Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства

Елена Зеликовна Голухова, Марина Вруйровна Григорян*, Мария Николаевна Рябинина, Наида Ибадулаевна Булаева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева
Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135

Предпосылки. Несмотря на значительные достижения в области разработки стентов и совершенствующиеся подходы к медикаментозному сопровождению, осложнения после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по-прежнему остаются основными факторами, определяющими развитие «больших кардиальных событий» (КС) после интервенционных вмешательств. Поэтому прогнозирование процессов рестенозирования, развития нефатального инфаркта миокарда и тромбоза стента имеет важнейшее значение.
Цель. Выявить клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных КС после стентирования коронарных артерий.
Материал и методы. В одноцентровое проспективное исследование «случай-контроль» были включены 94 пациента с документированным поражениями коронарного русла, требующими проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Все пациенты находились на двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. Оценивались различные клинические характеристики и лабораторные биомаркеры до проведения ЧКВ. После выписки из стационара всем 94 пациентам было проведено генотипирование CYP2C19 по аллелю *2. Комбинированная конечная точка включала в себя «большие кардиальные события» (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация целевого сосуда, инсульт, тромбоз стента), а также возврат стенокардии и in-stent рестеноз. Средний период наблюдения составил 28,2 мес (±15,5 мес).
Результаты. Неблагоприятные КС были зарегистрированы у 23 пациентов. По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что сахарный диабет (p=0,049), уровень единиц реакции P2Y12-рецепторов (P2Y12 Reaction Units, PRU) по данным VerifyNow® (p=0,01), число стентированных артерий более 2-х (p=0,01), число имплантированных стентов более 2-х (p=0,01), исходный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) (p=0,03) и активность фактора фон Виллебранда (ФВ) (p=0,01) являются предикторами развития неблагоприятных КС после планового ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. По данным многофакторного анализа независимыми предикторами КС после ЧКВ явились сопутствующий сахарный диабет, уровень PRU (по данным VerifyNow®) ⩾202, исходный уровень PAI-1 ⩾75.95 нг/мл и активности ФВ в плазме ⩾155,15%. Другие включенные в анализ факторы не показали достоверного независимого влияния на исходы после ЧКВ, включая носительство аллеля CYP2C19*2.
Заключение. Сопутствующий сахарный диабет, высокая реактивность тромбоцитов (по данным VerifyNow®), а также значения исходного уровня PAI-1 и активности фактора фон Виллебранда являются независимыми предикторами неблагоприятных кардиальных событий после проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия, агрегация тромбоцитов, стентирование коронарных артерий, тромбоз стента, рестеноз стента, провоспалительные маркеры, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор фон Виллебранда.

Для цитирования: Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):528-535. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-528-535

Clinical and Laboratory Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Patients with Ischemic Heart Disease Following Elective Percutaneous Coronary Intervention

Elena Z. Golukhova, Marina V. Grigoryan*, Mariya N. Ryabinina, Naida I. Bulaeva
Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery. Roublyevskoe Shosse 135, Moscow, 121552 Russia

Background. Despite recent advances in stent design and constantly improving protective pharmacological strategies, complications and adverse events following percutaneous coronary interventions (PCI) are still major factors influencing morbidity and mortality. Therefore, predicting secondary vascular occlusions represents an unmet medical need.
Aim. To triage clinical and laboratory predictors of major adverse clinical events (MACE) following coronary stenting.
Material and methods. This was a prospective, case-controlled, single-center study, which included 94 consecutive patients with documented ischemic heart disease (IHD) who underwent PCI with drug-eluting stent implantation. All patients received dual antiplatelet therapy with acetyl salicylic acid and clopidogrel. Numerous clinical characteristics and laboratory biomarkers were assessed before stenting, as well as CYP2C19 genotyping after patient's discharge and were correlated with poststenting MACE over the mean follow-up of 28 months. MACE included death, nonfatal myocardial infarction, target vessel revascularisation, stroke, stent thrombosis, angina recurrence and in-stent restenosis.
Results. Twenty-three patients experienced MACE. According to univariate regression analysis we found following MACE predictors after PCI: diabetes mellitus (p=0.049), P2Y12 Reaction Units (PRU) according to VerifyNow® (p=0.01), number of stented arteries more than 2 (p=0.01), number of implanted stents more than 2 (p=0.01), baseline levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (p=0.03) and von Willebrand activity (vWF) (p=0.01). Using multivariate analysis we demonstrated that concomitant diabetes mellitus, PRU ⩾202, PAI-1 level ⩾75.95 ng/ml, von Willebrand factor activity ⩾155.15% are independent predictors of adverse cardiac events after PCI in stable IHD patients. Other clinical characteristics and laboratory indices,

including CYP2C19*2 carriage, showed no significant impact on outcomes after elective PCI.
Conclusions. Background diabetes mellitus, high on-treatment platelet reactivity (according to VerifyNow®), PAI-1 and vWF presenting activity may be useful for MACE prediction over 28 months of follow-up after PCI with drug-eluting stent implantation.

