

Стойко О. А.¹, Шалаев С. В.²

¹ – ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», 625023, Тюмень, ул. Котовского, д. 55,

² – ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» МЗ РФ, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОКС БЕЗ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, функциональная активность тромбоцитов, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антитромбоцитарная терапия

Ссылка для цитирования: Стойко О. А., Шалаев С. В. Клинико-прогностическое значение резидуальной активности тромбоцитов у больных ОКС без подъемов сегмента ST. Кардиология. 2019;59(7S):40–46

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. В условиях длительного наблюдения оценить клинико-прогностическое значение резидуальной активности тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST). **Материалы и методы.** В исследование включили 120 пациентов с ОКСбпST, подвергшихся стентированию коронарных артерий (КА). Агрегацию тромбоцитов оценивали методом импедансометрии после назначения нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокатора тромбоцитов. Больных разделили на две сопоставимые по полу и возрасту группы: с низкой остаточной реактивностью тромбоцитов (НОРТ) от 0 до 5 Ом (n=90) и с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) ≥6 Ом, (n=30). Разделение проведено согласно полученным результатам референсных значений в контрольной группе добровольцев. Проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных и инструментальных показателей, а также частоты развития комбинированной конечной точки (ишемических событий) и кровотечений в период наблюдения – в среднем в течение 16±6 месяцев. **Результаты.** Пациенты с ВОРТ были исходно тяжелее, в группе чаще регистрировались больные со стенокардией напряжения III функционального класса, фибрилляцией предсердий, перенесенным инфарктом миокарда, у них был выше сердечно-сосудистый риск по шкале GRACE (202,6±11 и 148,6±7, p=0,03), чаще регистрировались повышение уровня тропонина T в крови (70,0 и 45,5%, p=0,02), а также острая окклюзия в КА (66,6% и 42,2, p=0,02). Развитие комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, госпитализации в связи с острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом в период наблюдения у пациентов с ВОРТ, регистрировалось чаще (40 и 20,7%, p=0,04). У пациентов с АДФ-агрегацией тромбоцитов 0 и 1 Ом включительно был выше риск развития геморрагических событий, по сравнению с больными с АДФ-агрегацией от 2 Ом и выше (17,1 и 2,1%, относительный риск 8,05; 95% доверительный интервал: 1,1–59,9, p=0,01). **Заключение.** Сохранение ВОРТ после нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокатора тромбоцитов у больных ОКСбпST ассоциировалась с развитием повторных атеротромботических событий. Крайне низкие показатели резидуальной агрегации тромбоцитов ассоциировались с большей частотой развития кровотечений.

Stoyko O. A.¹, Shalaev S. V.²

¹ – Regional Clinical Hospital #1 of Tyumen Region, Kotovskogo 55, Tyumen 625023,

² – Tyumen State Medical University, Tyumen, 625023, Odesskaya str. 54

CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF THE RESIDUAL ACTIVITY OF PLATELETS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION

Keywords: acute coronary syndrome without ST segment elevation, functional activity of platelets, transcatheter coronary intervention, double antiplatelet therapy

For citation: Stoyko O. A., Shalaev S. V. Clinical and prognostic value of the residual activity of platelets in patients with acute coronary syndrome without st segment elevation. Kardiologiya. 2019;59(7S):40–46

SUMMARY

Aim. To study clinical prognostic value of residual platelet activity in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. **Material and methods.** The study included 120 patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation (NSTEMI ACS) with coronary artery stenting. Testing of residual reactivity of platelets in the subjects was carried out after loading doses of aspirin and P2Y₁₂-inhibitors. Patients were divided into two groups comparable in gender and age: with low residual reactivity of platelets (LRR), n=90 and with high residual reactivity of platelets (HRR), n=30. Between the groups a comparative assessment of clinical-laboratory and instrumental indicators, development of a combined end point (ischemic events) and bleeding during

