

И. А. Тихомирова, Е. П. Петроченко, А. С. Петроченко, С. С. Терехин

**Состояние микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца  
в условиях курсового применения клопидогрела**

*Работа выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы  
«Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.*

Актуальность проблемы терапии сердечно-сосудистых заболеваний обуславливает необходимость поиска новых лекарственных средств, обладающих комплексным положительным влиянием на систему кровообращения. Изучение эффекта препарата антитромботического действия клопидогрела на состояние микроциркуляции пациентов с ишемической болезнью сердца не выявило положительного эффекта этого соединения на микрокровооток.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, регуляторные механизмы, ишемическая болезнь сердца, клопидогрел, антиагрегантная терапия, ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов.

I. A. Tikhomirova, A. S. Petrochenko, E. P. Petrochenko, S. S. Terekhin

**The State of Microcirculation in Patients with Ischemic Heart Disease in the Course of Clopidogrel Treatment**

The importance of therapy of the cardiovascular diseases determines the need to search new drugs which are capable to make a complex positive effect on blood circulation. The study of influence of antithrombotic drug clopidogrel on microcirculation of patients with ischemic heart disease didn't detect the positive effect of this substance on microcirculation blood flow.

**Keywords:** microcirculation, regulatory mechanisms, ischemic heart disease, clopidogrel, antiaggregant therapy, P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor.

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время выступают в качестве одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире, поэтому их профилактика и современное лечение признаны важной и актуальной проблемой. Процессы макро- и микротромбообразования особенно явно проявляются при дестабилизации коронарного кровотока, в основе этих процессов лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов (ускоренный, турбулентный ток крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда) [8, 10].

Стандартом антитромбоцитарной терапии при сердечно-сосудистой патологии является ацетилсалициловая кислота (АСК), в результате действия которой длительно и необратимо подавляется активность циклооксигеназы [4]. Но, несмотря на ряд бесспорных достоинств АСК (доказанная эффективность, многолетний опыт применения, высокая безопасность, низкая стоимость), существуют причины, по которым продолжают по-

иски новых более эффективных и безопасных препаратов. При приеме АСК сохраняется довольно частое рецидивирующее течение, связанное с ретромбозом коронарных артерий [12].

В последнее время, согласно современным клиническим рекомендациям, считается обоснованным применение длительной антиагрегантной терапии клопидогрелом [4]. Однако влияние клопидогрела на состояние микроциркуляции в целом при сердечно-сосудистых заболеваниях изучено недостаточно.

Поэтому цель настоящего исследования – оценить влияние клопидогрела (в курсе стандартной терапии) на состояние микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 50 больных, лица обоего пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) (стабильная стенокардия 2–3 функционального класса) после периода отмывания, составлявшего не менее 10 дней (соответствующего максимальной продолжительности жизни

тромбоцитов). Отбор пациентов проводился в исследовательском центре клинической больницы скорой медицинской помощи г. Ярославль по следующим критериям: 1) подписанное информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст старше 18 лет; 3) стабильное состояние в течение 2 месяцев до включения в исследование и наличие показаний к применению клопидогрела (ишемическая болезнь сердца – ИБС, церебральный и периферический атеросклероз).

Пациенты начинали прием клопидогрела в дозе 75 мг ежедневно в течение 4 недель после первого визита. Состояние микроциркуляции оценивали трижды – во время первого, второго и третьего визитов пациентов. Первый визит – начало лечения, второй визит – после 2-недельного курса приема препарата, третий визит – завершение лечения (после 4 недель лечения препаратом).

Оценку состояния микроциркуляции производили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризованного анализатора ЛАКК-02 исполнение 4 (НПП «Лазма», Москва). Данный прибор сочетает две диагностические технологии – метод лазерной доплеровской флоуметрии и метод оптической тканевой оксиметрии, с помощью которых одновременно неинвазивно контролируются три параметра микроциркуляции крови: изменение перфузии ткани кровью (параметр ПМ), динамика изменения средней относительной кислородной сатурации крови (параметр  $SO_2$ ) и показатель фракционного объемного кровенаполнения ткани в зоне измерения (параметр  $Vr$ ) [5].

Световодный зонд устанавливали в стандартной точке на предплечье. Эта область бедна артериоло-венулярными анастомозами, поэтому в большей степени отражает кровоток в нутритивном русле. Измерения проводили в положении пациента лежа на спине после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре  $23 \pm 2$  °С. Оценивали уровень перфузии (ПМ), его среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ), коэффициент вариации  $K_v$  и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала.

