



УДК 616.127-005.8

DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-27-35

УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. ТАВЛУЕВА¹, А.П. ЯРКОВСКАЯ², А.В. АЛЕКСЕЕНКО², Е.Г. УЧАСОВА¹, О.В. ГРУЗДЕВА¹, О.Л. БАРБАРАШ¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) в госпитальном периоде у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) на фоне приема клопидогрела и тикагрелора.

Материалы и методы. В исследование включено 80 пациентов с ИМпСТ. На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). При госпитализации пациентам выполнялась экстренная коронароангиография и стентирование голометаллическим стентом инфаркт-зависимой артерии (ЧКВ). В последующем больные были распределены на две группы методом случайной выборки. Пациенты первой группы получали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг в сутки. Пациенты второй группы получали поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки. Определение концентрации ИЛ-6 и СРБ в плазме крови проводили исходно через сутки от госпитализации пациентов до замены клопидогрела на

тикагрелор и на 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сутки госпитализации).

Результаты. При исследовании уровня СРБ и ИЛ-6 в первые сутки от развития ИМпСТ значимых различий в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было ($p=0,82$ и $p=0,27$, соответственно). Уровень СРБ на 8-е сутки развития ИМпСТ в группе клопидогрела был достоверно выше по сравнению с группой тикагрелора: 25,3 (4,6; 46,4) мг/л и 17,5 (4,6; 20,9) мг/л соответственно ($p=0,04$). В группе клопидогрела на 8-е сутки течения ИМпСТ уровень ИЛ-6 достоверно был выше по сравнению с группой тикагрелора: 7,03 (2,7; 11,3) пг/мл и 2,8 (1,8; 4,2) пг/мл, соответственно ($p=0,01$).

Заключение. Уровень провоспалительных маркеров в группе тикагрелора на восьмые сутки развития ИМпСТ достоверно ниже, чем в группе пациентов, продолжающих принимать клопидогрел.

Ключевые слова. инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, клопидогрел, тикагрелор, провоспалительные маркеры (СРБ, ИЛ-6).

Для цитирования: Тавлуева Е.В., Ярковская А.П. Алексеенко А.В., Учасова Е.Г., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Уровень провоспалительных маркеров у больных инфарктом миокарда при разных видах двойной антитромбоцитарной терапии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):27-35. DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-27-35

Eng

LEVELS OF PROINFLAMMATORY MARKERS IN STEMI PATIENTS IN DIFFERENT TYPES OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY

E.V. TAVLUEVA¹, A.P. YARKOVSKAYA², A.V. ALEKSEENKO², E.G. UCHASOVA¹, O.V. GRUZDEVA¹, O.L. BARBARASH¹

¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia

²State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region «Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash», Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. To assess levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in ST-segment elevation myo-

cardial infarction patients receiving clopidogrel or ticagrelor in the in-hospital period.



Methods. 80 patients with STEMI were included in the study. All patients received a loading dose of aspirin (250 mg) and clopidogrel (600 mg) in the ambulance. All patients underwent urgent coronary angiography with the further stenting of the infarct-related artery with bare-metal stents. All patients were assigned to two groups using simple random sampling. Group 1 patients received a daily maintenance dose of clopidogrel 75 mg. Group 2 patients received a maintenance dose of ticagrelor 90 mg twice daily. Plasma levels of IL-6 and CRP were measured on day 1 after the hospital admission before replacing clopidogrel to ticagrelor and on day 7 after switching clopidogrel to ticagrelor (day 8 of the in-hospital period).

Results. Levels of CRP and IL-6 in the early period

after STEMI in the groups of patients receiving clopidogrel and ticagrelor were similar ($p=0.82$ vs. $p=0.27$, respectively). On day 8, CRP levels in the clopidogrel group were significantly higher than CRP levels in the ticagrelor group on day 8 (25.3 (4.6; 46.4) ml / l vs. 17.5 (4.6; 20.9) mg / l, respectively ($p = 0.04$). The level of IL-6 in the clopidogrel group on day 8 was significantly higher than the level of IL-6 on day 8 in the ticagrelor group (7.03 (2.7; 11.3) pg / mL, vs. 2.8 (1.8; 4.2) pg / mL, respectively ($p = 0.01$).

Conclusion. Levels of proinflammatory markers were significantly lower in the ticagrelor group on day 8 after STEMI compared to the clopidogrel group.

Keywords: STEMI, clopidogrel, ticagrelor, interleukin-6, C-reactive protein.