Keywords: dual antiplatelet therapy, platelet aggregation, coronary artery stenting, stent thrombosis, stent restenosis, plasminogen activator inhibitor -1, von Willebrand factor.

For citation: Golukhova E.Z., Grigoryan M.V., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I. Clinical and Laboratory Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Patients with Ischemic Heart Disease Following Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):528-535. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-528-535

*Corresponding author (Автор; ответственный за переписку): m_grigoryan@mail.ru

Received / Поступила: 17.08.2016
Accepted / Принята в печать: 29.09.2016

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) остается предпочтительным методом лечения, что в свою очередь требует сложного фармакологического сопровождения. Несмотря на технический прорыв в области разработки стентов и доставляющих устройств нового поколения, в международных исследованиях [1,2] приводятся данные о высокой частоте осложнений и/или неблагоприятных событий после стентирования коронарных артерий. Прогнозирование выживаемости и выявление пациентов с высоким риском тромбоза и/или кровотечения в настоящее время является одним из приоритетных направлений в кардиологии. Таким образом, эти усилия направлены на поиск и выявление клинических признаков и биомаркеров, которые могут указать на развитие «больших кардиальных событий» (КС) в будущем. К сожалению, в реальной клинической практике используется небольшое количество прогностических шкал, отметим также некоторое расхождение между оценкой результатов процедур интервенционными кардиологами и теоретическими расчетами в прогностических моделях/шкалах и лабораторных маркерах [3-5]. Кроме того, до сих пор не получено однозначного ответа на вопрос: имеет ли преимущество персонифицированный подход к назначению двойной антиагрегантной терапии в снижении частоты «больших КС» после ЧКВ. Оптимальное ингибирование тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) – это одна из основных проблем, с которой сталкивается кардиолог при ведении пациентов, перенесших ЧКВ, а высокая реактивность тромбоцитов (ВРТ) на фоне ДААТ может иметь неблагоприятное влияние на исходы после вмешательства [6,7]. Согласно последним рекомендациям по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (2014), ДААТ следует назначать минимум в течение 6 мес после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием второго поколения у пациентов ИБС после планового ЧКВ с низким риском развития ишемических событий [8]. Как известно, клопидогрел, являясь пролекарством, обладает широкой вариабельностью ответа, что может быть опосредовано различными клиническими, генетическими и клеточными факторами. Клиническими факторами могут стать ОКС, сахарный диабет, возраст, ожирение, воспаление, почечная и сердечная недостаточность [7]. Роль ВРТ как независимого предиктора развития ишемических событий после ЧКВ была продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях [9,10]. ВРТ была также связана с повышенной частотой нефатального инфаркта миокарда, тромбоза стента или смерти от сердечно-сосудистых причин по данным нескольких метаанализов [11]. Поэтому достижение оптимального баланса между риском тромботических осложнений и кровотечений после ЧКВ – это непростая и важная задача, для решения которой требуется проведение дальнейших исследований, направленных на поиск факторов, определяющих исходы после проведения чрескожных вмешательствах на коронарных артериях.

С учетом вышеизложенного нами было проведено долгосрочное проспективное одноцентровое исследование с целью выявления различных клинических и лабораторных предикторов неблагоприятных КС после планового ЧКВ.

Материал и методы

Дизайн исследования

В настоящее проспективное одноцентровое исследование были включены 94 пациента со стабильным течением ИБС, которые поступили в НЦССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия) в отделение неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии в период с 2009 по 2012 гг. В исследование включались пациенты с инструментально подтвержденной ишемией миокарда и поражением коронарных артерий, требующих проведения ЧКВ с имплантацией «покрытых» стентов. Всем паци-

