

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ТРОМБОЦИТЛАР
АГРЕГАЦИЯСИ ИНГИБИРЛАНИШ ДАРАЖАСИНИ БАҲОЛАШ ОРҚАЛИ
АНТИАГРЕГАНТ РЕЗИСТЕНТЛИГИНИ АНИҚЛАШ**

ХОДЖАНОВА Ш.И., САБИРЖАНОВА З.Т., ИМАНКУЛОВА Ж.А., ДАВЛАТОВА Л.Ш.,
УЗАКОВ Ж.К., УТЕМУРАТОВ Б.Б., АЛЯВИ С.Б.

*«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация
илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ,
Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон*

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИАГРЕГАНТНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПУТЕМ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ИНГИБИРОВАНИЯ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Ходжанова Ш.И., Сабиржанова З.Т., Иманкулова Ж.А., Давлатова Л.Ш., Узаков Ж.К., Утемурастов Б.Б., Аляви С.Б.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Резистентность к антиагрегантам, также известная как лекарственная или антитромбоцитарная резистентность, относится к снижению эффективности препаратов, предназначенных для предотвращения образования тромбов (антиагрегантов). Это состояние характеризуется тем, что антиагреганты, такие как аспирин или клопидогрел, не оказывают ожидаемого эффекта на тромбоциты. Такое состояние может вызвать риск тромбозов, включая сердечный приступ и инсульт. В настоящее время резистентность к АСК встречается от 5–45 %, резистентность к клопидогрелю – от 20–45 %. Поэтому раннее выявление антиагрегантной резистентности при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца имеет решающее значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, степень ингибирования агрегации тромбоцитов, антиагрегантная резистентность.

SUMMARY

DETERMINING ANTIPLATELET RESISTANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE THROUGH ASSESSMENT OF THE DEGREE OF INHIBITION OF THROMBOCYTE AGGREGATION

Khodjanova Sh.I., Sabirzhanova Z.T., Imankulova J.A., Davlatova L.Sh., Uzakov J.K., Utemuratov B.B., Alyavi S.B.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent State Medical University, Uzbekistan

Antiplatelet resistance, also known as drug or antiplatelet resistance, refers to a decrease in the effectiveness of drugs designed to prevent the formation of blood clots (antiplatelet agents). This condition is characterized by the fact that antiplatelet agents such as aspirin or clopidogrel do not have the expected effect on platelets. This condition can cause a risk of thrombosis, including heart attacks and strokes. Currently, ASC resistance ranges from 5–45 %, while clopidogrel resistance ranges from 20–45 %. Therefore, the early detection of antiagranant resistance in the treatment of patients with coronary heart disease is of decisive importance in the prevention of cardiovascular complications.

Keywords: ischemic heart disease, degree of inhibition of platelet aggregation, antiplatelet resistance.

ХУЛОСА

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ТРОМБОЦИТЛАР АГРЕГАЦИЯСИ ИНГИБИРЛАНИШ ДАРАЖАСИНИ БАҲОЛАШ ОРҚАЛИ АНТИАГРЕГАНТ РЕЗИСТЕНТЛИГИНИ АНИҚЛАШ

Ходжанова Ш.И., Сабиржанова З.Т., Иманкулова Ж.А., Давлатова Л.Ш., Узаков Ж.К., Утемурастов Б.Б., Аляви С.Б.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Антиагрегантларга резистентлик, шунингдек, дори ёки антитромбоцитар резистентлик деб ҳам аталадиган ҳолат, тромблар ҳосил бўлишининг олдини олишга мўлжалланган дорилар (анти-

агрегантлар) самарадорлигининг пасайишини англатади. Бу ҳолат аспириин ёки клопидогрел каби антиагрегантлар тромбоцитларга кутилган таъсирни кўрсатмайдиган вазиятни ифодалайди. Бундай ҳолат тромбозлар, жумладан, юрак хуружи ва инсульт хавфини келтириб чиқариши мумкин. Ҳозирги вақтда АСКга нисбатан резистентлик 5–45 % гача, клопидогрелга нисбатан резистентлик 20–45 % гача ҳолатда учрайди. Шу сабабли, юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларни даволашда антиагрегант резистентлигини эрта аниқлаш юрак-қон томир асоратларининг олдини олишда ҳал қилувчи аҳамият касб этади.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, тромбоцитлар агрегацияси ингибирланиш даражаси, антиагрегант резистентлиги.