For citation: Tavlyeva E.V., Yarkovskaya A.P., Alekseenko A.V., Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Levels of proinflammatory markers in STEMI patients in different types of dual antiplatelet therapy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4): 27-35. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-27-35

Список сокращений:

АДФ - аденозиндифосфат
АКШ - аортокоронарное шунтирование
АСК - ацетилсалициловая кислота
ИМ - инфаркт миокарда
ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИЛ - интерлейкин-1 бета

ЛПНП - окисленные липопротеиды низкой плотности

ОКС - острый коронарный синдром

СРБ - С-реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

Тр - тромбоциты

ФНО - фактор некроза опухоли

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Тромбоциты (Тр) играют ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). Рецепторы Тр расположены на мембране Тр и непосредственно участвуют в регулировании их активации, адгезии и агрегации. Рецепторы P2Y₁₂ играют одну из важнейших ролей в активации Тр, включая их агрегацию, секрецию, высвобождение факторов коагуляции, экспрессию молекул адгезии, конформационные изменения мембраны Тр с преобразованием их формы из дисковидной в отростчатую, взаимодействие Тр с лейкоцитами и др. [1].

Известно, что нормально функционирующие Тр способствуют заживлению ран и восстановлению поврежденных внутренних органов, повышают фагоцитарную функцию лейкоцитов, в том числе натуральных киллеров. Благодаря наличию на их поверхности специальных рецепторов – TLRs (Toll-like receptors) Тр немедленно реагируют на любой бактериальный антиген, за что в англоязычной литературе получили название «кочующие стражи порядка» (nomadic sentinels) [2]. Активированные Тр выделяют важный ростовой фактор (TGF- β 1), интерлейкин-1 бета (ИЛ) и другие цитокины, регулирующие иммунный ответ организма [3]. В настоящее время активность субклинического воспаления оценивается как ключевая патофизиологическая реакция, индуцирующая развитие и прогресси-

рование основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая ОКС [4].

Среди большого количества цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых катастроф принадлежит ИЛ-6. Одним из наиболее важных системных провоспалительных эффектов ИЛ-6 является индукция острофазового воспалительного ответа, который ассоциируется с гиперэкспрессией гена ИЛ-6 в печени и проявляется увеличением синтеза острофазовых белков: С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А, фибриногена и др. [5]. Большое прогностическое значение имеет уровень СРБ при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и атеросклерозе, т.к. данные многочисленных исследований свидетельствуют в пользу непосредственного участия локального и системного воспаления в инициации и прогрессировании атеросклероза [6].

От качественного и количественного состава Тр в значительной мере зависит состояние врожденного иммунитета. В настоящее время защитная роль Тр при этих состояниях доказана многочисленными клиническими наблюдениями [7].

Активация и последующая агрегация Тр происходят под действием различных медиаторов, наи-



более важными из которых являются тромбосан А2 и аденозиндифосфат (АДФ). Ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует активацию Тр за счет ингибирования циклооксигеназы и образования тромбосана А2. Реализация эффектов АДФ происходит через P2Y₁₂-рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой дезагрегантных препаратов. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей в себя АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов, признано обязательным у больных с ОКС, а также у лиц после реваскуляризации [8].

Класс антитромбоцитарных препаратов гетерогенен. Представители различаются по механизмам действия, особенностям влияния на функцию Тр, биологическим, клиническим и побочным эффектам. В основе действия всех применяемых сейчас в мировой лечебной практике антитромбоцитарных препаратов лежит воздействие на рецепторы Тр. В актуальных сегодня клинических рекомендациях по лечению ОКС и реваскуляризации миокарда утвержден ряд препаратов (клопидогрел, празугрель и тикагрелор). Для российской клинической практики возможен выбор между клопидогрелем и тикагрелором [9].

Таким образом, если первоначально ведущая роль Тр признавалась только в процессе свертывания крови, то в последующем было установлено их участие во многих других процессах. Данный факт явился поводом для изучения уровня провоспалительных маркеров в группах клопидогрела и тикагрелора.

Цель

Оценить уровень ИЛ-6 и СРБ в госпитальном периоде у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на фоне приема клопидогрела и нового класса ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелора).

Материалы и методы

В исследование включено 80 пациентов с ИМпST, госпитализированных в МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Рандомизация проводилась методом случайной выборки.

Критерии включения:

1) установленный согласно критериям РОК (2014) диагноз ИМпST давностью до 12 часов от начала заболевания;

2) подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения:

1) сопутствующие отягощающие состояния (онкологические заболевания, наличие терминальной почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, психические заболевания),

имеющиеся в наличии кровотечения, тромбоцитопатии, анемии средней и тяжелой степени;

2) инфаркт миокарда (ИМ), развившийся во время плановой реваскуляризации – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования;

3) планируемое в течение года АКШ;

4) проведенная на догоспитальном этапе тромболитическая терапия;

5) тяжесть острой сердечной недостаточности на уровне Killip III-IV;

6) отказ пациента от участия в исследовании;

7) инфаркт миокарда без проведенной реваскуляризации;

8) необходимость тройной антитромбоцитарной терапии.