енты, которым планировалось выполнить ЧКВ, назначалась ДААТ [нагрузочная доза ацетилсалициловой кмслоты (АСК) 300 мг/сут, далее – поддерживающая доза 100 мг/сут и нагрузочная доза клопидогрела – 600 мг/сут, далее поддерживающая – 75 мг/сут] не менее 12 мес после стентирования. Забор венозной крови и ЧКВ выполнялись не ранее, чем через 24 часа после приема нагрузочных доз антиагрегантов. Были определены следующие критерии исключения: ОКС, число тромбоцитов <100 или >450 × 10^9/л, гематокрит <30%, гемоглобин менее 100 г/л, почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки ⩾2,0 мг/дл или необходимость проведения гемодиализа), непереносимость клопидогрела и/или АСК, обширные хирургические вмешательства или травмы в течение 1 мес до включения в исследование, сопутствующие онкологические и/или воспалительные заболевания, отказ от участия в исследовании. В ходе исследования регистрировалась комбинированная конечная точка – «неблагоприятное КС», которое включало в себя «большие КС» [смерть от кардиальных причин, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация целевого сосуда, инсульт, тромбоз стента (ТС)], а также возврат стенокардии с ангиографически подтвержденным рестенозом стента. Кардиальными расценивались все случаи смерти, если не было установлено другой причины. При установлении диагноза «тромбоз стента» использовалась классификация Академического исследовательского консорциума (Academic Research Consortium). Средний срок наблюдения за пациентами составил 28,2 мес (±15,5 мес). 78 пациентов находились под наблюдением более 2-х лет и проходили динамическое обследование через 1, 3, 6 и 12 мес, далее связь поддерживалась по телефону или при непосредственном визите. Контрольное ангиографическое обследование проводилось через 12 мес или при появлении ангинозных болей и/или ишемии по данным инструментальных методов исследования. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все включенные пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Методы оценки реактивности тромбоцитов на фоне ДААТ

Световая оптическая агрегатометрия

Световая агрегатометрия выполнялась на двухканальном лазерном анализаторе «230LA» НПФ «БИОЛА» (Москва, Россия). Агрегация регистрировалась турбодиметрическим методом и на основании среднего размера агрегатов в реальном времени, которые регистрировались в виде осцилляций. При значениях агрегации с 5 ммоль/л АДФ ⩾50% реактивность тромбоцитов расценивалась как высокая.

Метод VerifyNow®

Метод VerifyNow® («Accumetrics», Сан Диего, США) с наборами «P2Y12» и «Aspirin». Оценка светопропускания проводится в двух одинаковых камерах в каждом картридже и измеряется степень агрегации, вызванная воздействием агонистов. Для оценки аспирина в качестве агониста используется арахидоновая кислота, далее интенсивность проходящего света преобразуется в единицы реакции Aspirin Reaction Units (ARU). Для оценки рецепторов P2Y12 (клопидогрела) используется комбинация АДФ и простагландина E1 и выражается в единицах реакции P2Y12-рецепторов (P2Y12 Reaction Units, PRU). Референсные значения на фоне ДААТ, рекомендованные фирмой-производителем, составляют: ARU<550; PRU < 208; процент ингибирования P2Y12 рецепторов >23.

Методы определения уровня провоспалительных и эндотелиальных биомаркеров

Для определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке использовался метод кинетической турбидиметрии в ближнем инфракрасном диапазоне (NIPIA) с иммунохимической системой IMMAGE® (Beckman Coulter, Ирландия).

Уровень растворимого Р-селектина, растворимого CD40 лиганда и высокочувствительного интерлейкина-6 (вч-ИЛ-6) в плазме определялись с использованием соответствующих иммуноферментных наборов (eBioscience, Австрия).

Уровень антигена PAI-1 в плазме определялся с использованием иммуноферментного набора TECHNOZYM® «PAI-1-antigen-ELISA» (Technoclone GmbH, Австрия).

Активность фактора фон Виллебранда (ФВ) в плазме оценивалась методом иммунотурбидиметрии с помощью иммуноферментного набора «HemosIL von Willebrand Factor Antigen» с усиленными латексными частицами (IL Coagulation Systems, Италия).

Определение полиморфизма CYP2C19*2 проводилось с помощью наборов «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех», Москва, Россия) на приборе iCycler IQ5 (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка данных

Для определения нормальности распределения всех выборок с количественными переменными использовался тест Колмогорова-Смирнова. В описательной статистике количественные переменные были представлены в виде медиан, минимальных и максимальных значений, а номинальные переменные – в виде долей. Тест Манна-Уитни использовался для сравнения количественных признаков, и тест Фишера – для сравнения номинальных переменных в группах. Факторы риска развития неблагоприятных ишемических событий после ЧКВ устанавливались с помощью одно-