Среди звеньев регуляции микрокровотока выделяют «пассивные» и «активные» механизмы, которые в полосе частот от 0,005 до 3 Гц формируют пять неперекрывающихся частотных диапазонов: 0,007–0,017 Гц – диапазон эндотелиальной активности; 0,023–0,046 Гц – диапазон нейрогенной (симпатической адренергической) активности; 0,05–0,145 Гц – диапазон миогенной

(гладкомышечной) активности; 0,2–0,4 Гц – диапазон респираторного ритма; 0,8–1,6 Гц – диапазон кардиального ритма [5]. Регистрируемый в ЛДФ-грамме колебательный процесс является результатом наложения колебаний, обусловленных функционированием «активных» и «пассивных» механизмов.

Амплитудно-частотный спектр колебаний рассчитывали с помощью вейвлет-преобразования и оценивали вклад эндотелиальных (Э), нейрогенных (Н) и миогенных (М) компонентов тонуса микрососудов, а также дыхательных (Д) и сердечных (С) ритмов. Рассчитывали миогенный и нейрогенный тонус микрососудов и показатель шунтирования. Нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов определяли по формуле:

$$НТ = \frac{\sigma \cdot P_{ср}}{A_n \cdot M}$$

где:  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции,  $P_{ср}$  – среднее артериальное давление,  $A_n$  – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне,  $M$  – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции.

Миогенный тонус (МТ) артериол определяли как:

$$МТ = \frac{\sigma \cdot P_{ср}}{A_m \cdot M}$$

МТ обратно пропорционален амплитуде осцилляций миогенного диапазона ( $A_m$ ).

Показатель шунтирования (ПШ) вычисляли по формуле:

$$ПШ = A_{акт}/A_m,$$

где:  $A_{акт}$  – амплитуда преобладающего из активных факторов контроля микроциркуляции (нейрогенного или эндотелиального);  $A_m$  – амплитуда миогенных колебаний микроциркуляции [5].

Ввиду разброса результатов измерений амплитуд колебаний осуществлять диагностику работы того или иного механизма регуляции только по величинам амплитуд затруднительно. Поэтому кроме  $A_{max}$  анализировали функциональный вклад каждого звена в модуляцию микрокровотока –  $(A_{max}/3\sigma) \cdot 100$  % – и вклад в общий уровень тканевой перфузии –  $(A/ПМ) \cdot 100$  %. [7].

Используя спектрофотометрический канал прибора ЛАКК-02, методом абсорбционной спектроскопии светорассеивающих и поглощающих свет сред по оптической плотности биоткани в красном и зеленом спектральных

диапазонах длин волн оценивали фракционное объемное кровенаполнение ткани (параметр  $V_T$ ):

$$V_T = D_{кр} / (D_{кр} + D_{др}),$$

где  $D_{кр}$  – доля света, поглощаемого кровью при освещении тестируемого объема ткани,  $D_{др}$  – доля света, поглощаемого другими (сторонними) оптическими поглотителями в ткани; и среднее относительное насыщение кислородом микроциркуляторного русла биоткани (параметр  $SO_2$ ):

$$SO_2 = D_{HbO_2} / (D_{HbO_2} + D_{Hb}),$$

где  $D_{HbO_2}$  и  $D_{Hb}$  – доли света, поглощаемые оксигенированной и деоксигенированной фракциями гемоглобина соответственно.

Показатель  $V_T$  является в определенном смысле интегральным, несущим одновременно информацию и о среднем содержании гемоглобина в эритроцитах, и о его гематокрите, соотношенных с общим объемом тестируемой ткани.

Из полученных данных рассчитывали: 1) индекс перфузионной сатурации кислорода в крови:

$$S_m = SO_2 / ПМ,$$

где ПМ – средняя перфузия;

2) и параметр удельного потребления кислорода тканями:

$$U = (100 - SO_2) / V_T,$$

3) индекс диффузии кислорода (для кожи без анастомозов) рассчитывали как:

$$ИДК = SpO_2 / SO_2.$$

Эффективность микроциркуляции оценивали по формуле [2]:

$$ЭМ = \Sigma A_{\max \text{ акт}} / \Sigma A_{\max \text{ пасс}}.$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических критериев (в случае нормального распределения); при отклонении распределения от нормального применяли критерий Манна – Уитни [6].