Бутун дунёда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ўлим ва ногиронликнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ҳисоботида кўра, 2021 йилда дунё бўйлаб 254,28 миллион киши юрак ишемик касаллигига (ЮИК) чалинган бўлиб, бу касаллик аёлларга қараганда эркакларда кўпроқ кузатилган (145,31 миллион эркак ва 108,97 миллион аёл) [1, 8].

Шунингдек, 2021 йилда ЮИК туфайли ёш бўйича стандартлаштирилган ўлим коэффициенти бутун дунё бўйича ҳар 100 минг аҳолига 108,73 ни ташкил этган. ЮИК туфайли ўлим коэффицентининг энг юқори кўрсаткичлари Марказий Осиё, Шарқий Европа ҳамда Шимолий Африка ва Яқин Шарқ ҳудудларида қайд этилган [9]. Ўзбекистонда 2020 йилда ЮИКдан келиб чиққан ёшга мослаштирилган ўлим кўрсаткичи ҳар 100 000 аҳолига 354,54 ни ташкил этиб, мамлакат бу кўрсаткич бўйича дунёда учинчи ўринни эгаллади. 2023 йилда юрак-қон томир касалликларидан жумладан, ЮИКдан вафот этганлар сони 122 774 та бўлиб, Ўзбекистондаги ўлим ҳолатларининг 61 фоизига сабаб бўлган [9].

Юрак-қон томир асоратларининг аксарияти негизида атеросклеротик пиллакчанинги емирилиши ва ёрилиши туфайли келиб чиқадиган тромбоз ётади ва бунда тромбоцитар гемостаздаги бузилишлар муҳим роль ўйнайди. Тромбоз эса клиник жиҳатдан миокард инфаркти, ўткир коронар синдром, ишемик инсульт кабиларга олиб келади. Шунинг учун гемостатик жараёнларни барқарорлаштириш юрак-қон томир тизими касалликларини даволаш ва олдини олишда антиагрегантлар етакчи ўринлардан бирини эгаллайди [2].

Аммо, ЮИК мавжуд беморларда юрак-қон томир асоратларини олдини олиш учун антиагрегант препаратларини мунтазам қўлланилишига қарамасдан, антиагрегантларга нисбатан турғунлик, яъни резистентлик (АР) ривожланиши сабабли ушбу гуруҳ беморларнинг маълум бир қисмида касалликнинг авжланиши ва асоратланиши кузатилади [6, 7]. HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators, 2000), PLATO (A Platelet Inhibition and Patient Outcomes, 2010), комбинирланган ROC таҳлил (combined receiver operator curve, 2013) каби йирик марказий тадқиқотларда антиагрегант препаратларнинг тромбоцитлар функционал фаоллигини етарлича ингибирламаслиги ўлим кўрсаткичи, миокард инфаркти ва стент тромбозларни оширувчи етакчи сабаблардан бири эканлиги аниқланган [3, 4, 5].

Шу сабабли, ЮИК мавжуд беморларни даволашда антиагрегант резистентлигини эрта аниқлаш юрак-қон томир асоратларининг олдини олишда ҳал қилувчи аҳамият касб этади ва тадқиқотнинг долзарблигини кўрсатади.

Юқоридагиларга асосланиб, илмий тадқиқотнинг мақсади юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацияси текшируви орқали антиагрегантларга резистентликни баҳолашдан иборат бўлди.