Table 1. Baseline clinical characteristics of the patients
Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты (n=94; 100%)	Группа без КС (n=71; 75,5%)	Группа КС (n=23; 24,5%)	p
Возраст, лет	59 (35-76)	57 (35-76)	63 (43-75)	0,18
Мужчины, n (%)	81 (86,2)	60 (84,5)	20 (87,0)	0,77
ИМТ, кг/м^2	28,7 (20,0-41,1)	28,1 (20,0-41,0)	29,0 (23,0-41,1)	0,22
Статус курения, n (%)	56 (59,6)	46 (64,8)	10 (43,5)	0,07
Сахарный диабет, n (%)	19 (20,2)	11 (15,5)	8 (34,8)†	0,045
Артериальная гипертензия, n (%)	86 (91,5)	63 (88,7)	23 (100)	0,09
Гиперлипидемия, n (%)	59 (62,8)	46 (64,8)	13 (56,5)	0,48
ИМ в анамнезе, n (%)	51 (54,3)	38 (53,5)	13 (56,5)	0,80
Тромболизис в анамнезе, n (%)	26 (27,7)	3 (4,2)	4 (17,4)†	0,039
ЧКВ в анамнезе, n (%)	30 (31,9)	19 (26,8)	11 (47,8)	0,08
ХСН, n (%)	9 (9,6)	6 (8,5)	3 (13,0)	0,68
Медикаментозная терапия до госпитализации				
Аспирин, n (%)	93 (98,9)	70 (98,6)	23 (100)	0,58
Клопидогрел, n (%)	62 (66,0)	44 (62,0)	18 (78,3)	0,15
Статины, n (%)	42 (44,7)	33 (46,5)	9 (39,1)	0,54
ИПП, n (%)	16 (17,0)	14 (19,7)	2 (8,7)	0,22
БКК, n (%)	18 (19,1)	57 (80,3)	19 (82,6)	0,80
Данные ЭхоКГ				
ФВЛЖ, %	62 (32-76)	62 (32-76)	63 (50-69)	0,25
Гипокинез ЛЖ, n (%)	26 (27,7)	23 (32,4)	4 (17,4)	0,17
Лабораторные параметры				
Гемоглобин, г/л	142 (116-176)	142 (116-172)	145 (116-176)	0,72
Тромбоциты, 10^9/л	235 (126-400)	231 (134-390)	263 (126-400)	0,45
Гематокрит, %	43 (30-51,7)	42,9 (35,1-50,0)	44,0 (30,51,7)	0,46
Креатинин, мкмоль/л	90 (59-141)	90,0 (59,0-141,0)	90,0 (59,0-127,0)	0,64
Холестерин, ммоль/л	4,89 (2,06-9,56)	4,88 (2,06-9,56)	5,0 (2,19-8,3)	0,87
ЛПНП, ммоль/л	2,87 (0,94-7,31)	2,87 (0,94-7,31)	2,81 (1,14-4,99)	0,71
Триглицериды, ммоль/л	0,87 (0,51-1,66)	1,24 (0,37-3,02)	1,41 (0,44-15,0)	0,42
Глюкоза, ммоль/л	5,80 (3,8-14,5)	5,32 (3,8-11,8)	5,64 (3,9-14,5)	0,40
Реактивность тромбоцитов на фоне ДААТ до ЧКВ				
АГР 5АДФ, %	38,4 (7,0-65,0)	41,0 (7,0-63,0)	42,0 (13,0-65,0)	0,31
ARU	390 (250-591)	390 (250-391)	400 (290-585)	0,27
PRU	159 (25-336)	145 (25-336)	203 (59-321)†	0,015
BasePRU	259,5 (88-386)	259,5 (88-344)	259 (59-321)	0,53
% ингибирования P2Y12	41 (0-98)	43 (0-98)	35 (1-72)	0,14
Провоспалительные и эндотелиальные маркеры				
вч-СРБ, мг/л	1,53 (0,16-17,7)	1,04 (0,16-17,7)	2,59 (0,39-17,4)	0,21
sP-селектин, нг/мл	56,14 (20,54-120,41)	56,6 (20,5-120,4)	50,9 (35,4-97,5)	0,39
sCD40 лиганд, нг/мл	0,67 (0,06-10,73)	0,6 (0,06-10,7)	0,69 (0,06-5,39)	0,41
вч-ИЛ-6, пг/мл	1,28 (0,16-9,76)	1,13 (0,16-9,76)	1,71 (0,37-8,22)	0,10
PAI-1, ng/ml	51,18 (3,93-124,00)	40,6 (3,9-113,9)	79,1 (8,8-124,0)††	0,008
активность ФВ, %	88,7 (46,7-189,1)	79,5 (46,7-180,0)	161,8 (54,189,1)††	0,007
Генотип CYP2C19				
Носительство CYP2C19*2	27 (28,7%)	20 (28,2%)	7 (30,4%)	0,83

Количественные параметры представлены в виде медиан (минимальное и максимальное значение), номинальные переменные – в виде долей
† p<0,05, †† p<0,01 по сравнению с группой без КС

КС – кардиальные события; ИМТ – индекс массы тела; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АГР 5 АДФ – агрегация тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ; АДФ – аденозиндифосфат, ARU (Aspirin reaction units) – единицы реакции на аспирин; PRU (P2Y12 reaction units) – единицы реакции P2Y12-рецепторов; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; вч-ИЛ-6 – высокочувствительный интерлейкин-6; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; ФВ – фактор фон Виллебранда; CYP2C19 – фермент из семейства цитохрома P450; *2 – аллель гена CYP2C19

факторного и многофакторного регрессионного анализа. На основании ROC-кривых проводилась дополнительная оценка прогностического влияния количественных признаков, а также устанавливались критические значения. Значимыми считались различия при величине p<0,05. Расчеты проводились с помощью следующих программ: Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Тусла, США) и SPSS Statistics 17.0 (SPSS, Чикаго, США).