follow-up (16 ± 6 months). *Results.* The group with HRR was initially heavier: patients with angina pectoris of functional class III, atrial fibrillation, myocardial infarction, was a higher risk on the GRACE (202,6±11 vs. 148,6±7, p=0,03), increased levels of Troponin T (70,0 vs. 45,5%, p=0,02), acute occlusion in the coronary arteries (66,6 vs. 42,4%, p=0,02). The combined endpoint was more often reported in patients with HRR (40 vs. 20,7%, p=0,04). Patients with ADP-aggregation of platelets in the range 0–1 Om had a greater risk of developing hemorrhagic events (17,1 vs. 2,1%, RR 8,05 CI: 1,1–59,9, p=0,01). *Conclusion.* In patients with NSTEMI ACS after loading doses of aspirin and P2Y₁₂-inhibitor was associated with the development of repeated atherothrombotic events. Very low LRR was associated with the development of bleeding.

Information about the corresponding author: Stoiko O.A., e-mail: sopra_arpos@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в частности, ОКС остаются ведущими причинами смертности, как в России, так и в большинстве развитых стран мира. ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) – самый распространенный вариант ОКС и частое показание к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [1]. Данная группа пациентов весьма гетерогенна и характеризуется вариабельным прогнозом: несмотря на применение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), серьезной проблемой остаются повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, связанные, в том числе, с недостаточным или избыточным подавлением функции тромбоцитов [2]. Литературные данные свидетельствуют, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) у больных с ОКС ассоциируется с развитием ишемических осложнений (включая ранний тромбоз стента), а низкая остаточная реактивность тромбоцитов (НОРТ) – с развитием кровотечений [3–7]. В повседневной практике врача-кардиолога оценка функции тромбоцитов не проводится в связи со слабой доказательной базой. Мониторинг агрегации тромбоцитов (функциональной активности тромбоцитов) согласно результатам многочисленных исследований целесообразно использовать лишь в определенных клинических ситуациях, связанных с высоким риском тромботических/геморрагических осложнений, при подозрении на резистентность к одному из компонентов ДАТТ, при переходе от одного антитромбоцитарного препарата к другому, либо при применении дженериков, в ряде случаев – при подготовке пациента к экстренному хирургическому вмешательству (класс рекомендаций IIb) [8]. Однако несмотря на сформулированные показания, дискуссия о рутинном применении тестирования функции тромбоцитов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска продолжается. Кроме того, нет полного согласия между исследователями относительно стандартизации методов тестирования (импедансная агрегатометрия, агрегатометрия с применением картриджей VerifyNow, VASP – vasodilator-stimulated phosphoprotein, PFA-100 – platelet function analysis и др.) и общепринятых пороговых значений [6].

В настоящем исследовании предпринята попытка в процессе длительного наблюдения больных с ОКСбпST оценить клинико-прогностическое значение резидуальной (после назначения нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокатора тромбоцитов) активности тромбоцитов.

Материалы и методы

Набор пациентов проводился на базе Областной клинической больницы №1 (г. Тюмень) в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и с одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Критериями включения были: 1) ОКСбпST: диагностировался при жалобах пациента на боль в груди, выявлении изменений на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST или инверсии зубца T более чем в двух смежных отведениях, повышении уровня тропонина T (ТнТ) более чем на 0,05 нг/мл, дестабилизации ранее стабильной стенокардии (прогрессирующей стенокардии на уровне III–IV ФК), впервые возникшего ангинозного приступа или ранней постинфарктной стенокардии; 2) ЧКВ со стентированием коронарных артерий (КА); 3) возраст старше 18 лет; 4) информированное согласие больного. Критериями исключения из исследования являлись: тяжелая сопутствующая патология, СН IV ФК.

Из 270 наблюдавшихся больных с ОКС в исследование включили 120 пациентов с ОКСбпST в возрасте от 35 до 78 лет (62±7,9 года), преобладали мужчины (75%). Всем исследуемым в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ОКС [9] выполняли лабораторные и инструментальные методы обследования, в том числе коронароангиографию (КАГ) и по показаниям – стентирование КА. В период госпитализации и в течение года после выписки проводилась медикаментозная терапия, включавшая ДАТТ: аспирин совместно с клопидогрелом (n=86) либо тикагрелором (n=34). Выбор P2Y₁₂ – блокатора рецептора тромбоцитов определял лечащий врач.