На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). При госпитализации пациентам выполнялась экстренная коронароангиография и стентирование голометаллическим стентом инфаркт-зависимой артерии (ЧКВ). Через 12-24 часа госпитализации больные были распределены на две группы методом случайной выборки. Пациенты первой группы получали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг в сутки (n=31). Пациенты второй группы получали поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки (n=49). Все больные получали поддерживающую дозу аспирина 100 мг в сутки.

Определение концентрации ИЛ-6 и СРБ в плазме крови проводили исходно через сутки от госпитализации пациентов до замены клопидогрела на тикагрелор и на 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сутки госпитализации). Тр живут максимум 10-12 дней, средняя продолжительность жизни Тр составляет семь суток, т.е. только через семь суток происходит полное обновление Тр, заблокированных клопидогрелем [2], в связи с этим и был выбран указанный срок определения концентрации цитокинов. Концентрацию ИЛ-6 и СРБ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы Biomerica (США) перед сменой антитромбоцитарных препаратов и через восемь суток. Использовались уникальные моноклональные антитела к определенной антигенной детерминанте молекулы СРБ. Нормальными считались показатели для ИЛ-6 < 4,1 пг/мл, для СРБ < 0,5 мг/л.

Основные клинико-anamnestические характеристики обследованных больных с ИМпST и осложнения текущего ИМ представлены в таблицах 1, 2.

Достоверных различий по представленным осложнениям ИМ и другим клинико-anamnestическим факторам в обеих группах не выявлено. На данный момент не существует прогностических шкал, которые бы включали все перечисленные клинические признаки и доказали бы, что сочета-



Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики больных с ИМnST
Table 1. Clinical and demographic data in STEMI patients

Признаки	Клопидогрел, n=31	Тикагрелор, n=49	P
Возраст, лет (Me: 25; 75)	54,3 (50,1; 62,4)	56,1 (48,6; 64,1)	0,65
Женщины, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09
СД 2 тип в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	6 (12,2)	0,16
ИМТ (Me: 25; 75)	27,2 (24,5; 31)	28,4 (24,1; 32,1)	0,89
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (22,5)	5 (10,2)	0,11
Застойная СН в анамнезе, n (%)	12 (38,7)	15 (30,6)	0,45
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	0	-
Признаки	Клопидогрел, n=31	Тикагрелор, n=49	P
Ранее выполненное ЧКВ, n (%)	2 (6,5)	4 (8,2)	0,57
Ранее выполненное КШ, n (%)	0	0	-
Ранее выявленные стенозы периферических артерий > 50%, n (%)	0	0	-
Наличие ХОБЛ в анамнезе, n (%)	4 (12,9)	2 (4,1)	0,15
Язвенная болезнь в анамнезе, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09
Уровень гемоглобина при госпитализации, г/л (Me: 25; 75)	139,6 (127; 151,5)	143,1 (136; 154)	0,38
СКФ, мл/мин/1,73 м при госпитализации (Me: 25; 75)	58 (49,9; 67,6)	61,4 (48,1; 74,5)	0,1
Тропонин Т, нг/мл (Me: 25; 75)	0,71 (0; 1,3)	0,42 (0; 0,65)	0,09
Уровень глюкозы при госпитализации, ммоль/л, (Me: 25; 75)	7,14 (6,1; 8,1)	6,47 (5,2; 7,5)	0,56
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	13 (41,9)	11 (22,4)	0,055

Таблица 2. Осложнения текущего ИМnST
Table 2. STEMI complications

Признаки	Клопидогрел, n=31	Тикагрелор, n=49	P
Локализация ИМ: передний	10 (32,3)	20 (40,8)	0,27
задний	19 (61,3)	26 (53)	0,31
циркулярный, n (%)	2 (6,5)	3 (6,2)	0,64
Острая сердечная недостаточность, Killip II, n (%)	5 (16,1)	1 (2)	0,058
Формирование острой аневризмы ЛЖ (по данным ЭХОКГ), n (%)	2 (6,4)	1 (2)	0,33
ФВ ЛЖ при госпитализации, (Me: 25; 75), %	48,18 (41; 57)	52,78 (46; 62)	0,11

Примечание: СД - сахарный диабет, ИМТ - индекс массы тела, ИМ - инфаркт миокарда, СН - сердечная недостаточность, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство, КШ - коронарное шунтирование, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ЭХОКГ - эхокардиография

Note: DM - diabetes mellitus, BMI - body mass index, MI - myocardial infarction, HF - heart failure, GFR - glomerular filtration rate, ACVA - acute cerebrovascular accident, PCI - percutaneous coronary intervention, CABG - coronary artery bypass grafting, COPD - chronic obstructive pulmonary disease, LVEF - left ventricular ejection fraction, ECHO-CG - echocardiography



ние этих факторов повлияет на ближайший и отдаленный прогноз.