Результаты

Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

В настоящее исследование было включено 94 больных стабильной ИБС. В табл. 1 представлена исходная клинико-лабораторная и сравнительная характеристика больных в группах с наличием и отсутствием неблагоприятных КС после ЧКВ.

По данным коронароангиографии 39 пациентов (41,5%) имели трехсосудистое поражение, 26 пациентов (27,7%) – двухсосудистое, 16 пациентов (17,0%) – однососудистое и 13 (13,8%) – многососудистое поражение коронарного русла. Большинство прооперированных больных (n=72; 76,6%) исходно имели стенокардию 3 ФК. Всем пациентам было выполнено ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Необходимо отметить, что стенты первого поколения (покрытые сиролимусом и паклитакселом) имплантировали в начале исследования у 43 пациентов (46%). Начиная с 2011 г., пациентам имплантировали стенты второго поколения (покрытые эверолимусом и зотаролимусом) – 51 пациент (34%). Более 1 стента было имплантировано у 15 пациентов.

Средний срок наблюдения составил 28,2 мес (±15,5 мес). В ходе исследования не было зарегистрировано случаев больших или малых кровотечений. Частота комбинированной конечной точки в исследуемой популяции составила 24,5% (23 пациента). В 2 случаях (2,1%) была зарегистрирована кардиальная смерть от прогрессирования хронической сердечной недостаточности и в 1 случае (1,1%) зарегистрирована остановкой сердечной деятельности с успешными реанимационными мероприятиями. Случаи ТС имели следующее распределение: острый ТС (до 24 час после ЧКВ) – 4 пациента (4,3%), поздний ТС (от 30 дней до 1 года после ЧКВ) – 1 пациент (1%) и очень поздний ТС (более 1 года после ЧКВ) – 4 пациента (4,3%). Часть пациентов отмечала возврат стенокардии (n=14), однако ангиографически подтвержденный in-stent рестеноз был выявлен у 11 пациентов.

С помощью однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие факторы, определяющие развитие КС после ЧКВ: сопутствующий сахарный диабет 2 типа [отношение рисков (ОР) 0,344; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,118-1,004; p=0,049],

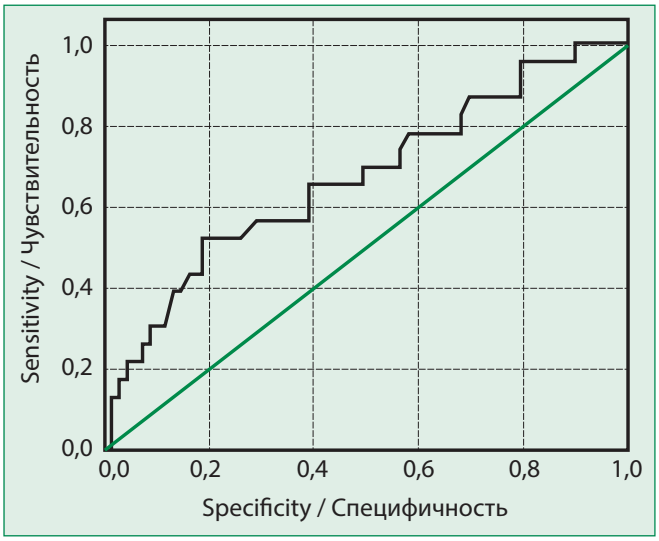

Figure 1. ROC-curve for PRU (according VerifyNow®)
Рисунок 1. ROC-кривая для PRU (по данным VerifyNow®)

значение PRU [ОР 1,009; 95%ДИ 1,002-1,017; p=0,01], стентирование 2-х и более коронарных артерий [ОР 4,00; 95%ДИ 1,475-10,848; p=0,01], имплантация 2-х стентов и более [ОР 3,672; 95%ДИ 1,366-9,872; p=0,01], а также уровень PAI-1 [ОР 1,000; 95%ДИ 0,999-1,000; p=0,03] и активность ФВ [ОР 1,000; 95%ДИ 1,000-2,003; p=0,01]. Далее при проведении многофакторного регрессионного анализа установлены независимые предикторы КС: сахарный диабет 2 типа [ОР 10,299; 95%ДИ 1,236-85,850; p=0,03], уровень PRU [ОР 1,016; 95%ДИ 1,002-1,030; p=0,03], уровень PAI-1 [ОР 0,999; 95%ДИ 0,999-1,000; p=0,01] и активность ФВ [ОР 1,000; 95%ДИ 1,000-1,000; p=0,045].