### Результаты и обсуждение

Показатели микроциркуляции, зафиксированные на разных этапах курсового лечения пациентов с ИБС клопидогрелом, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Параметры микроциркуляции в ходе применения клопидогрела

Параметр		Визит 1	Визит 2	Визит 3
ПМ, пф. ед.	М	8,88±3,89	9,15±4,26	10,63±4,41* °
	σ	0,71±0,40	0,64±0,39	0,64±0,30
	Kv	10,28±11,24	7,55±4,11*	5,86±2,18* °
SO <sub>2</sub> , %		55,09±16,53	58,00±13,42	62,16±12,78* °
V <sub>T</sub> , %		9,47±3,03	10,63±3,31	11,24±3,50*
НТ, отн. ед.		3,20±1,16	2,90±1,08	2,80±1,15*
МТ, отн. ед.		3,35±1,69	2,91±0,98	3,06±1,26
ПШ, отн. ед.		2,53±0,92	2,51±1,16	2,48±0,96
(A <sub>max</sub> /3σ)·100 %, отн. ед.	Э	11,10±3,76	11,18±3,63	12,35±5,86
	Н	11,68±3,86	13,21±5,08*	13,85±5,22*
	М	11,66±4,07	12,91±4,83	12,49±5,20
	Д	9,20±4,26	10,88±5,13*	9,51±3,70
	С	12,70±6,93	12,70±7,58	12,38±6,70

(Аmax/М) · 100 %, отн. ед.	Э	3,30±3,38	2,61±1,71	2,28±1,65*
	Н	3,43±3,07	3,19±2,94	2,58±1,52*
	М	3,28±2,97	2,97±2,19	2,34±1,33* °
	Д	2,55±2,96	2,23±1,25	1,62±0,66* °
	С	3,38±3,63	2,62±1,68	2,19±1,27*
Аmax, отн. ед.	Э	0,23±0,15	0,21±0,14	0,25±0,24
	Н	0,24±0,15	0,25±0,18	0,26±0,17
	М	0,23±0,13	0,28±0,17	0,24±0,13
	Д	0,17±0,08	0,19±0,12	0,16±0,06
	С	0,23±0,14	0,21±0,11	0,22±0,13
Sm, отн. ед.		8,14±5,68	7,20±3,31	6,74±3,12
U, отн. ед.		5,59±3,59	4,55±2,51*	4,94±8,55
Ac/Ad		1,53±0,19	1,18±0,14*	1,34±0,15
ИДК, отн. ед.		1,99±0,64	1,76±0,46	1,63±0,30*
ЭМ, отн. ед.		1,90±0,60	1,92±0,71	1,99±0,67

**Обозначения:** различия достоверны: \* – при  $p < 0,05$  по сравнению с визитом 1; ° – при  $p < 0,05$  по сравнению с визитом 2.

Из приведенных данных видно, что ко второму визиту достоверно снизилась (на 26 %,  $p < 0,05$ ) вариабельность микрокровотока (параметр Kv). Максимальные амплитуды активных и пассивных факторов модуляции микрокровотока не отличались от этих показателей во время первого визита, однако отмечено достоверное повышение вклада нейрогенных (на 13 %,  $p < 0,05$ ) и респираторных (на 18 %,  $p < 0,05$ ) влияний на модуляцию микроциркуляции.

«Пассивные» звенья регуляции микрогемодинамики – пульсовые колебания (отражают объем притекающей в микроциркуляторное русло артериальной крови) и дыхательные волны, которые характеризуют состояние оттока крови, вносят основной вклад в объемные характеристики микрокровотока [5], величина Ac/Ad отражает соотношение перфузии артериального и венозного отделов капилляров [3]. Достоверное снижение этого показателя после 2-недельного приема кло-

пидогрела на 23 % ( $p < 0,05$ ) указывает на падение градиента давления в микроциркуляторном русле. Такие изменения микрогемодинамики у пациентов с ИБС можно рассматривать как компенсаторные, направленные на поддержание кислородного обеспечения тканей в условиях ишемии. О недостаточном потреблении кислорода тканями на этом этапе лечения свидетельствует и сниженный (на 23 %,  $p < 0,05$ ) индекс удельного потребления кислорода тканями U.

После 4-недельного курса приема клопидогрела (3-й визит) зафиксирован рост показателя перфузии на 20 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным состоянием (1-й визит) при еще более прогрессирующем снижении вариабельности микрокровотока на 43 % ( $p < 0,05$ ) и росте объемного кровенаполнения Vt на 19 % ( $p < 0,05$ ).