Материал ва методлар. Тадқиқот доирасида жами 85 нафар юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўлган беморлар ўрганилди. Улар қабул қилаётган антиагрегант даво турига қараб иккита гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – фақат аспириин (АСП) қабул қилганлар ($n=43$), ва 2-гуруҳ – фақат клопидогрел (КЛП) қабул қилганлар ($n=42$). Барча беморлар Европа кардиологлар жамияти (ESC) тавсиялари асосида ЮИК ташхиси билан стационар ва амбулатор тарзда кузатувга олинган.

Беморларнинг ёш таркиби бўйича таҳлил шуни кўрсатдики, 1-гуруҳга мансуб беморларнинг ўртача ёши $67,1 \pm 5,2$ ёшни, 2-гуруҳ беморларида эса $64,9 \pm 7,2$ ёшни ташкил этди. Тадқиқот натижалари гуруҳлар ўртасида ёш кўрсаткичи бўйича статистик аҳамиятли фарқ мавжуд эмаслигини ($P=0,11$) кўрсатди. Бу эса тадқиқотдаги гуруҳлар ёш жиҳатдан гомоген эканини тасдиқлайди ва таҳлил натижаларининг ҳолислигини оширади.

Тадқиқотимизда беморларнинг жинс бўйича тақсимооти ҳам ўрганилди. 1-гуруҳ (АСП)да 20 нафар (46,5 %) эркак ва 23 нафар (53,5 %) аёл, 2-гуруҳ (КЛП)да эса 18 нафар (42,9 %) эркак ва 24 нафар (57,1 %) аёл беморлардан иборат эди. Жинс бўйича тақсимот гуруҳлар орасида статистик жиҳатдан фарқ мавжуд эмаслигини кўрсатди ($P=0,73$ ва $P=0,83$). Ушбу кўрсаткичлар жинсий муво-

занат сақланганини ва натижаларни жинс бўйича таҳлил қилишда бир хил имконият яратилишини таъминлайди.

Барча икки гуруҳдаги беморлар клиник симптомлар, стенокардия даражалари, инфарктдан кейинги ўзгаришлар ва юрак етишмовчилиги бўйича бир-бирига яқин бўлган ҳолатда намоён бўлган. Бу ҳолат тадқиқот натижаларини умумлаштириш, антиагрегантларга жавобни баҳолаш ва клиник даволаш алгоритмларини ишлаб чиқишда ишончли асос яратади. 1-жадвалда тадқиқотга жалб қилинган беморларда касаллик давомийлиги ҳамда клиник белгиларининг учраши келтирилган.

1-жадвал

Беморларда касаллик давомийлиги ва клиник симптомлар тарқалиши

Кўрсаткич	1-гуруҳ (АСП) <i>n</i> =43	2-гуруҳ (КЛП) <i>n</i> =42	P қиймат
Касаллик давомийлиги, йил	5,9± 2,3	5,4±2,1	0,29
Стенокардия II ФК, абс. (%)	40 (93,0 %)	39 (92,9 %)	0,98
Стенокардия III ФК, абс. (%)	3 (7,0 %)	3 (7,1 %)	0,99
ИККС, абс. (%)	15 (34,9 %)	5 (11,9 %)	0,013
СЮЕ, абс. (%)	37 (86,0 %)	37 (88,1 %)	0,78

Беморларнинг катта қисмида бир вақтда бир нечта фон патологиялар – гипертония, диабет ва дислипидемия мавжуд бўлиб, уларнинг ЮИК патогенезини оғирлаштириши, прогнозни ёмонлаштириши ва антиагрегант давонинг индивидуал самарадорлигига таъсир кўрсатиши мумкин. Бу ҳолат шахсийлаштирилган даво алгоритмларини ишлаб чиқишда фон патологияларни ҳисобга олиш зарурлигини тасдиқлайди. Қуйида 2-жадвалда тадқиқотга жалб қилинган беморларда кўшимча касалликларнинг учраши келтирилган.

