Клиническая значимость резистентности к антитромбоцитарным препаратам при стентировании коронарных артерий

Д.м.н., проф. В.А. СУЛИМОВ, Е.В. МОРОЗ

Clinical value of resistance to antithrombotic drugs in coronary artery stenting

V.A. SULIMOV, E.V. MOROZ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова, университетская клиническая больница №1, Москва

Изучена зависимость риска развития сердечно-сосудистых осложнений от уровня агрегации тромбоцитов у больных после стентирования коронарных артерий. В исследование включены 100 пациентов со стабильной стенокардией II—IV функционального класса, которым планировалось проведение стентирования коронарных артерий. Агрегацию тромбоцитов определяли методом оптической агрегатометрии. При выявлении резистентности к клопидогрелу его дозу увеличивали до 150 мг/сут. Клинические исходы оценивали через 6 и 12 мес. Установлено, что резистентность к клопидогрелу повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через 6 мес терапии на 42%, а через 12 мес — на 45%. Показана целесообразность исследования агрегационной активности тромбоцитов перед проведением коронарной ангиопластики и в ближайшее время после процедуры для оценки эффективности антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное стентирование, агрегация тромбоцитов, резистентность, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

Risk of cardiovascular complications depending on the level of platelet aggregation was studied in patients after coronary artery stenting. 100 patients with stable angina of II—IV functional class undergoing coronary artery stenting were included in the study. Platelet aggregation was estimated using optical aggregometry. In case of resistance to clopidogrel its dose was increased up to 150 mg a day. Clinical outcomes were evaluated after 6 and 12 months. It is ascertained that resistance to clopidogrel increases risk for unfavorable cardiovascular outcomes after 6 months by 42% and after 12 months — by 45%. Estimation of platelet aggregation activity is reasonable to perform before coronary angioplasty and in early terms after procedure to evaluate the efficacy of antiaggregant treatment.

Key words: coronary heart disease, coronary stenting, platelet aggregation, resistance, acetylsalicilic acid, clopidogrel.

Хирургические и эндоваскулярные методы лечения больных ИБС активно применяются в течение последних нескольких десятилетий. Все достижения чрескожных коронарных вмешательств не были бы реализованы без антитромботического лечения (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), проводимого до и после вмешательств. Считается, что недостаточная эффективность антитромбоцитарной терапии обусловлена не только тяжестью основного процесса (атеросклероза) и исходными изменениями функции тромбоцитов, но и широкой вариабельностью чувствительности тромбоцитов к средствам, входящим в двухкомпонентную комбинацию. Немало публикаций в последние годы посвящено этой теме — проблеме резистентности к антитромбоцитарным препаратам и прежде всего к клопидогрелу.

Существует корреляция между резистентностью к антиагрегантным препаратам и клиническими исходами. У пациентов, резистентных к антиагрегантной терапии, по сравнению с пациентами, чувствительными к препаратам этой группы, отмечается более частое (в 2,5—3,5 раза) развитие инфаркта миокарда (ИМ), эпизодов нестабильной стенокардии, ишемических инсультов. Показано, что низкая реакция на клопидогрел ассоциируется с риском острого и подострого тромбоза стента в ранние (30 дней) сроки после коронарного стентирования, а также с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [4, 7].

Высокий уровень агрегации тромбоцитов (т.е. наличие резистентности), несмотря на двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию, может явиться фактором риска тромбоза стента [5].

Цель настоящего исследования — изучение зависимости риска развития сердечно-сосудистых осложнений, возникших в течение года применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии, от уровня агрегации тромбоцитов у пациентов при плановом стентировании коронарных артерий, рассмотрение возможных путей преодоления резистентности к клопидогрелу.