Нейрогенный тонус был на 13 % ( $p < 0,05$ ) ниже, чем до лечения, и вклад этого механизма

регуляции микрокровотока возрос на 19 % ( $p < 0,05$ ) после курсового лечения клопидогрелом.

Влияние всех регуляторных механизмов микроциркуляции (эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного) на перфузию (Амах/М) оказалось достоверно ниже, чем в контроле на 21, 25, 29, 36 и 35% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Все это свидетельствует о возможности появления застойных явлений в системе микроциркуляции к концу 4-й недели наблюдения пациентов. Поскольку показатель перфузии, регистрируемый методом ЛДФ, зависит от скорости эритроцитов и их количества в исследуемой зоне, отмеченный рост этого показателя при увеличении параметра объемного кровенаполнения и снижении вариабельности микрокровотока при падении вклада регуляторных влияний на микроциркуляцию указывает на замедление микрокровотока.

Индекс диффузии кислорода в ткани на этом этапе приема клопидогрела снизился на 18 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным состоянием.

Указанные неблагоприятные изменения микрокровотока в ходе лечения клопидогрелом вряд ли могут быть обусловлены негативным влиянием самого препарата, поскольку его антитромботическое действие распространяется лишь на тромбоциты [1], а эти клетки крови способны оказывать влияние на микроциркуляцию лишь локально в местах формирования тромбов.

Кроме того, несмотря на доказанную антитромботическую эффективность, клопидогрел не

обладает некоторыми свойствами, предъявляемыми к идеальному антитромботическому препарату. Одним из основных недостатков клопидогрела является существенная межиндивидуальная вариабельность метаболизма этого пролекарства [1].

Межиндивидуальная вариабельность ответной реакции на применение клопидогрела представляется клинически важной проблемой. Имеются данные о том, что при недостаточной ответной реакции на лечение у больных не достигается желаемое снижение риска развития тяжелых осложнений заболеваний сердца [11]. Результаты нескольких исследований свидетельствовали о том, что примерно у 30 % больных, принимающих клопидогрел, не отмечается подавление зависимой от рецепторов P2Y<sub>12</sub> функции тромбоцитов. Такие случаи обозначаются как устойчивость к действию клопидогрела, которая, как правило, связана с нулевыми мутациями генов цитохрома P450 (CYP) [9], способных усиливать нежелательное взаимодействие с часто применяемыми лекарственными средствами.

### Выводы

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало отсутствие положительного влияния клопидогрела на состояние микроциркуляции пациентов с ишемической болезнью сердца, что может быть связано с доказанной межиндивидуальной вариабельностью ответной реакции на применение этого препарата у таких пациентов.

### Библиографический список

1. Гиляревский, Р. Л. Роль клопидогрела в лечении пациентов с острым коронарным синдромом после появления более мощных ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> [Текст] / Р. Л. Гиляревский, А. Г. Ларин, П. Л. Лопотовский, И. М. Кузьмина, О. В. Батурина // Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 95–101.
2. Дмитриева, О. В. Особенности микрогемодинамики у детей младшего школьного возраста с головной болью напряжения [Текст] / О. В. Дмитриева // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т.16, № 4. – С. 96–98.
3. Крупаткин, А. И. Пульсовые и дыхательные осцилляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи [Текст] / А. И. Крупаткин // Физиология человека. – 2008. – Т.34, № 3. – С. 70–76.
4. Кукес, В. Г., Остроумова, О. Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту [Текст] : пособие для врачей / В. Г. Кукес, О. Д. Остроумова. – М., 2004.
5. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] : руководство для врачей / под ред. А. И. Курпаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
6. Сергиенко, В. И., Бондарева, И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст] / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : Изд. Группа «ГЭОТАР». Медиа, 2006. – 304 с.
7. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1 (33). – С. 49–60.
8. Andrews N.P., Husain M., Dakak N., Quyyumi A.A. Platelet inhibitory effect of nitric oxide in the human coronary circulation: impact of endothelial dysfunction // J Am Coll Cardiol. – 2001. – № 37(2). – P. 510–516.

9. Björklund E., Stenestrand U., Lindbäck J. et al. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction // Eur Heart J. – 2006. – № 27(10). – P.1146–1152.

10. Blann A. Antiplatelet therapy and the vascular tree // Heart. – 2006. – № 92(1). – P. 3–4.

11. Kristensen S.D., Lassen J.F., Ravn H.B. Pathophysiology of coronary thrombosis // Semin Interv Cardiol. – 2000. – № 5(3). – P.109–115.

12. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance // J Thromb Haemost. – 2005. – № 3(6). – P. 1309–1311.