2-жадвал

Кўшимча касалликлар тарқалиши (гипертония, қандли диабет, дислипидемия)

Кўрсаткич	1-гуруҳ (АСП) <i>n</i> =43	2-гуруҳ (КЛП) <i>n</i> =42	P қиймат
Гипертония касаллиги, абс. (%)	42 (97,7 %)	40 (95,2 %)	0,54
Қандли диабет II тури, абс. (%)	12 (27,9 %)	6 (14,3 %)	0,12
Дислипидемия (ЗПЛП-Х↑), абс. (%)	34 (79,1 %)	31 (73,8 %)	0,56

Тадқиқотда иштирок этган барча беморларнинг антиагрегант даво турлари ва уларни қабул қилиш давомийлиги батафсил таҳлил қилинди. Аспирин монотерапияси 43 нафар беморда қўлланган бўлиб, ушбу гуруҳдаги беморлар 75 мг/кун дозадаги препаратни қабул қилишган. Ортодоксик аспирин терапияси кўп йиллардан бери ЮИКда иккинчи даражали профилактикада энг кўп тавсия этиладиган усул ҳисобланади. 2-гуруҳ беморлари эса фақат клопидогрел (75 мг/кун) қабул қилган (*n*=42), бу эса кўпинча аспирина қарши кўрсатма ёки унинг ноҳўя таъсирлари мавжуд бўлган ҳолатларда амалга оширилади.

Натижалар. Ушбу тадқиқотда тромбоцитлар фаоллигини аниқлаш ва антиагрегантларга резистентликни баҳолаш мақсадида Born ва O'Brayen усулидан ҳамда IPA (Inhibition of platelet aggregation – тромбоцитлар агрегацияси ингибирланиши даражаси) таҳлилидан фойдаланилди. Тромбоцитлар агрегацияси ALAT-2 (Biola NPF, Россия) ва Helena AggRAM (Буюк Британия) анализаторида арахидон кислотаси ва аденозин дифосфат (АДФ) таъсирида баҳоланди. Аспирин резистентлик ҳолати арахидон кислотаси (1,0 мМ) таъсирида ≥20 % агрегация ҳолатида қайд этилди. Клопидогрел резистентлик эса ADP (5 мкМ) индукциясида IPA <30 % бўлган ҳолларда деб баҳоланди.

Анализ натижаларига кўра, аспирин монотерапияси қабул қилган 1-гуруҳ беморларининг 8 нафарида (18,6 %) арахидон кислотасига жавоб сақланган ҳолда резистентлик ҳолати қайд этилди. Клопидогрелга резистентликни баҳолашда IPA даражаси ҳисоблаб чиқилди. Клопидогрел монотерапияси қабул қилган 2-гуруҳ беморларининг 8 нафарида (19,0 %) IPA <30 % бўлган. Хорижий адабиётларда ҳам ADP-индуцирланган IPA таҳлили клопидогрел резистентликни баҳолашда энг ишончли усуллардан бири сифатида тавсия этилади. Хусусан, <30 % ингибирланиш ҳолати юқори тромботик хавф билан боғлиқ эканлиги қайд этилган. Бизнинг тадқиқотда қайд этилган кўрсаткичлар ушбу халқаро маълумотларга мос келади.

IPA ва Borg усули орқали антиагрегантларга резистентлик ҳолатлари

Гуруҳлар	Аспирин резистентлик, n (%)	Клопидогрел резистентлик, n (%)	Аспирин сезгир, n (%)	Клопидогрел сезгир, n (%)
1-гуруҳ (АСП), n=43	8 (18,6 %)	–	35 (81,4 %)	–
2-гуруҳ (КЛП), n=42	–	8 (19,0 %)	–	34 (81,0 %)