Материал и методы

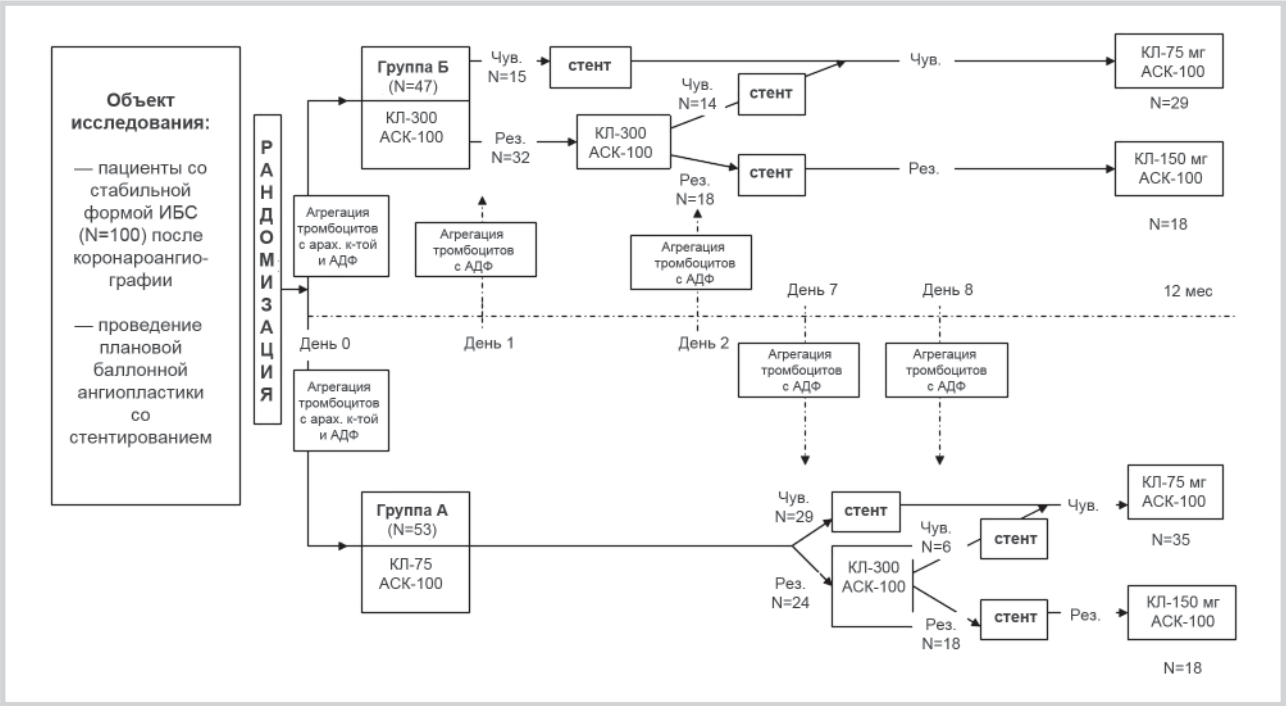
В исследование включены 100 больных (76 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 40 до 79 лет (средний возраст 61 год).

Критерии включения в исследование: стабильная стенокардия напряжения II—IV функционального класса; наличие гемодинамически значимых стенозов коронар-

© В.А. Сулимов, Е.В. Мороз, 2012

Kardiol serdečno-sosud hir 2012; 3: 9

119991 Москва, Б. Пироговская, 6, стр. 1



Общий дизайн исследования. Пояснения в тексте.

КЛ — клопидогрел; АСК — ацетилсалициловая кислота; Чув. — чувствительные к клопидогрелу; Рез. — резистентные к клопидогрелу (включают пациентов с полной и частичной резистентностью).

ных артерий по данным коронарографии (КГ), при которых требуется реваскуляризация; техническая возможность выполнения ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Агрегацию тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом Борна, основанном на регистрации изменений светопропускания богатой тромбоцитами плазмы [1]. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали раствор арахидоновой кислоты в конечной концентрации 0,5 мг/мл и раствор аденозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации 5 ммоль/л. Агрегацию тромбоцитов измеряли как максимальное изменение (увеличение) светопропускания богатой тромбоцитами плазмы в процентах после добавления индукторов.

Критерием резистентности к ацетилсалициловой кислоте являлся уровень агрегации тромбоцитов ⩾20% после индукции арахидоновой кислотой в дозе 0,5 мг/мл.

Для оценки степени снижения агрегации тромбоцитов в ответ на прием клопидогрела рассчитывали степень уменьшения максимальной интенсивности агрегации (СУИА) тромбоцитов под действием АДФ в концентрации 5 ммоль/л от исходного (до начала терапии клопидогрелом) в процентах. При СУИА тромбоцитов <10%, 10—29% и ⩾30% пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелом соответственно.

В настоящем исследовании в группу резистентных к клопидогрелу пациентов были объединены как относящиеся к частично резистентным, так и к полностью резистентным.

Все больные постоянно длительно принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут.