Следует отметить, что мы не получили значимой разницы в частоте выявления носительства аллеля CYP2C19*2 (со сниженной функцией) у пациентов, перенесших КС и без таковых после ЧКВ, которая составила 30,4% против 28,2%, соответственно (p=0,83). При проведении однофакторного регрессионного анализа

Table 2. Predictive model of risk of adverse cardiac events after PCI
Таблица 2. Прогностическая модель риска развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ

Фактор риска	Баллы
Сахарный диабет	
Есть	2
Нет	-1
Уровень PRU⩾202	1
Уровень PAI-1⩾75,95 нг/мл	1
Активность фактора фон Виллебранда ⩾155,15%	1

PRU (P2Y12 reaction units) – единицы реакции P2Y12-рецепторов;
PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1

также было установлено, что в исследуемой популяции носительство аллеля CYP2C19*2 у пациентов на фоне терапии аспирином и клопидогрелом не является фактором риска развития неблагоприятных исходов после ЧКВ (ОР 1,116; 95% ДИ 0,99-3,118; p=0,84).

С целью определения критических значений для количественных предикторов были построены ROC-кривые. В исследуемой выборке критическое значение для PRU составило 202 (AUC=0,664; 95%ДИ 0,531-0,796; p=0,02), для PAI-1 - 75,95 нг/мл (AUC=0,726; 95%ДИ 0,576-0,876; p=0,01) и для активности ФВ - 155,15% (AUC=0,724; 95%ДИ 0,561-0,887; p=0,01) (рис. 1).

Используя значения коэффициента регрессии (exp[B]) нами построена прогностическая модель для расчета риска развития кардиальных событий у больных стабильной ИБС после ЧКВ. Группа низкого риска включает больных с суммой баллов не более 0 (вероятность развития КС – 5%). Группа промежуточного риска включает больных с 1-м баллом (вероятность развития КС – 40%), высокого риска – с суммой баллов 2 и более (вероятность развития КС – 60%) (табл. 2).

Обсуждение

Основным результатом нашего проспективного одноцентрового исследования стало установление независимых клинических и лабораторных предикторов развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ у пациентов стабильной ИБС. Таковыми явились: сопутствующий сахарный диабет, остаточная реактивность тромбоцитов по данным метода VerifyNow® (значение PRU), исходный уровень PAI-1 и активность ФВ.

Что касается связи ВРТ с развитием «больших кардиальных событий» после ЧКВ, наши данные схожи с результатами нескольких крупных проспективных исследований. Так, Park и соавт. установили, что у пациентов с ВРТ, по данным VerifyNow®, частота ИМ и смертность после планового ЧКВ были значимо выше в сравнении с пациентами с нормальной реактивностью тромбоцитов на фоне ДААТ (2,5% против 0,5%; p=0,022) [12]. В недавних крупных проспективных исследованиях Price с соавт. [13], а также Breet с соавт. [14] продемонстрировали, что показатели VerifyNow® значимо ассоциировались с атеротромботическими событиями после ЧКВ. Напротив, в последних рандомизированных исследованиях, таких как GRAVITAS [15], TRIGGER-PCI [16], ADAPT-DES [17] и ARCTIC [18] не было показано преимущества персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии у пациентов после ЧКВ. Эти расхождения между небольшими проспективными и крупными многоцентровыми рандомизированными исследованиями, возможно, связаны с более однородными группами пациентов в небольших исследованиях [19]. И, конечно, нельзя обойти вниманием результаты последнего мета-анализа 17 исследований, проведенного Aradi с соавт. [20], которые в очередной раз продемонстрировали преимущества персонифицированного подхода в назначении ДААТ по результатам специфических лабораторных методов определения реактивности тромбоцитов. Авторы заключили, что пациенты с оптимальным ингибированием тромбоцитов имеют наименьшее количество осложнений.