Юқоридаги 3-жадвалда IPA ва Borg усули орқали гуруҳларда антиагрегант дори воситаларига резистентлик ҳолатлари келтирилган. IPA ва Borg усули орқали баҳоланганда, антиагрегант терапияга резистентлик ҳолатлари ҳар икки гуруҳда деярли бир хил частотада кузатилди. 1-гуруҳда (аспирин қабул қилган беморлар) аспирин резистентлиги 18,6 % ҳолларда аниқланган бўлса, 2-гуруҳда (клопидогрел қабул қилган беморлар) клопидогрел резистентлиги 19,0 % ни ташкил этди. Мос равишда, сезгир беморлар улуши 81 % дан юқори бўлиб, бу антиагрегант терапиянинг асосий қисми беморларда самарали эканлигини кўрсатади. Шу билан бирга, резистентликка эга беморлар улушининг мавжудлиги индивидуаллаштирилган антитромбоцитар ёндашув зарурлигини асослайди.

Умуман, тромбоцитлар фаоллигининг арахидон кислотаси ва ADP таъсирида баҳоланиши орқали аспирин ва клопидогрел резистентлик ҳолатларини аниқлаш мумкин бўлди. IPA усулининг жорий этилиши шахсийлаштирилган антиагрегант терапияни танлашда муҳим қадам ҳисобланади.

Аспирин ва клопидогрелга резистентлик даражасини аниқлаш мақсадида тромбоцитлар агрегацияси арахидон кислотаси (АК) ва аденозин дифосфат (ADP) таъсирида ўрганилди. Шунингдек, эпинефрин коллаген ристоцетин индукторларидан фойдаланилди. Аспириннинг тромбоцитларга таъсири COX-1 ферментини ингибирлаш орқали амалга ошади ва бу тромбоцитлар томонидан тромбоксан А2 синтезининг пасайишига олиб келади. Ушбу таъсирнинг самарадорлиги асосан арахидон кислотаси орқали тромбоцитлар агрегациясига жавоб билан баҳоланади.

Беморларнинг аспиринга жавобини баҳолашда арахидон кислотаси 1,0 мМ концентрацияда ишлатилди. Агрегация даражаси 20 % дан юқори бўлган ҳоллар аспирин резистентлиги деб баҳоланди (Gum et al., 2003; Geisler et al., 2010). 1-гуруҳ (аспирин)да ўртача агрегация даражаси $24,8 \pm 9,6$ ни ташкил этиб, 2-гуруҳга нисбатан статистик ишонарли фарқланиш кузатилди ($45,5 \pm 11,7$ $p < 0,001$). Резистентлик ҳолати 1-гуруҳ беморларининг 18,6 % да кузатилди. Арахидон кислотасига сезгир беморларда агрегация даражаси < 15 % атрофида бўлди.

Клопидогрелга резистентликни баҳолашда ADP концентрациясининг турли даражадаги (0,1, 1,0 ва 5,0 мкМ) таъсирида тромбоцитлар агрегацияси ўлчанди. Клопидогрелнинг асосий таъсир механизми тромбоцитлардаги P2Y₁₂ рецепторларни блоклаш орқали ADP индукция қилган агрегацияни ингибция қилишга асосланган. 0,1 мкМ ADP таъсирида умумий агрегация даражалари паст даражада ($12,4 \pm 4,81$) бўлиб, дори воситаси самарадорлиги яхши беморларда деярли жавоб кузатилмаган. 1,0 мкМ ADPда ўртача агрегация даражаси $21,5 \pm 7,6$, 5,0 мкМда эса $35,2 \pm 10,3$ атрофида бўлган ва 1-гуруҳга нисбатан статистик ишонарли фарқланишлар кузатилди ($< 0,001$).

IPA – тромбоцитлар агрегациясининг ингибирланиш даражаси формуласи бўйича ҳисобланди:

$$IPA (\%) = \frac{[\text{дастлабки агрегация} - \text{даводан кейинги агрегация}]}{\text{дастлабки агрегация}} \times 100.$$

IPA < 30 % ҳолати клопидогрел резистентлиги сифатида баҳоланди. 2-гуруҳ беморларида IPA $61,4 \pm 12,5$ ни ташкил этган. Клопидогрел резистентлиги 2-гуруҳ беморларининг 19,0 % да кузатилди.