Специальное исследование по оценке исходного уровня агрегации тромбоцитов проводилось на аппарате Chrono-log (модель 590) с индуктором аденозин-дифосфатом (АДФ – 10 ммоль/л) в первые сутки (16,9±7,0 часов) госпитализации. Для определения референсного значения АДФ-агрегации тромбоцитов на данном аппарате обследовано 20 добровольцев без клинических проявлений атеросклероза, гиперлипидемии, аутоиммунных и острых воспалительных заболеваний, не принимавших антитромбоцитарные препараты в возрасте от 25 до 45 лет (33,2±5,3 лет). Показатели агрегатометрии варьировали от 4 до 12 Ом, медиана составила 6,3 Ом – она была условно принята за норму. Больные с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов ниже медианы контрольной группы (от 0 до 5 Ом) были

отнесены к группе НОРТ, больные с АДФ-агрегацией тромбоцитов ≥ 6 Ом – к группе ВОРТ. Изучены различия между группами по клинико-лабораторным и инструментальным показателям. Для оценки индивидуальной реакции на проводимую ДАТТ в разных комбинациях (аспирин совместно с клопидогрелом либо тикагрелором) пациентам выполнялось повторное исследование функции тромбоцитов спустя 3 месяца после выписки. Приверженность к ДАТТ в течение года (составила 96%) определялась путем опроса пациентов о приеме лекарственных препаратов и оценивалась по качественному показателю (привержен/не привержен).

Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 16 ± 6 месяцев. Судьба больных выяснялась при повторных визитах (через 3-6-9-12 месяцев после выписки), а также при анализе основной медицинской документации (истории болезни, свидетельства о смерти). В качестве конечной точки учитывалась суммарная частота следующих событий: сердечно-сосудистая смерть, госпитализации в связи с ОКС (ИМ и нестабильная стенокардия), ишемический инсульт. Отдельно регистрировались геморрагические события – большие и малые кровотечения по критериям TIMI [10].

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов SPSS (версия 19) и STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде абсолютного числа и доли (n, %). Тестирование параметров распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При правильном распределении с помощью методов описательной статистики вычисляли среднее значение и стандартное отклонение от средней величины ($M \pm SD$). При сравнении количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При сравнении дискретных переменных использовали двусторонний точный критерий Фишера. Исследование связей определяли путем однофакторного корреляционного анализа, в зависимости от вида распределения применялся коэффициент корреляции Пирсона либо Спирмена. Динамику изучаемого показателя оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Вероятность наступления изучаемого исхода в определенный период времени анализировалось методом Каплана-Мейера. Относительный риск развития изучаемых событий рассчитывали при помощи таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ОР (95% ДИ)). Различия между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Среди больных с ОКСбпСТ были широко распространены ФР ИБС: курение (40,0%), избыточная масса тела и ожирение (91%), АГ (87,0%), гиперлипидемия (80%), СД 2 типа (22,5%). По результатам диагностической КАГ стенозы в КА $\geq 50\%$ зарегистрированы у 120 (100%) больных, у 106 (88%) пациентов были выявлены стенозы КА более 75%. Преобладали многососудистое поражение КА (76%), а так-

же локализация стенозов в сегментах передней нисходящей артерии и огибающей артерии. Всем больным были имплантированы стенты (в 45% с лекарственным покрытием) в «симптом-связанную» КА.

Исходный уровень АДФ – агрегации тромбоцитов (функциональной активности тромбоцитов) у обследованных варьировал от 0 до 20 Ом, медиана и 95% ДИ составили 3,2 (2,3–4,0) Ом. Установлена положительная связь данного показателя с фибрилляцией предсердий ($r=0,4$, $p=0,007$), уровнем ТнТ в крови ($r=0,2$, $p=0,03$), а также с риском по шкале GRACE ($r=0,4$, $p=0,002$). Несмотря на то, что сравниваемые группы ВОРТ и НОРТ были сопоставимы по основным факторам сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, статус курения, АГ, стенокардии напряжения I и II ФК, ХСН, СД 2 типа, дислипидемия), больные с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов ≥ 6 Ом были исходно тяжелее и имели менее благоприятный прогноз. Как видно из таблицы 1, в данной группе чаще регистрировались стенокардия напряжения III ФК, фибрилляция предсердий, дилатация ЛЖ, ожирение 3-й степени, чаще отмечалось повышение уровня маркеров некроза миокарда, острая окклюзия КА, был выше риск по шкале GRACE.