Кроме двойной антитромбоцитарной терапии все пациенты принимали терапию, представленную в таблице 3. По имеющимся литературным данным, достоверно влиять на уровень провоспалительных маркеров (в частности СРБ и ИЛ-6) могут ацетилсалициловая кислота, статины и в меньшей степени В-адреноблокаторы. Из препа-

ратов группы блокаторов кальциевого канала – есть данные об антипролиферативных свойствах верапамила посредством повышения содержания в крови фактора некроза опухоли (ФНО), но в качестве антигипертензивного и антиангинального препарата у пациентов преимущественно использовался блокатор кальциевого канала недигидропиридинового ряда – амлодипин (или его аналоги).

Таблица 3. Сопутствующая терапия на этапе госпитализации
Table 3. Concomitant therapy in the in-hospital period

Признаки	Клопидогрел, n=31	Тикагрелор, n=49	P
В-блокаторы, n (%)	31 (100)	49 (100)	1,0
иАПФ, n (%)	27 (87)	48 (97,9)	0,07
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	1 (3,2)	1 (2)	0,62
Статины, n (%)	31 (100)	49 (100)	1,0
Нитраты, n (%)	2 (6,5)	5 (10,2)	0,44
Диуретики, n (%)	8 (25,8)	-	-
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	3 (9,7)	10 (20,4)	0,17
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	6 (19,3)	29 (59,2)	0,000*
Антиаритмические препараты, n (%)	4 (12,9)	3 (6,1)	0,25

Примечание: иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
Note: ACE inhibitor - angiotensin-converting-enzyme inhibitor

Планируется оценка конечных точек у пациентов, включенных в исследование, через 1 год. (ОНМК, ИМ, смерть, повторные госпитализации при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, нарушениях ритма, кровотечения большие и малые, ЧКВ, АКШ и др.).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией. Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0». Для принятия решения о виде распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха (Me: 25; 75). При сопоставлении двух независимых групп по качественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом для двух независимых групп критерия Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости показателей был определен как $p < 0,05$.

Ограничения исследования: попытка сформировать группу перевода с тикагрелора на клопидогрел не удалась, так как за весь период набора материала только у трех пациентов возникла такая необходимость в связи с возникновением побочных эффектов: у двух пациентов в связи с развитием одышки и у одного пациента – в связи с высоким риском кровотечения.

Результаты

При исследовании уровня СРБ и ИЛ-6 в первые сутки от развития ИмпСТ значимых различий в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было. В группе клопидогрела уровень СРБ составил 12,9 (2,9; 20,7) мг/л, в группе тикагрелора – 12,8 (4,1; 18,8) мг/л ($p=0,82$). В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 составил 3,7 (3,35; 8,83) пг/мл, в группе тикагрелора – 3,2 (2,1; 5,5) пг/мл ($p=0,27$).

Уровень СРБ в первые сутки от развития ИмпСТ значимо превосходил нормативные значения как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора. Уровень ИЛ-6 в первые сутки от развития ИмпСТ оставался в пределах нормативных значений (табл. 4).



Таблица 4. Уровни СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови до замены клопидогрела на тикагрелор в сравнении с нормативными значениями
Table 4. Serum levels of CRP and IL-6 before switching clopidogrel to ticagrelor compared to the reference values

	СРБ, мг/л	Норма СРБ, мг/л	Р	ИЛ-6, пг/мл	Норма ИЛ-6, пг/мл	Р
Клопидогрел (Ме: 25; 75)	12,9 (2,9; 20,7)	0,5	0,005*	3,7 (3,35; 8,83)	4,1	0,23
Тикагрелор (Ме: 25; 75)	12,8 (4,1; 18,8)	0,5	0,005*	3,2 (2,1; 5,5)	4,1	0,35

Примечание: * - $p < 0,05$
Note: * $p < 0.05$

На 8-е сутки течения ИМпСТ уровень СРБ как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора повысился (табл.5). Однако увеличение уровня СРБ в группе клопидогрела было достоверно ($p=0,01$), в то время как увеличение СРБ в группе

тикагрелора было не значимым ($p=0,11$). Уровень СРБ на 8-е сутки развития ИМпСТ в группе клопидогрела был достоверно выше по сравнению с группой тикагрелора: 25,3(4,6; 46,4) мг/л и 17,5 (4,6; 20,9) мг/л, соответственно ($p=0,04$) (рис.1).