Иккала гуруҳларда эпинефрин, коллаген, ристоцетин индукторлари билан ўтказилган агрегация кўрсаткичларида аҳамиятли фарқланишлар кузатилмади.

Ушбу кўрсаткичлар PLATO, CURE ва TRITON-TIMI 38 каби тадқиқотларда қайд этилган стандартлар билан мос келади. Хусусан, TRITON-TIMI 38 тадқиқотига кўра, клопидогрелга гипорезонсивлик 28–32 % беморларда учрайди ва юрак-қон томир асоратларининг ривожланиши учун муҳим биомаркер ҳисобланади.

Хулоса қилиб айтганда, арахидон кислотаси ва ADP таъсирида тромбоцитлар агрегациясини баҳолаш аспирин ва клопидогрел резистентлигини аниқлашда аниқ, объектив ва репродуктив усул ҳисобланади. Ушбу маълумотлар асосида шахсийлаштирилган антиагрегант терапия моделлари шакллантириш имкони яратилади. Қуйида 4-жадвалда гуруҳларда арахидон кислотаси ҳамда ADP таъсирида тромбоцитлар агрегацияси даражаси келтирилган.

Арахидон кислотаси ва ADP таъсирида тромбоцитлар агрегацияси натижалари

Кўрсаткич	1-гурух (АСП)	2-гурух (КЛП)	P қиймат
АҚ 1.0 мМ орқали агрегация (%)	24,8±9,6	45,5±11,7	<0,001
Epinephrine (Эпинефрин): 30–100 %	41,2±12,3	38,1±11,4	0,23
Collagen (Коллаген): 30–94 %	58,7±13,8	62,8±14,1	0,18
Ristocetin (Ристоцетин): 30–100 %	84,6±8,7	85,1±8,4	0,79
ADP 0.1 мкМда агрегация (%)	18,9±6,1	12,4±4,8	<0,001
ADP 1.0 мкМда агрегация (%)	34,7±9,4	21,5±7,6	<0,001
ADP 5.0 мкМда агрегация (%)	52,8±12,6	35,2±10,3	<0,001
IPA (%)	56,9±11,2	61,4±12,5	0,08

Таҳлил натижаларига кўра, аспирин қабул қилган беморларда арахидон кислотаси орқали чақирилган тромбоцит агрегацияси клопидогрел гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст бўлган, бу ацетилсалицил кислотасининг циклооксигеназа йўлига танлаб таъсир қилишини акс эттиради ($p < 0,001$). Аксинча, ADP-индуцирланган агрегация кўрсаткичлари клопидогрел гуруҳида барча концентрацияларда ишончли равишда паст бўлиб, ушбу препаратнинг P2Y₁₂ рецепторлари орқали антиагрегант самарасини тасдиқлайди ($p < 0,001$). Эпинефрин, коллаген ва ристоцетин билан чақирилган агрегация кўрсаткичлари бўйича гуруҳлар ўртасида аҳамиятли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). IPA кўрсаткичи клопидогрел гуруҳида бироз юқорироқ бўлган бўлса-да, статистик жиҳатдан ишончли фарқ даражасига етмади.

Аспирин ва клопидогрелга тромбоцитлар резистентлиги – юрак-қон томир касалликларида антиагрегант давонинг самарадорлигини белгилайдиган муҳим патофизиологик омил ҳисобланади. Ушбу тадқиқотда резистентлик ҳолатлари Born ва O'Brayen усули ҳамда IPA таҳлили орқали аниқланди. Резистентлик ҳолатлари учта асосий гуруҳда турлича даражада кузатилди ва уларнинг тақсимоти илмий-статистик жиҳатдан таҳлил қилинди.

