,07; 4,34)	4,48 (4,26; 4,54)	$p_1 - p_2 < 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, %	20,75** (15,7; 40,4)	8,20** (4,0; 17,4)	59,9 (48,3; 64,4)	$p_1 - p_2 < 0,001$
	Швидкість, %/хв	17,6** (11,1; 33,6)	10,6** (3,03; 21,3)	36,0 (29,6; 45,5)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,42** (4,30; 4,54)	4,34** (3,25; 4,53)	4,55 (4,49; 4,58)	$p_1 - p_2 > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	35,9** (7,71; 58,6)	7,54** (3,83; 16,2)	69,8 (64,4; 73,5)	$p_1 - p_2 < 0,05$
	Швидкість, %/хв	24,05** (7,49; 68,4)	5,90** (3,64; 16,4)	79,5 (71,7; 87,1)	$p_1 - p_2 < 0,001$
	Час, хв	4,42 (3,24; 4,52)	4,34 (2,46; 4,49)	4,47 (4,37; 4,53)	$p_1 - p_2 > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	40,05* (23,5; 75,9)	9,35** (6,18; 22,5)	65,7 (59,4; 75,3)	$p_1 - p_2 < 0,05$
	Швидкість, %/хв	51,9 (14,7; 87,6)	11,45** (6,50; 31,9)	58,3 (47,8; 72,6)	$p_1 - p_2 < 0,05$
	Час, хв	4,05** (1,56; 4,36)	4,10** (2,34; 4,30)	4,41 (4,18; 4,47)	$p_1 - p_2 > 0,05$

Примітка. $p_1 - p_2$ - вірогідність різниці показників між хворими 1-ї та 2-ї груп. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблиця 7

Показники параметрів середнього розміру агрегатів тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів після ЧКВ (Ме (25 %; 75 %))

Показники		ХКС після стентування			р
Середній розмір агрегатів		Група 1	Група 2	Група контролю	
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,31 (1,11; 1,62)	1,15 (1,05; 1,36)	1,19 (1,05; 1,39)	$p_1 - p_2 < 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	0,35 (0,25; 0,56)	0,32 (0,20; 0,70)	0,39 (0,24; 0,5)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,42 (2,32; 4,55)	4,22 (1,19; 4,47)	3,55 (1,01; 4,41)	$p_1 - p_2 > 0,05$

Продовження таблиці 7

Показники		ХКС після стентування			
Середній розмір агрегатів		Група 1	Група 2	Група контролю	р
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	9,61** (6,44; 12,2)	9,16** (3,72; 14,6)	15,8 (11,5; 19,1)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	23,45** (9,28; 36,8)	14,5** (3,26; 33,8)	47 (29,2; 65,5)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Час, хв	0,33** (0,23; 0,40)	0,28** (0,22; 0,39)	0,16 (0,15; 0,21)	$p_1 - p_2 > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, ВО	3,02** (1,59; 5,49)	2,16** (1,31; 3,28)	13,9 (10,9; 16,8)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	2,07** (0,91; 6,78)	0,58** (0,33; 2,56)	41,8 (26,7; 54,1)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Час, хв	0,34 (0,04; 3,25)	0,05* (0,03; 1,43)	0,4 (0,34; 1,08)	$p_1 - p_2 > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, ВО	7,32* (4,67; 8,85)	3,88** (2,38; 8,04)	11,9 (7,44; 14,8)	$p_1 - p_2 < 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	5,76** (2,41; 13,0)	5,46** (2,54; 12,9)	14,2 (9,51; 22,9)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Час, хв	1,24 (0,59; 3,00)	1,27 (1,0; 2,30)	2,07 (1,11; 2,36)	$p_1 - p_2 > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, ВО	4,90** (2,49; 9,09)	3,38** (1,93; 5,36)	14,2 (10,9; 18,1)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	6,64** (1,23; 15,3)	3,65** (1,42; 9,01)	45,3 (31,5; 58,5)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Час, хв	1,12 (0,37; 3,17)	1,33 (0,28; 2,57)	0,53 (0,44; 1,15)	$p_1 - p_2 > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, ВО	8,0* (5,14; 12,4)	6,0** (2,54; 11,34)	11,7 (9,54; 16,9)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Швидкість, ВО/хв	10,35** (5,23; 25,7)	4,84** (1,45; 18,2)	24,7 (16,3; 41,7)	$p_1 - p_2 > 0,05$
	Час, хв	1,26 (0,22; 2,31)	1,24 (0,17; 2,42)	0,50 (0,29; 1,16)	$p_1 - p_2 > 0,05$

Примітка. $p_1 - p_2$ – вірогідність різниці показників між хворими 1-ї та 2-ї груп. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

лікарських засобів, підібрати відповідну терапію і прослідкувати тенденцію до повторних ішемічних подій у динаміці спостереження.