В большом числе исследований была показана взаимосвязь между уровнями различных провоспалительных маркеров, таких как СРБ [21], ИЛ-6 [22,23], ФВ и различных адгезивных молекул [24] и развитием неблагоприятных кардиальных событий, включая ТС и рестенозы после ЧКВ. Тем не менее, нами не было получено данных относительно влияния СРБ на развитие неблагоприятных КС после стентирования. Одна из причин такого расхождения может быть связана с тем, что основная часть работ проводилась с включением пациентов с ОКС. Наиболее крупное исследование, включавшее пациентов со стабильной ИБС, было проведено Park и соавт. [25]. В него вошло 2849 пациентов, которым было выполнено плановое ЧКВ на фоне приема аспирина и клопидогрела. Авторы продемонстрировали, что повышенный уровень СРБ значимо ассоциировался с развитием «больших кардиальных событий» после стентирования. Также было показано, что ВРТ, по данным VerifyNow®, и повышенный уровень СРБ являются факторами риска развития тромботических событий в будущем.

Нам также не удалось получить подтверждение относительно влияния уровня sP-селектина, растворимого CD40 лиганда и ИЛ-6 на развитие неблагоприятных КС после ЧКВ. В настоящее время данные о прогностическом влиянии этих маркеров у пациентов со стабильным течением ИБС скудны и противоречивы, а полученные результаты во многом зависят от таких факторов, как критерии включения в исследование, время забора крови и методы оценки биомаркеров.

Суммируя вышеизложенное относительно вклада воспалительного ответа в развитие «больших кардиальных событий», можно предположить, что роль этих маркеров во многом зависит от исходного воспалительного статуса больного до вмешательства, а также от препаратов, применяемых до проведения вмешательства. Как известно, не только статины, но и клопидогрел обладают плейотропным действием, которое заключается в снижении воспалительного ответа. Хотелось бы отметить, что в исследуемой нами популяции больше половины больных еще до включения в исследование принимали клопидогрел (66,0%) и около половины – статины

(44,7%), и это отчасти может объяснять отсутствие значимого влияния этих показателей на исходы в исследуемой популяции.

Мы также оценивали уровень PAI-1 и активность ФВ до стентирования. Эти два параметра можно отнести не только к провоспалительным, но и к эндотелиальным маркерам. При проведении многофакторного регрессионного анализа было установлено, что исходный уровень PAI-1 и ФВ являются независимыми предикторами развития КС после планового ЧКВ. В 2014 г. Nikolopoulos с соавт. опубликовали результаты мета-анализа 53 работ и продемонстрировали, что наличие полиморфизма в гене PAI-1 приводит к повышению его активности в плазме, тем самым повышая риск развития ИМ [26]. Необходимо отметить, что уровень PAI-1 ассоциируется с высоким риском развития рестенозов и ТС после имплантации стентов с лекарственным покрытием [27]. Heper с соавт. [28] обнаружили, что пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, требующие имплантации нескольких стентов, имеют повышенную экспрессию ФВ в коронарных артериях, и это может играть важную роль в патогенезе подострого ТС и рестеноза. В исследование, проведенное Miura с соавт. [29], было включено 225 больных стабильной ИБС, которым оценивался уровень ФВ, и было подтверждено его прогностическое влияние на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что полностью поддерживает полученные нами данные.

В исследуемой нами популяции частота носительства CYP2C19*2 в группе без КС и с КС была сопоставима а также не было получено данных о влиянии носительства *2 аллеля CYP2C19 на развитие неблагоприятных КС после стентирования по данным регрессионного анализа. Эти результаты расходятся с данными некоторых международных исследований, подтвердивших прогностическую роль носительства аллеля CYP2C19*2 в риске развития «больших кардиальных событий» после ЧКВ [30]. Однако по нашим данным пациенты с носительством аллеля CYP2C19*2 имели значимо более высокие значения реактивности тромбоцитов на фоне ДААТ как по данным АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, так и по данным VerifyNow®. Эти результаты будут подробно освещены в следующей публикации.