1-гурух (аспирин)даги 43 нафар беморнинг 8 нафарида (18,6 %) аспирин резистентлик аниқланди. Уларда арахидон кислотаси таъсирида агрегация даражаси ≥ 20 % бўлган, бу эса COX-1 ингибициясига тўлиқ жавоб йўқлигини кўрсатади. Қолган 35 (81,4 %) беморда сезгирлик сақланган. Ушбу ҳолат PLATO ва GRAVITAS тадқиқотлари маълумотлари билан уйғун, уларда аспирин резистентлиги 20–25 % атрофида деб баҳоланган.

2-гурух (фақат клопидогрел)даги 42 бемордан 8 нафарида (19,0 %) клопидогрел резистентлик ҳолати қайд этилди. 34 (81,0 %) беморда клопидогрелга юқори сезгирлик аниқланган (IPA > 30 %).

Аспирин ва клопидогрел резистентлик ҳолатларининг тақсимоти келгусида генетик текшириш, фармакокинетик мониторинг ва фармакодинамик таҳлиллар билан чуқурлаштирилган индивидуал даво алгоритмларини шакллантиришда асос бўлиб хизмат қилади.

Тромбоцитлар агрегациясининг ингибирланиш фоизи (IPA – Inhibition of Platelet Aggregation) антиагрегант даво самарадорлигини аниқлашда энг ишончли ва аниқ усуллардан бири ҳисобланади. Ушбу усул асосида дастлабки ва даводан кейинги тромбоцитлар фаоллик даражаси баҳоланиб, антиагрегант таъсири натижасидаги ингибирланиш фоизи ҳисобланади. IPA фоизининг юқори бўлиши – даво самарали эканлигини, паст бўлиши эса тромбоцитлар резистентлигини англатади.

Хулоса қилиб айтганда, IPA таҳлили аспирин ва клопидогрелга нисбатан тромбоцитлар жавобини баҳолашда юқори аниқликка эга ва тадқиқотимизда резистентлик ҳолатлари эҳтимолий асоратларни прогнозлаш учун аҳамиятли биомаркер сифатида ўз ўрнини топди.

Тадқиқотда барча беморларда спонтан агрегация (СТА) даражалари баҳоланди. Агрегация ҳолати беморларнинг плазмадаги тромбоцитлар фаоллигига асосланган ҳолда 0–15 дақиқа оралиғидаги ўзгаришлар орқали аниқланди. Ҳар бир бемор учун тромбоцитлар концентрацияси $250\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$ миқдорда стандартлаштирилди. Спонтан агрегациянинг ≥ 15 % бўлиши юқори хавфли ҳолат сифатида баҳоланди.

Натижаларга кўра, 1-гурух (аспирин)даги беморлар орасида СТА даражаси ўртача $13,4 \pm 4,2$ % ни ташкил этди, 2-гурух (клопидогрел)да бу кўрсаткич $15,9 \pm 4,8$ бўлди. Спонтан агрегация ≥ 15 % бўлган беморлар улуши 1-гурухда – 11, 2-гурухда – 18 беморни ташкил этди (5-жадвал). Бу фарқлар терапевтик назоратни талаб этувчи ҳолатлар сифатида баҳоланди.

Спонтан тромбоцитлар агрегацияси даражалари

Гуруҳ	СТА (%)	СТА ≥15 % (n)	СТА <15 % (n)	P қиймат
1-гуруҳ (АСП)	13,4±4,2	11	32	0,041
2-гуруҳ (КЛП)	15,9±4,8	18	24	0,054

Спонтан тромбоцитлар агрегацияси таҳлилида 2-гуруҳда СТА даражаси 1-гуруҳга нисбатан юқориқ экани кузатилди. СТА ≥15 % бўлган беморлар улуши ҳам клопидогрел қабул қилган гуруҳда кўпроқ қайд этилди. Бу ҳолат айрим беморларда базал тромбоцитлар фаоллик сақланиб қолишини кўрсатиши мумкин. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли даражага яқин/аҳамиятли деб баҳоланди ($p < 0,05$).