Висновки

- Використання антитромбоцитарних препаратів як монотерапії, так і подвійної терапії до ЧКВ не призводить до бажаного зниження спонтанної агрегації тромбоцитів, однак найбільш виражене зниження як і спонтанної, так й індукованої агрегації спостерігається у групі пацієнтів на тлі ПАТТ з ацетилсаліциловою кислотою та тикагрелором, що підтверджується і даними частотного розподілу.
- На 3-ю добу після проведення ЧКВ найбільш виражене пригнічення тромбоцитарної активності вдалося досягти при застосуванні ПАТТ на основі тикагрелору, що призводить до зниження ступеня АДФ-індукованої агрегації на 41 %, з індуктором АК у 5,4 раза, з адреналіном у 2,5 раза, колагеном 4,8 та ристоміцином у 4,3 раза.

- Дослідження функціональної активності тромбоцитарного гемостазу є перспективним дослідженням для оцінювання різних схем лікування, залежно від її тривалості та вибору інгібіторів P_2Y_{12} рецепторів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

References

- Costa F, Valgimigli M. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after coronary stent implantation: to go too far is as bad as to fall short. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(5):630-646. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.10.01>
- Matsuura Y, Moribayashi K, Kaikita K. Optimal Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Focused Review on High Bleeding Risk. *J Atheroscler Thromb.*

- 2022;29(10):1409-1420. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17066>
3. Cao D, Chandiramani R, Chiarito M, Claessen BE, Mehran R. Evolution of antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a 40-year journey. *Eur Heart J*. 2021;42(4):339-351. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa824>
 4. Galli M, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: latest evidence from randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(4):390-396. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000879>
 5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
 6. Abdennour L, Sourour N, Drir M, Premat K, Shotar E, Taylor G, et al. Preliminary Experience with Cangrelor for Endovascular Treatment of Challenging Intracranial Aneurysms. *Clin Neuroradiol*. 2020;30(3):453-461. <https://doi.org/10.1007/s00062-019-00811-2>
 7. Jastrzebska M, Marcinowska Z, Oledzki S, Chelstowski K, Siennicka A, Klysz M, et al. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease. *J Physiol Pharmacol*. 2018 Aug;69(4):595-605. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.10>
 8. Born GV. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal. *Nature*. 1962 Jun 9;194:927-929. <https://doi.org/10.1038/194927b0>
 9. Gomez K, Anderson J, Baker P, Biss T, Jennings I, Lowe G, et al.; British Society for Haematology Guidelines. Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021;195(1):46-72. <https://doi.org/10.1111/bjh.17690>
 10. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 18;18(8):1803. <https://doi.org/10.3390/ijms18081803>

Hemostasiological Aspects of PCI: Periprocedural Changes in the Activity of the Platelet Link of Hemocoagulation on the Background of Prior Double Antiplatelet Therapy in Patients with Chronic Coronary Syndrome

Nataliia I. Kozachyshyn¹, Vasyl Z. Netiazhenko¹, Sergii V. Salo²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

The aim. To analyze changes in the activity of the platelet link of hemocoagulation in patients with chronic coronary syndrome before and after percutaneous coronary intervention (PCI) against the background of prior antiplatelet therapy.

Materials and methods. We examined 67 patients (mean age 65.2±8.6 years) who were undergoing inpatient treatment at the National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Patients with different regimens of antiplatelet therapy were compared before and after PCI. At the time of hospitalization, patients were receiving both monotherapy and dual antiplatelet therapy (those with a history of myocardial infarction up to 12 months) in standard doses. The control group consisted of 25 people of similar age (62.7±6.5 years). The activity of platelet hemostasis was evaluated by the turbidimetric method and the light transmission fluctuation method. Statistical processing was carried out using the MedStat v.5.2 and Statistica 8.0 software.

Results. Before PCI, dual antiplatelet therapy using aspirin and ticagrelor suppressed the activity of platelet hemostasis, compared to dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel. Patients receiving monotherapy did not achieve the desired effect. After PCI, the group of patients who took the combination of aspirin and ticagrelor responded better to the therapy than those who received aspirin and clopidogrel.

Conclusions. The use of dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and ticagrelor reduced both spontaneous and induced aggregation.

Keywords: platelet hemostasis, coronary artery disease, antithrombotic therapy, P₂Y₁₂ receptors, coronary artery stenting.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 07.08.2023

Після доопрацювання / Revised: 14.09.2023

Прийнято до друку / Accepted: 26.09.2023