В госпитальном периоде зарегистрировано 14 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, из них в 9 случаях осложнения носили кардиальный характер (рецидивирующая ишемия – чаще у больных с ВОРТ, чем с НОРТ: 17 и 4%, $p=0,028$); в 5 случаях отмечались послеоперационные пульсирующие гематомы, достоверно не зависящие от уровня ФАТ (чаще при трансфеморальном доступе, чем при трансрадиальном – 16,6 и 3,5%, $p=0,006$).

В динамике на фоне лечения ДАТТ уровень АДФ-агрегации тромбоцитов достоверно снизился (3,2 (2,3–4,0) и 2,0 (1,4–2,6), $p=0,024$). Снижение функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) произошло у 50 (42,7%) больных, зависело от исходного значения агрегации тромбоцитов (наибольшее – у лиц с более высоким исходным уровнем, $r=0,3$, $p=0,001$) и от принимаемого блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор и клопидогрел – 60,6 и 35,7%, $p=0,01$). Данные воспроизводят результаты ранее проведенных исследований, установивших, что тикагрелор, являясь активным веществом, эффективнее подавляет ФАТ у больных с ОКС и ВОРТ в сравнении с клопидогрелом, который, являясь пролекарством, проходит метаболическую трансформацию в печени до активного состояния [11, 12]. У 60 (51,3%) больных ФАТ была на прежнем уровне, преимущественно 0 Ом (65%). У 7 (5,9%) больных отмечалось повышение данного показателя, незначительно коррелировавшее с индексом курильщика ($r=0,4$, $p=0,001$), частотой обострения ИБС ($r=0,3$, $p=0,002$) и нарушением режима приема ДАТТ ($r=0,3$, $p=0,01$).

Исследование завершили 117 пациентов. В таблице 2 приведен сравнительный анализ сердечно-сосудистых исходов у больных с ВОРТ и НОРТ в период длительного наблю-



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющиеся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁶, диарея, рвота⁶, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁶, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁶), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины⁶), лихорадка⁶, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁶ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁷ наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с НОРТ и ВОРТ

Показатель	НОРТ, n=90	ВОРТ, n=30	p
Стенокардия напряжения ФК III, n (%)	3 (3,3)	5 (16,6)	0,01
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (3,3)	6 (20)	0,01
Давность ИМ <1 года, n (%)	4 (4,4)	5 (16,6)	0,02
Ожирение 3-й степени, n (%)	3 (3,3)	4 (13,3)	0,04
Сопутствующая патология ¹ , n (%)	54 (60)	28 (93,3)	0,0007
Средняя ЧСС, уд/мин, (M±SD)	73,3±0,9	80,6±5,0	0,03
Нарушение гликемии натощак, n (%)	9 (10)	8 (26,7)	0,02
Тропонин T ≥0,05 нг/мл, n (%)	41 (45,5)	21 (70)	0,02
МВ КФК >9,5 ЕД/л, n (%)	47 (52,2)	23 (76,6)	0,01
GRACE, баллы, (M±SD)	148,6±7,0	202,6±11	0,03
КДР ЛЖ >5,7 см, n (%)	16 (17,7)	14 (46,6)	0,002
Острая окклюзия КА, n (%)	38 (42,4)	20 (66,6)	0,02

¹ – заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания легких, заболевания щитовидной железы, СД 2-го типа, заболевания почек, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. НОРТ – низкая остаточная реактивность тромбоцитов, ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов, МВ КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ, КА – коронарная артерия.