У всех больных перед переводом на двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (т.е. добавление клопидогрела к принимаемой больными ацетилсалициловой кислоте) определяли выраженность агрегации тромбоцитов, индуцированную как арахидоновой кислотой, так и АДФ (День 0). После этого проводили рандомизацию пациентов на две группы с использованием таблицы случайных чисел. Общая схема исследования представлена на рисунке.

В 1-ю группу (группа А) вошли 53 пациента, которые получали клопидогрел в дозе 75 мг/сут в течение 7 дней перед процедурой баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. У этих больных до начала приема клопидогрела (День 0) определяли агрегацию тромбоцитов с арахидоновой кислотой и АДФ. Повторное определение агрегации тромбоцитов с АДФ проводили на 7-й день (День 7). В зависимости от полученных результатов в День 7 пациенты были разделены на чувствительных к клопидогрелу (n=29; в последующем они продолжали прием клопидогрела в суточной дозе 75 мг) и резистентных (n=24). Последним за сутки до проведения стентирования коронарных артерий (День 7) дополнительно назначали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг. У 6 человек из этой группы удалось добиться адекватного снижения степени агрегации тромбоцитов. У 18 больных операция стентирования коронарных артерий выполнялась на фоне повышенной реактивности тромбоцитов, в связи с чем они принимали клопидогрел в удвоенной дозе 150 мг/сут на протяжении последующего периода наблюдения. Та-

ким образом, в группе А на основании данных агрегационной способности тромбоцитов и изменений антиагрегантной терапии чувствительными к клопидогрелу оказались 35 человек, резистентными — 18.

Во 2-ю группу (группа Б) вошли 47 пациентов, у которых за сутки до выполнения операции стентирования коронарных артерий клопидогрел назначался в нагрузочной дозе 300 мг. После определения агрегации тромбоцитов на следующий день (День 1) эта группа была разделена на две подгруппы в зависимости от показателей реактивности тромбоцитов. Чувствительными оказались 15 больных (им выполняли стентирование коронарных артерий, а в дальнейшем они принимали клопидогрел в дозе 75 мг/сут), резистентных — 32. Последним в этот же день назначали еще одну нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг. После этого у 14 человек выявлена нормальная чувствительность к клопидогрелу и они получали в дальнейшем 75 мг клопидогрела ежедневно; 18 пациентов по-прежнему были резистентными; операция стентирования коронарных артерий выполнялась на фоне повышенной реактивности тромбоцитов. Таким пациентам был рекомендован прием 150 мг клопидогрела в сутки. Таким образом, в группе Б в результате коррекции дозы клопидогрела по данным относительного показателя агрегации тромбоцитов с АДФ чувствительными к препарату оказались 29 человек, резистентными — 18.

Период наблюдения составлял 12 мес. Клинические исходы оценивали через 6 и 12 мес. Оцениваемый в нашем исследовании исход был комбинированным. В него входили смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный нефатальный ИМ, рецидив стенокардии, острое нарушение мозгового кровообращения, острое нарушение периферического кровообращения.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS 17.

Результаты

Все пациенты, вошедшие в исследование, продолжали наблюдаться в течение года. Все 100% продолжали прием клопидогрела в дозе 75 или 150 мг/сут (удвоенную дозу назначали с целью преодоления резистентности к нему). Резистентными к ацетилсалициловой кислоте оказались 21% больных, к клопидогрелу — 56%.

За период наблюдения 6 мес у 4 (4%) пациентов отмечено развитие сердечно-сосудистых осложнений: у 1 — ИМ, у 3 — рецидив стенокардии. При этом из них резистентными к клопидогрелу оказались 3 пациента, 1 был чувствителен к препарату. Пациенту, перенесшему ИМ, была выполнена повторная КГ; при этом выявлен тромбоз стента.

Через 12 мес после выполнения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий у 11 (11%) пациентов отмечены неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы: ИМ — у 2, рецидив стенокардии — у 9. При этом из них резистентными к клопидогрелу были 9 пациентов, чувствительными — 2. Двум пациентам с развившимся ИМ была выполнена КГ, в результате чего у одного из них выявлен тромбоз стента, у второго — тромбоз другой локализации. 3 пациентам с рецидивирующей стенокардией также выполняли КГ, при этом у 2 пациентов (резистентных) выявлен тромбоз стента, у 1 (чувствительный к клопидогрелу) — развитие тромбоза другой локализации.

На основании приведенных данных совершенно очевидна связь развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов от наличия резистентности к клопидогрелу. Через 6 мес наблюдения среди пациентов, у которых развились неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, резистентных к клопидогрелу было 50%, частично резистентных — 25% и чувствительных — 25% ($p=0,001$). Наличие резистентности к клопидогрелу повышало риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через 6 мес терапии на 42%.