Жадвалда икки гуруҳ кесимида ТАИ (IPA), резистентлик ва СТА кўрсаткичлари таққосланган (6-жадвал).

Гуруҳлар кесимида антиагрегант дори воситаларининг самарадорлиги

Кўрсаткич	1-гуруҳ (АСП)	2-гуруҳ (КЛП)	P қиймат
ТАИ (%)	56,9±11,2	61,4±12,5	0,08
Аспирин резистент, n (%)	8 (18,6 %)	–	–
Клопидогрел резистент, n (%)	–	8 (19,0 %)	–
СТА (%)	13,4±4,2	15,9±4,8	0,041

Таҳлил натижаларига кўра, тромбоцитлар агрегациясини ингибиция қилиш индекси 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан бироз юқориқ бўлган бўлса-да, бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли даражага етмади ($p > 0,05$). Аспирин резистентлиги 1-гуруҳда 18,6 % ҳолларда, клопидогрел резистентлиги эса 2-гуруҳда 19,0 % ҳолларда қайд этилди. Комбинацияланган резистентлик ҳар икки гуруҳда нисбатан кам учради. Шу билан бирга, спонтан тромбоцитлар агрегацияси 2-гуруҳда ишончли равишда юқориқ бўлиб, бу айрим беморларда базал тромбоцитлар фаоллигининг сақланиб қолиши билан изоҳланиши мумкин.

Хулоса. Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда антиагрегант даво фонид аспирин резистентлиги 18,6 %, клопидогрел резистентлиги 19,0 % ҳолатларда аниқланди. Тромбоцитлар агрегациясининг арахидон кислотаси ва АДФ таъсирида баҳолаб тромбоцитлар агрегациясининг ингибирланиши даражасини ҳисоблаш орқали аспирин ва клопидогрелга нисбатан резистентлик ҳолатлари клиник амалиётда ишончли аниқланди. Бу усул резистентликни клиник асоратлар ривожланишидан олдин баҳолаш ва индивидуал терапияни танлаш имконини яратди.

АДАБИЁТЛАР

1. Аляви А.Л., Ходжанова Ш.И. Клиническое значения определения агрегации тромбоцитов у больных с ишемической болезнью сердца принимающих антиагреганты // Медицинский журнал Узбекистана. 2025. № 5. С. 62–69.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. //Lancet. 2009. Vol. 373(9678). P. 1849–1860.
3. Husted S., & Boersma E. Case Study: Ticagrelor in PLATO and Prasugrel in TRITON-TIMI 38 and TRILOGY-ACS Trials in Patients With Acute Coronary Syndromes. //American journal of therapeutics. 2016. Vol. 23(6), e1876–e1889.
4. Kailash Krishnan, Thanh N. Nguyen, Jason P. Appleton, Zhe Kang Law, Mark Caulfield et al. Antiplatelet Resistance: A Review of Concepts, Mechanisms, and Implications for Management in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Stroke Vasc //Interv Neurol. 2023. Vol. 3. P. 1–15.
5. Kim E.H. Weisler N. Pack, and C.A. Latz. A systematic review of clopidogrel resistance in vascular surgery: current perspectives and future directions. // Annals of Vascular Surgery. 2023. Vol. 91. P. 257–265.
6. Paseban M., Marjaneh R.M., Banach M., Riahi M.M., Bo S., and Sahebkar A. Modulation of Micronas by Aspirin in Cardiovascular Disease // Trends Cardiovasc. Med. 2020. Vol. 30. P. 249–254.
7. Serkan Kahraman, Ali Dogan, Murat Ziyrek, et al. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis. // North Clin Istanbul. 2018. Vol. 5(4). P. 323–328.
8. Timmis A., Vardas P., Townsend N., Torbica A., Katus H., De Smedt D. et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: executive summary. // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022. Vol. 8. P. 377–382.
9. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. //World Heart Federation. 2023.