деня. Между группами установлены достоверные различия в доле пациентов, достигших комбинированной конечной точки, умерших пациентов, и тех, кому потребовалась госпитализация. Следует отметить, что в каждой группе преобладали госпитализации экстренного характера в связи с обострением ИБС.

Зарегистрировано 36 (30,8%) случаев обострения ИБС. При этом частота данных событий у пациентов с ВОРТ в сравнении с пациентами с НОРТ была выше в первые 3 месяца наблюдения (23,3 и 5,7%, p=0,007) и до 6 месяцев (33,3 и 14,9%, p=0,02). После 6 месяцев наблюдения частота обострений ИБС значительно уменьшалась и различия между группами не регистрировались (10 и 10,3%, p=0,9). Среди причин обострения ИБС в 11 (30,5%) случаях был тромбоз либо рестеноз в стенте. К рестенозам (n=9) предрасполагали такие факторы, как ИМ в анамнезе (r=0,5, p=0,0007),

КАГ в анамнезе (r=0,4, p=0,0007), прием аспирина в предшествующие госпитализации 7 дней (r=0,5, p=0,002), высокий риск по шкале GRACE (r=0,5, p=0,02). Не установлено достоверной связи типа стента (голометаллический либо с лекарственным покрытием), а также ВОРТ с развитием рестеноза. Не установлено достоверной связи принимаемого P2Y₁₂-блокатора рецепторов тромбоцитов с развитием комбинированной конечной точки (клопидогрел и тикагрелор – 27,4 и 21,2%, p=0,5). Тем не менее у пациентов, принимавших клопидогрел, в сравнении с пациентами, принимавшими тикагрелор, преобладало количество экстренных госпитализаций (40,1 и 21,2%, p=0,055). Частота обострения ИБС в виде нестабильной стенокардии была больше среди больных, принимавших клопидогрел (27,4 и 9,1%, p=0,02). Вероятно, среди исследуемых были пациенты с генетической резистентностью к данному P2Y₁₂-блокатору (носительство

Таблица 2. Сравнительная характеристика исходов в исследованных группах больных в период длительного наблюдения

Исходы, n (%)	Исходно, НОРТ, n=87	Исходно, ВОРТ, n=30	p (F)
Комбинированная конечная точка, n (%)	18 (20,7)	12 (40)	0,04
Умерли, n (%)			
– вследствие ИМ	0	2 (6,6)	0,01
– от других причин	0	0	–
Кровотечения по ТИМ1, n (%)	12 (13,8)	1 (3,3)	0,1
Общее количество госпитализаций, n (%)	42 (48,3)	24 (80)	0,003
– плановые госпитализации	16 (18,3)	9 (30)	0,1
– экстренные госпитализации:	26 (30)	15 (50)	0,05
1) ИМ, НС	23 (26,4)	13 (43,3)	0,08
– в том числе в связи с нефатальным ИМ	5 (5,7)	3 (10)	0,4
– в том числе в связи с НС	18 (20,7)	8 (26,6)	0,5
2) в связи с нарушением ритма	1 (1,1)	1 (3,3)	0,4
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом	0	1 (3,3)	0,01
Повторные реваскуляризации, n (%)	25 (28,7)	15 (50)	0,03

НОРТ – низкая остаточная реактивность тромбоцитов, ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов, НС – нестабильная стенокардия.

аллельного варианта CYP2C19*2 связано с уменьшением антиагрегантной активности клопидогрела и встречается в среднем у 21% больных) [13, 14].

Кровотечения зарегистрированы у 13 (11,1%) обследованных, из них 2 (1,7%) больших – желудочно-кишечное и носовое, потребовавшие госпитализации. Уровень исходной ФАТ у больных, перенесших кровотечения, был ниже, чем у больных без кровотечения ($1,0 \pm 0,7$ и $3,5 \pm 0,4$ Ом, $p=0,02$). Также у данных больных был ниже уровень ФАТ, определяемый через 3 месяца ($0,2 \pm 0,1$ и $2,4 \pm 0,3$ Ом, $p=0,004$). Установлено, что среди больных, перенесших кровотечения, преобладали лица с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов от 0 до 1 Ом ($n=70$). Дальнейший анализ показал, что при АДФ-агрегации тромбоцитов в данном диапазоне восьмикратно увеличивался риск развития кровотечений в период ближайшего года наблюдения ($17,1$ и $2,1\%$, ОР 8,05; 95% ДИ: 1,1–59,9, $p=0,01$). Следует отметить, что кровотечения недостоверно, но чаще развивались среди пациентов, принимавших тикагрелор (18,2% и 8,3%, $p=0,1$), что может быть связано с более мощным действием данного препарата на тромбоциты [11, 12].