Заключение

В результате проведенного нами исследования были установлены следующие независимые предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных стабильной ИБС, которым планируется проведение планового ЧКВ: сопутствующий сахарный диабет 2 типа, значение PRU⩾202 (по данным VerifyNow®) на фоне ДААТ, исходный уровень ингибитора активатора плазминогена-1⩾75,95 нг/мл и активность ФВ⩾155,15%. Также нами не было получено данных о независимом влиянии носительства аллеля CYP2C19*2 и значений АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне ДААТ на клинические исходы после планового ЧКВ в исследуемой популяции. Мы надеемся, что полученные результаты и разработанная прогностическая модель будут полезны в клинической практике и позволят улучшить прогноз у данной категории больных путем оптимизации медикаментозной терапии и тактики ведения до проведения вмешательства.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» по проведению научных исследований «Особенности лабораторного контроля антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов при реваскуляризации миокарда и протезировании клапанов сердца с сопутствующей патологией (фибрилляциий предсердий, сахарный диабет)».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J 2010;31:943-57.
2. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med 2011;124:40-7.
3. Loh JP, Torguson R, Pendyala LK, et al. Impact of early versus late clopidogrel discontinuation on stent thrombosis following percutaneous coronary intervention with firstand second-generation drug-eluting stents. Am J Cardiol 2014; 113: 1968-76.
4. Legrand V, Cuisset T, Chenu P, et al. Platelet reactivity and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: the Stent Thrombosis in Belgium (STIB) trial. Euro Intervention 2014; 10: 204-11.
5. Yakushiji T, Inaba S, Maehara A, et al. Frequency, mechanisms, and implications of late peri-stent contrast staining: analysis (from the HORIZONS-AMI Trial). Am J Cardiol 2013; 111: 1587-92.
6. Geisler T, Grass D, Bigalke B, et al. The residual platelet aggregation after deployment of intracoronary stent (PREDICT) score. J Thromb Haemost 2008; 6: 54-61.
7. Fontana P, Berdagué P, Castelli C, et al. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study. J Thromb Haemost 2010; 8: 2614-23.
8. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015 Feb;68(2):144.
9. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. Heart 2011;97(12):983-90.
10. Stone GW. A large-scale, prospective, multicenter registry examining the relationship between platelet responsiveness and stent thrombosis after DES implantation. Results from the ADAPT-DES study. J Am Coll Cardiol 2011; 58 (Suppl B):122.
11. Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. Am Heart J 2010; 160: 543-51.

12. Park KW, Jeon KH, Kang SH, et al. Clinical outcomes of high on-treatment platelet reactivity in Koreans receiving elective percutaneous coronary intervention (from results of the CROSS VERIFY study). Am J Cardiol 2011;108(11):1556-63.
13. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. Eur Heart J 2008; 29: 992-1000.
14. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. Heart 2011;97(12):983-90.
15. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard-versus high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011; 305: 1097-105.
16. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drugeluting stents: results of the TRIGGER PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 2159-64.
17. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. ADAPT-DES Investigators: Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. Lancet 2013; 382:614-23.
18. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med 2012; 367: 2100-9.
19. Golukhova EZ, Ryabinina MN, Bulaeva NI, et al. Clopidogrel response variability: impact of genetic polymorphism and platelet biomarkers for predicting adverse outcomes poststenting. Am J Ther 2015;22(3):222-30.
20. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2015;36(27):1762-71.
21. Saleh N, Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis. Atherosclerosis 2007; 195: 374-8.
22. Chen SL, Liu Y, Lin L, et al. Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drugeluting stent for unstable angina. J Interv Cardiol 2014; 27: 142-54.
23. Kang WC Il, Moon C, Lee K, et al. Comparison of inflammatory markers for the prediction of neointimal hyperplasia after drugeluting stent implantation. Coron Artery Dis 2011; 22: 526-32.
24. Jin C, Lu L, Zhu ZB, et al. Increased serum vWF and sVCAM-1 levels are associated with late or very late angiographic stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. Coron Artery Dis 2010; 21: 273-7.
25. Park KW, Jeon KH, Kang SH, et al. Clinical outcomes of high on-treatment platelet reactivity in Koreans receiving elective percutaneous coronary intervention (from results of the CROSS VERIFY study). Am J Cardiol 2011;108(11):1556-63.
26. Kaikita K, Ono T, Iwashita S, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on platelet function tests and coagulation and inflammatory biomarkers in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Atheroscler Thromb 2014;21(1):64-76.
27. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2014;52(7):937-50.
28. Heper G, Murat SN, Durmaz T, Kalkan F. Prospective evaluation of von Willebrand factor release after multiple and single stenting. Angiology 2004;55(2):177-86.
29. Miura M, Kaikita K, Matsukawa M, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor-cleaving (ADAMTS13) and antigen levels in patients with coronary artery disease. Thromb Haemost 2010; 103: 623-9.
30. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcome of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. Lancet 2010; 376: 1320-8.

About the Authors:
Elena Z. Golukhova *– MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery*
Marina V. Grigoryan *– MD, PhD, Researcher, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery*
Mariya N. Ryabinina *– MD, PhD, Researcher, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery*
Naida I. Bulaeva *– MD, PhD, Researcher, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery*

Сведения об авторах:
Голухова Елена Зеликовна *– член.-корр РАН, д.м.н., руководитель отделения неивазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, НЦССХ им. А.Н. Бакулева*
Григорян Марина Вруйровна *– врач-кардиолог, к.м.н., н.с. отделения неивазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, НЦССХ им. А.Н. Бакулева*
Рябинина Мария Николаевна *– врач-кардиолог, к.м.н., н.с. отделения неивазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, НЦССХ им. А.Н. Бакулева*
Булаева Наида Ибадулаевна *– врач-кардиолог, к.м.н., н.с. отделения неивазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, НЦССХ им. А.Н. Бакулева*