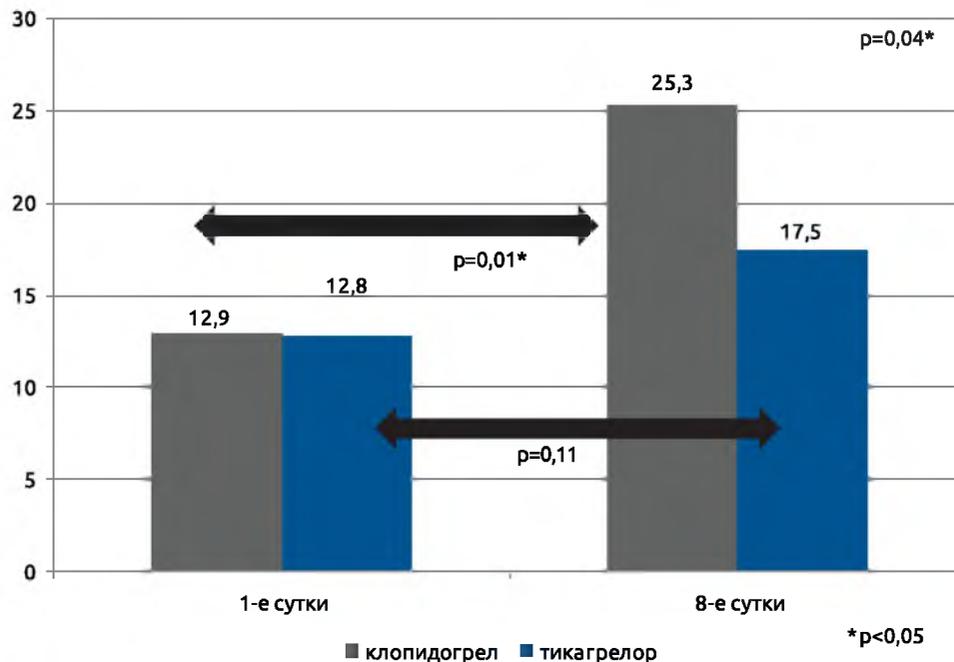


Рисунок 1. Уровень СРБ при приеме клопидогрела и тикагрелора на 1-е и 8-е сутки течения ИМпСТ
Figure 1. Levels of CRP in the clopidogrel and ticagrelor groups on days 1 and 8 after STEMI

На 8-е сутки течения ИМпСТ уровень ИЛ-6 в группе тикагрелора остался в пределах нормативных значений (табл. 5). В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 увеличился в 2 раза, однако разница не достигла достоверных значений ($p=0,09$). В группе клопидогрела на 8-е сутки течения ИМпСТ уровень ИЛ-6 достоверно был выше по сравнению с группой тикагрелора: 7,03 (2,7; 11,3) пг/мл и 2,8 (1,8; 4,2) пг/мл, соответственно ($p=0,01$) (рис.2).

Обсуждение

В последнее время широко обсуждается воспалительная теория атеросклероза, выдвинутая еще

в XIX веке, и роль воспаления в развитии ОКС [10]. Установлено, что в процесс атерогенеза вовлекаются клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, макрофаги, а также большое количество цитокинов и факторов роста, которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия, нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [11].

Воспалительная теория атерогенеза подтверждается обнаружением в крови больных ССЗ повышенной концентрации маркеров воспалительного ответа; таких как СРБ, ИЛ-6, фибриноген и др. [12]. Дестаби-



Таблица 5. Уровни СРБ и ИЛ-6 на восьмые сутки течения ИМnST
Table 5. Levels of CRP and IL-6 on day 8 after STEMI

	СРБ (мг/л)		P	ИЛ-6 (пг/мл)		P
	1-е сутки	8-е сутки		1-е сутки	8-е сутки	
Клопидогрел (Me: 25; 75)	12,9 (2,9; 20,7)	25,3 (4,6; 46,4)	0,01	3,7 (3,35; ,83)	7,03 (2,7; 11,3)	0,09
Тикагрелор (Me: 25; 75)	12,8 (4,1; 18,8)	17,5 (4,6; 20,9)	0,11	3,2 (2,1; 5,5)	2,8 (1,8; 4,2)	0,16
P	0,82	0,04*		0,27	0,01*	