Обсуждение

Применение ДАТТ в течение последующих 12 месяцев у больных с ОКС доказало свою эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с монотерапией аспирином [15, 16], однако развитие повторных сердечно-сосудистых событий остается актуальной проблемой. Так, по результатам анализа Национального регистра по ИМ Швеции ($n=97\,254$), установлено, что у 18,3% выписанных больных регистрировались повторные ишемические события в течение года [17]. Частота развития обострений ИБС в настоящем исследовании за период 16 ± 6 месяцев составила 30,8% и была наиболее высокой в первые 3 месяца наблюдения. Наблюдаемая частота событий выше данных, полученных в исследовании PROSPECT, включавшем 697 пациентов с ОКС после успешного коронарного стентирования (2011 г.), в котором сумма атеротромботических событий за 3 года составила 20,4% и была наиболее высокой в первый год после выписки [18].

Безусловно, рецидиву ишемических событий способствует не только тяжесть атеросклеротического процесса, но и факторы, усугубляющие прогноз: пожилой возраст, курение, СД, АГ, ИМ в анамнезе, многососудистое поражение КА, низкая ФВ ЛЖ, низкая приверженность к терапии и т.д. Накоплены данные о связи недостаточного подавления активности тромбоцитов с риском сердечно-сосудистых осложнений [7, 19, 20]. Новизна проведенного нами исследования заключается в попытке получения ответа на вопрос – возможно ли у больных ОКСбпСТ, на основании исходного (на старте лечения) «ответа» тромбоцитов на нагрузочные дозы аспирина и P2Y₁₂-блокатора (клопидогрел либо тика-

грелор), получить дополнительную информацию о риске дальнейших сердечно-сосудистых событий, с одной стороны, и о вероятности развития геморрагических осложнений – с другой.

Установлено, что после ДАТТ в нагрузочных дозах около 25% больных с ОКСбпСТ в течение первых суток сохраняют ВОРТ. Эта группа больных имела высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в госпитальном периоде, так и в период длительного наблюдения. Сохранение ВОРТ после нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокаторов позволяет выделить среди больных с ОКСбпСТ лиц с высоким риском ишемических событий на протяжении последующих 10–22 (в среднем 16) месяцев. При этом кумулятивная частота случаев сердечно-сосудистой смерти либо повторных госпитализаций в связи с ОКС, либо ишемического инсульта в группе больных с ВОРТ существенно выше по отношению к лицам с НОРТ. Полученные данные воспроизводят результаты исследований различных авторов, подтвердивших ассоциацию ВОРТ с развитием неблагоприятных кардиальных осложнений [3–6]. При этом взаимосвязь уровня ФАТ с рестенозом/тромбозом в стенке не была установлена. Вероятно, для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение более масштабного исследования, так как по данным регистра ADAPT-DES ($n=8\,583$ пациента с ИБС, из них 50% с ОКС, перенесших стентирование КА, 2013 г., оценка ФАТ методом VerifyNow) доказано, что PRU (единица реактивности тромбоцитов) более 208 независимо ассоциируется с трехкратным повышением риска тромбоза стента как в первые 30 дней (отношение шансов (ОШ) 3,00; 95% ДИ: 1,39–6,49; $p=0,005$), так и через год после вмешательства (ОШ 2,49; 95% ДИ: 1,43–4,31; $p=0,001$) [7]. Между группами НОРТ и ВОРТ не установлено различий по частоте развития кровотечений, тем не менее у пациентов из группы НОРТ, имеющих АДФ-агрегацию тромбоцитов 0–1 Ом, риск развития кровотечений в период наблюдения увеличивался восьмикратно. Полученные данные воспроизводят результаты регистра ADAPT-DES, установившего повышение риска развития кровотечения при значении PRU менее 208 (ОШ 0,73; ДИ: 0,61–0,89; $p=0,002$) [7].