Через 12 мес наблюдения среди пациентов, у которых развились неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, резистентных к клопидогрелу было 63,6%, частично резистентных — 18,2% и чувствительных — 18,2% ($p<0,0001$). Наличие резистентности к клопидогрелу повышало риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений через 12 мес терапии на 45%.

Обсуждение

В нашем исследовании за период наблюдения 6 мес у 4 (4%) пациентов отмечено развитие сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, нестабильная стенокардия), из них резистентными к клопидогрелу оказались — 3. В дальнейшем через 12 мес уже у 11 (11%) больных отмечены неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Резистентными к клопидогрелу при этом были 9 человек. Наличие резистентности к клопидогрелу повышало риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через 6 мес терапии на 42%, а через 12 мес — на 45%. Однако следует указать на ограничения нашего исследования, которые выражаются в маленьких по численности группах, небольшом периоде наблюдения.

Цель настоящего исследования — не только обнаружение повышенной реактивности тромбоцитов в ответ на индукцию АДФ, но и коррекция этого результата посредством увеличения суточной дозы клопидогрела до 150 мг. Необходимость влияния на резистентность связана со статистически значимым увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений у резистентных к антитромбоцитарным препаратам пациентов. Подобные попытки проводились, в частности, в исследовании CURRENT-OASIS-7 [3], когда краткосрочное увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут привело к статистически значимому уменьшению на 15% частоты развития первичных неблагоприятных исходов, на 22% риска развития ИМ и на 42% риска тромбоза стента в отсутствие увеличения частоты кровотечений. Противоположные результаты получены в исследовании GRAVITAS, согласно которому удвоение дозы клопидогрела у пациентов со стентами с лекарственным покрытием и высокой остаточной активностью тромбоцитов не дает преимуществ в отношении сердечно-сосудистых осложнений и тромбозов стентов по сравнению с приемом стандартной дозы клопидогрела 75 мг. Однако практический вопрос тестирования агрегационной активности тромбоцитов в повседневной практике до сих пор не решен. Поэтому интересными будут результаты проводимого в настоящее время исследования ADAPT-DES, в котором оценивается значение в клинической практике показателя агрегации тромбоцитов мето-

дом VerifyNow. Кроме удвоения дозы клопидогрела в качестве преодоления резистентности к препарату необходимо рассматривать новые лекарственные средства, к которым можно отнести прасугрел (доказательной базой для препарата является исследование TRITON-TIMI 38, [6]) и тикагрелор, эффективность которого сравнивали с клопидогрелом в исследовании PLATO [1]. Наиболее вероятно, что каждый антиагрегантный препарат должен будет занять определенную нишу в арсенале средств для пациентов, страдающих ИБС. Другой стратегией в преодолении резистентности к клопидогрелу является изучение ее генетических аспектов. В настоящее время доказано, что наиболее уязвимы гены CYP2C19 и ABCB1, в связи с чем активно изучаются их полиморфизмы. Имеющиеся в арсенале антиагрегантные препараты, появление новых препаратов с различными характеристиками должно сделать подход к назначению антиагрегантов более гибким и позволить врачу выбирать оптимальную тактику лечения для каждого конкретного пациента.

Выводы

1. Резистентность к клопидогрелу ассоциируется с более высокой (в 4 раза) частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на протяжении периода наблюдения в 12 мес.

2. Наличие резистентности к клопидогрелу повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через 6 мес терапии на 42%, а через 12 мес — на 45%.

3. С целью преодоления резистентности к клопидогрелу у больных со стабильными формами ИБС перед проведением стентирования коронарных артерий целесообразно увеличение его суточной дозы до 150 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методики клинических исследований. Справочное пособие. Под ред В.В. Меньшикова. М: Лабора 2008; 156—157.
2. *Cannon C.P., Harrington R.A., James S.* Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010; 375: 283—293.
3. The CURRENT-OASIS-7 Investigators Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2010; 363: 930—942.
4. *Gori A.M., Marcucci R., Migliorini A. et al.* Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 9: 734—739.
5. *Gurbel P.A., Bliden K.P., Samara W. et al.* Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1827—1832.
6. *Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E. et al.* for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 723—731.
7. *Sibbing D., Braun S., Morath T. et al.* Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 10: 849—856.

Поступила 17.01.12