Примечание: * - $p < 0,05$
Note: * $p < 0,05$

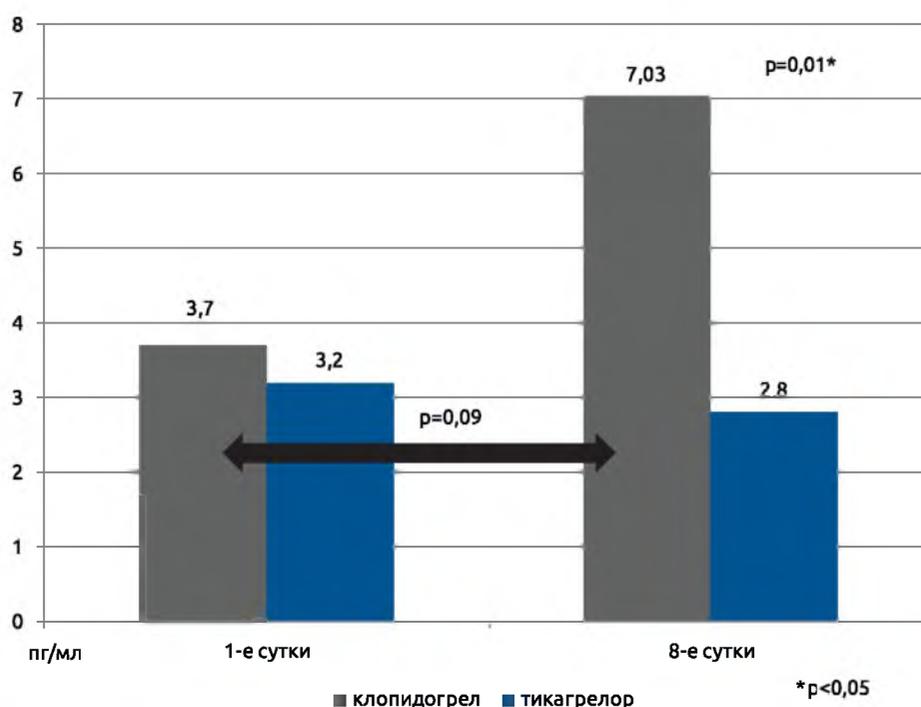


Рисунок 2. Уровень ИЛ-6 при приеме клопидогрела и тикагрелора на 1-е и 8-е сутки течения ИМnST
Figure 2. Levels of IL-6 in the clopidogrel and ticagrelor groups on days 1 and 8 after STEMI

лизация атеросклеротической бляшки определяется высокой активностью хронического воспалительного процесса. Так, уровень СРБ в плазме крови повышается через 18-36 часов от момента развития ИМ и только к 30-40 дню приходит к норме [13]. Описаны изменения концентрации ИЛ-6 в плазме крови у пациентов с острым ИМ. В первый день уровень ИЛ-6 повышается и достигает максимума к 5-му дню, в последующем уровень цитокина при благоприятном исходе нормализуется к концу третьей недели [14]. Подобные результаты были получены и в настоящем исследовании. Выявлено увеличение уровня СРБ в сыворотке крови в острую фазу ИМ. Последующее увеличение уровня СРБ к 8-м суткам течения ИМ связано, вероятно, с развитием осложнений. Как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора у ряда пациентов ИМ осложнился острой сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости (без достоверных различий по двум группам).

Связь уровня СРБ и ИЛ-6 у больных ИМ с прогнозом доказана в ряде исследований. Так, в ходе крупного исследования с участием практически здоровых мужчин Ridker et al. [15] обнаружили, что исходный уровень активности воспаления, оцененный путём определения концентрации СРБ в плазме, служил независимым предиктором риска развития первого ИМ и ишемического инсульта. Также было выяснено, что СРБ и ИЛ-6 могут быть маркерами долгосрочного прогноза как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В других исследованиях повышение уровня СРБ предсказывало исход как у пациентов, перенесших ИМ, так и у пациентов с нестабильной стенокардией, а также ассоциировалось с тяжёлыми случаями госпитального и долгосрочного прогноза. Имеются данные о более благоприятном прогнозе в течение 6 месяцев после перенесенного ИМ у больных с исходно низким уровнем СРБ [16].



В настоящем исследовании в группе тикагрелора повышение уровня СРБ на 8-е сутки было достоверно меньше по сравнению с группой клопидогрела при равном числе случаев осложненного течения ИМ. Подобную разницу можно объяснить более выраженным провоспалительным действием тикагрелора по сравнению с клопидогрелем.

Сегодня предполагают, что P2Y12 способствует реализации врожденного иммунного ответа, а ингибиторы P2Y12-рецепторов демонстрируют противовоспалительный эффект ингибирования P2Y12. Тикагрелор является нетиенопиридиновым пероральным обратимым антагонистом P2Y12-рецепторов прямого действия [17]. Препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Поскольку тикагрелор — это препарат прямого действия, фармакологические и клинические эффекты препарата тикагрелор не зависят от метаболической активации *in vivo*. Для препарата тикагрелор характерно более быстрое начало действия и более стабильный эффект по сравнению с клопидогрелем [18, 19].