Проведено сравнение действия на остаточную реактивность тромбоцитов двух режимов ДАТТ аспирина+клопидогрел и аспирина+тикагрелора через 3 месяца. Установлено, что клопидогрел в отличие от тикагрелора обладает менее выраженным действием на снижение агрегации тромбоцитов от исходного уровня (35,7 и 60,6%, $p=0,01$), что представляется важным для понимания причин пониженного ответа на проводимое лечение и поиска новых путей воздействия на остаточную реактивность тромбоцитов.

Настоящее исследование носило характер открытого одноцентрового проспективного наблюдения больных

с ОКСбпСТ и имело ряд ограничений, к числу которых следует отнести его выборочный характер (включены пациенты с проведенным ЧКВ в период индексной госпитализации), отсутствие рандомизации в зависимости от характера назначавшегося P2Y₁₂-блокатора тромбоцитов; в процессе наблюдения трое из числа наблюдавшихся больных выбыли из исследования по неизвестным нам причинам.

Заключение

В настоящей работе проанализирована клиничко-прогностическая значимость остаточной реактивности тромбоци-

тов на фоне современной антиагрегантной терапии больных с ОКСбпСТ. Показано, что высокий резидуальный уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после нагрузочных доз антиагрегантными препаратами ассоциируется с более тяжелым течением ОКС в госпитальном периоде и более ранним развитием повторных кардиоваскулярных событий после выписки из стационара. Низкий уровень резидуальной активности тромбоцитов сопряжен с риском развития кровотечений в период длительного наблюдения.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
- Gratsiansky N.A. Antiplatelet therapy for coronary heart disease. Some challenges and achievements. *Atherothrombosis*. 2010;1:2–86. [Russian: Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. *Атеротромбоз*. 2010;1:2–86]
- Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome – Fact and fiction. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106(08):191–202. DOI: 10.1160/TH11-01-0040
- Breet NJ. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754–62. DOI: 10.1001/jama.2010.181
- Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated with Ischemia and Bleeding. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(24):2261–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.101
- Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2014;35(4):209–15. DOI: 10.1093/eurheartj/eh375
- Stone GW, Witzensichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *The Lancet*. 2013;382(9892):614–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8
- Alekyan B.G., Abugov S.A., Andreev D.A., Buryachkovskaya L.I., Vavilova T.V., Vershinina M.G. et al. The role of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):679–87. [Russian: Алекян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Бурячковская Л.И., Вавилова Т.В., Вершинина М.Г. и др. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):679–87]
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
- Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *The Lancet*. 2010;375(9711):283–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R et al. Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies: The RESPOND Study. *Circulation*. 2010;121(10):1188–99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456
- Mega JL, Simon T, Collet J-P, Anderson JL, Antman EM, Bliden K et al. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated with Clopidogrel Predominantly for PCI: A Meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821–30. DOI: 10.1001/jama.2010.1543
- Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S et al. Clopidogrel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Vary Widely Despite Exclusion or Control of Polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), Noncompliance, Diet, Smoking, Co-Medications (Including Proton Pump Inhibitors), and Pre-Existent Variability in Platelet Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(8):872–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.040
- Yusuf S, Fox KA, Tognoni G, Mehta SR. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746
- Udell JA, Bonaca MP, Collet J-P, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2015;37(4):390–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv443
- Yusuf S, Attaran A, Bosch J, Joseph P, Lonn E, McCready T et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *European Heart Journal*. 2014;35(6):353–64. DOI: 10.1093/eurheartj/eh407
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358
- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I et al. Clopidogrel Resistance Is Associated with Increased Risk of Recurrent Atherothrombotic Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130846.46168.03
- Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom J, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*. 2007;154(2):221–31. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.04.014

Статья поступила 01.08.18 (Received 01.08.18)