Одной из наиболее обсуждаемых «загадок» эффективности тикагрелора является факт снижения на фоне применения тикагрелора показателей общей смертности. В исследовании PLATO достоверное снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах пациентов с ИМпST, подвергнутых как консервативному, так и инвазивному лечению. Наиболее выраженный эффект снижения данного показателя проявился у пациентов, которым в ходе исследования было проведено коронарное шунтирование. Трудно объяснить этот эффект тикагрелора исключительно его антиагрегантным действием [20].

В недавно опубликованном исследовании авторы на 30 добровольцах показали, что тикагрелор ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, ФНО и ИЛ-6 в модели человеческого сепсиса. Добровольцам внутривенно был введен эндотоксин

E. coli. В последующем волонтеры в течение недели получали тикагрелор 90 мг 2 раза, клопидогрел 75 мг 1 раз, контрольная группа не получала ингибиторы P2Y12 рецепторов. В группе тикагрелора пиковый уровень ИЛ-6 был на 43% меньше по сравнению с контрольной группой, в то время как в группе клопидогрела пиковый уровень ИЛ-6 был ниже всего на 28%, чем в контрольной группе [21].

Исследования в этом направлении активно ведутся. Так, в 2016 г. было зарегистрировано новое исследование «Comparison of the influence of ticagrelor and clopidogrel on inflammatory biomarkers and vascular endothelial function for patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving emergency percutaneous coronary intervention: study protocol for a randomized controlled trial». Целью данного исследования авторы ставят сравнение влияния тикагрелора и клопидогрела на воспалительные биомаркеры (СРБ, CD40, P-селектин) и сосудистую эндотелиальную функцию у пациентов с ИМпST. Авторы планируют определить, ингибирует или нет тикагрелор воспаление и улучшает ли он эндотелиальную функцию клеток сосудов в большей степени, чем клопидогрел [22].

Таким образом, коллектив авторов надеется, что настоящее исследование поможет решить «загадку» эффективности тикагрелора, и факт снижения показателей общей смертности на фоне применения тикагрелора, выявленный в PLATO, вполне может быть связан с более выраженным противовоспалительным эффектом тикагрелора по сравнению с клопидогрелем.

Вывод

Уровень провоспалительных маркеров (С-реактивного протеина и интерлейкина-6) в группе тикагрелора на восьмые сутки развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST достоверно ниже, чем в группе пациентов, которые продолжали принимать клопидогрел.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ichikawa S., Tsukahara K., Minamimoto Y., Kimura Y., Matsuzawa Y., Maejima N. et al. Pharmacodynamic assessment of platelet reactivity after a loading dose of prasugrel or clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J*. 2016;80(12):2520-2527. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0513
2. Плескановская С.А., Тачмухаммедова А.Х. Влияние отвара МТ на популяционный состав лейкоцитов, численность и морфологию тромбоцитов периферической крови условно здоровых лиц *invitro*. Молодой ученый. 2015;12:86-91. [Pleskanovskaya S.A., Tashmukhamedova A.H. the influence of decoction of MT at the population composition of white blood cells, the number and morphology of platelets of peripheral blood of healthy individuals *in vitro*./ the Young scientist. 2015;12: 86-91. (In Russ)].
3. Oh M., Lee C.W., Lee H.S., Chang M., Ahn J.M., Park D.W. et al. Similar Impact of Clopidogrel or Ticagrelor on Carotid Atherosclerotic Plaque Inflammation. *Clin Cardiol*. 2016;39 (11):646-652. doi: 10.1002/clc.22575.
4. Барбараш О.Л., Капшалап В.В. Выявление латентно-го некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;(1):12-16. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012;(1):12-16. (In Russ)].
5. Zhang T., Wang Z., Xiao W. A meta-analysis of interleukin-6 -572G>C polymorphism and coronary heart disease susceptibility. *Cardiol J*. 2017;24(1):107-110. doi: 10.5603/CJ.2017.0008.
6. Tayefi M., Tajfard M., Saffar S., Hanachi P., Amirabadizadeh A.R., Esmaeily H. et al. hs-CRP is strongly associated with coronary heart disease (CHD): A data mining approach using decision tree algorithm. *Comput Methods Programs Biomed*. 2017 Apr;141:105-109. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.02.001
7. Danese S., de la Motte C., Reyes B.M., Sans M., Levine A.D., Fiocchi C. Cutting edge: T-cells trigger CD40-dependent



platelet activation and granular RANTES release: a novel pathway for immune response amplification. *J. Immunol.* 2004; 172:2011–2015.

8. Ларута П.С., Карпов Ю.А. Применение тикагрелора у больных с острым коронарным синдромом и при чрескожном коронарном вмешательстве. *Русский медицинский журнал.* 2012;14:718-725. [Laguta P.S., Karpov Yu.A. The use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome and with percutaneous coronary intervention. *Russian Medical Journal.* 2012;14:718-725. (In Russ)].

9. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014; 35:2541–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.

10. Krisai P., Haschke M., Buser P.T., Mueller C. Ticagrelor induced systemic inflammatory response syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):14. DOI: 10.1186/s12872-016-0443-8.

11. Sunitha S., Rajappa M., Mohan Thappa D. et al. Is the Ratio of Antibodies Against Oxidized LDL to Oxidized LDL an Indicator of Cardiovascular Risk in Psoriasis? *Oman Med J.* 2016;31(5):390-395. doi: 10.5001/omj.2016.78

12. Widén C., Holmer H., Coleman M., Tudor M., Ohlsson O., Sättlin S. et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on acute coronary syndrome. *J Clin Periodontol.* 2016;43(9):713-719. doi: 10.1111/jcpe.12540.

13. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз. *Успехи современной биологии.* 1996; 6(30):320-331. [Nagornev V. A., Zot E. G. Cytokines, immune inflammation and atherosclerosis. *Successes are modern biology.* 1996; 6(3):320-331. (In Russ)].

14. Saxena K.K., Gupta B., Gopal R., Srivastava S.S., Singh R.C., Kulshrestha V.K. et al. Plasma fibrinogen and serum enzymes: relative significance as prognostic indicator in acute myocardial infarction. *J Ass Phys India* 1986; 34: 641-642.

15. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973-979. DOI: 10.1056/NEJM199704033361401

16. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998; 97: 425-428.

17. Болдуева С.А., Облывицкий Д.В., Самохвалова М.В. Развитие инфаркта миокарда после изменения характера двойной антиагрегантной терапии. Клиническое наблюдение. *Неотложная кардиология.* 2014; 4: 16-20. [Bolduyeva S.A., Oblavitsky D. V., Samokhvalov M. V. The development of myocardial infarction after a change in the nature of dual antiplatelet therapy. *Clinical observation. Urgent cardiology.* 2014; 4: 16-20. (In Russ)].

18. Аверков О.В. Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор. *Conilium medicum* 2015; 5 (17): 38-43. [Averkov O. V. Double antiplatelet therapy as a long-term intervention in the secondary prevention after myocardial infarction: focus on ticagrelor. *Conilium medicum.* 2015; 5(17): 38-43. (In Russ)].

19. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Фисун Н.Н. Временная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях. *Лечащий врач.* 2015; 3: 72-75. [Nechayeva G. I., Drokina O. V., Fisun N. N. Temporary antiplatelet therapy: the place of ticagrelor in clinical recommendations. *Therapist.* 2015; 3: 72-75. (In Russ)].

20. Stone G.W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet* 2010; 375(9711): 263-266. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60070-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60070-0).

21. Thomas M.R., Outteridge S.N., Ajjan R.A., Phoenix F., Sangha G.K., Faulkner R.E. et al. Platelet P2Y12 inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2562-2570. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306528

22. Li Zh., Li Y., Zhang T., Miao W., Su G. Comparison of the influence of ticagrelor and clopidogrel on inflammatory biomarkers and vascular endothelial function for patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving emergency percutaneous coronary intervention: study protocol for a randomized controlled trial *Trials.* 2016; 17: 75. doi: 10.1186/s13065-016-1168-9.

Вклад авторов:

Организация и контроль процесса исследования. Активное участие в подборе современной литературы, статистической обработке: **Е.В. Тавлуева.**

Забор биологического материала у пациентов, центрифугирование, подготовка крови для лабораторного изучения: **А.П. Ярковская.**

Работа с пациентами (опрос, осмотр и динамическое наблюдение пациентов), литературой, написание текста статьи: **А.В. Алексеенко.**

Лабораторное исследование сыворотки крови пациентов (агрегатограмма, определение уровней провоспалительных маркеров), хранение биологического материала: **Е.Г. Учасова.**

Обеспечение информационной поддержки и контроля получаемых лабораторных данных : **О.В. Груздева.**

Обеспечение возможности проведения исследования в стационаре, согласование и внедрение проведенной исследовательской работы в печать: **О.Л. Барбараи.**

Для корреспонденции:

Алексеенко Алексей Владимирович

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7(3842) 64-45-97, e-mail: a_kem.2009@mail.ru

For correspondence:

Alekseenko Aleksey

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Тел. +7(3842) 64-45-97, e-mail: a_kem.2009@mail.ru

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

ПОСТУПИЛА В РЕДАКЦИЮ: 31.05.2017
ПРИНЯТА К ПЕЧАТИ: 26.09.2017