РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ (АСПИРИНУ, КЛОПИДОГРЕЛУ) У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ЭЛЕКТИВНОМУ СТЕНТИРОВАНИЮ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В.А. Сулимов, Е.В. Мороз*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий
В.А. Сулимов, Е.В. Мороз*
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Цель. Изучить распространенность резистентности к ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелу и двойную резистентность при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), выявить клинические факторы риска развития резистентности, изучить влияние сопутствующей терапии на развитие резистентности, выявить зависимость риска сердечно-сосудистых осложнений от уровня агрегации тромбоцитов, оценить безопасность двойной антитромбоцитарной терапии, предложить возможные пути преодоления резистентности к клопидогрелу.
Материал и методы. В исследование включены 100 пациентов со стабильной стенокардией II-IV функционального класса, которым планировали ЧКВ. Пациенты, рандомизированные в группу А (n=53), получали клопидогрел 75 мг/сут в течение 7 дн перед ЧКВ, а в дальнейшем в зависимости от агрегации тромбоцитов пациентов распределяли на чувствительных и резистентных. У последних дозу клопидогрела увеличивали до 150 мг/сут на весь период наблюдения. Больные группы Б (n=47) получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг/сут до ЧКВ, по результатам оценки реактивности тромбоцитов пациенты также были распределены на чувствительных и резистентных. При сохранении у последних резистентности после повторной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в дальнейшем пациенты получали клопидогрел в дозе 150 мг/сут. Комбинированная конечная точка (через 6 и 12 мес) включала сердечно-сосудистую смерть, повторный нефатальный инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, острое нарушение мозгового кровообращения, острое нарушение периферического кровообращения.
Результаты. Повышенная реактивность тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте выявлена у 21% больных. Резистентными к клопидогрелу в обеих группах оказались 56%. Двойная резистентность зарегистрирована в 8% случаев. На развитие резистентности к клопидогрелу достоверное влияние оказывали ожирение (p=0,014) и гипергликемия (p=0,017). Через 6 мес зарегистрировано развитие 4 сердечно-сосудистых событий, а через 12 мес – 11 конечных точек.
Заключение. Пациентам перед проведением ЧКВ и в ближайшее время после процедуры целесообразно исследование агрегационной активности тромбоцитов для оценки эффективности антиагрегантной терапии, особенно при ожирении и нарушении углеводного обмена. Знание изменения агрегационной функции тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом позволит провести своевременную коррекцию антиагрегантной терапии. Одним из возможных путей преодоления резистентности к клопидогрелу нами предложено увеличение его дозы до 150 мг/сут.
Ключевые слова: резистентность, аспирин, клопидогрел, коронарное стентирование.
РФК 2012;8(1):23–30

Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention
V.A. Sulimov, E.V. Moroz*
I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Aim. To study prevalence of resistance to acetylsalicylic acid, clopidogrel and dual resistance in percutaneous coronary intervention (PCI), to identify clinical risk factors of resistance development, to study effects of concomitant therapy on resistance development, to identify relationship between risk of cardiovascular complications and activity of platelet aggregation, to assess safety of dual antiplatelet therapy, and to suggest possible ways to overcome clopidogrel resistance.
Material and Methods. Patients (n=100) with stable angina class II-IV, that were planned for PCI, were included in the study. Patients randomized to group A (n=53) received clopidogrel 75 mg daily for 7 days before PCI, and later were allocated to subgroups of clopidogrel sensitive or resistant depending on platelet aggregation. In resistant subgroup clopidogrel daily dose was increased to 150 mg for the whole next period of observation. Patients randomized to group B (n=47) received a loading dose of clopidogrel 300 mg one day before PCI. Depending on the results of platelet reactivity assessment, patients were split into sensitive or resistant subgroups. Patients of resistant subgroup received the second loading dose of clopidogrel 300 mg before PCI and started to take clopidogrel 150 mg daily after PCI. Patients of sensitive subgroup did not receive the second clopidogrel loading dose and started to take clopidogrel in usual daily dose of 75 mg. The combined endpoint (after 6 and 12 months) included cardiovascular death, recurrent nonfatal myocardial infarction, recurrent angina, acute ischemic stroke, acute impairment of peripheral circulation.
Results. Increased reactivity of platelets to acetylsalicylic acid was detected in 21% of patients. Resistance to clopidogrel in both groups was 56%. Double resistance was registered in 8% of patients. The development of resistance to clopidogrel was related with obesity (p=0.014) and hyperglycemia (p=0.017). 4 and 11 cardiovascular events were registered in 6 and 12 months, respectively.
Conclusion. To assess efficacy of antiplatelet therapy it is advisable to study platelet aggregation before and shortly after PCI, especially in patients with obesity and glucose metabolism disturbances. Knowledge of changes in platelet aggregation during clopidogrel therapy can be usefull for timely correction of antiplatelet therapy. Increase in clopidogrel dose up to 150 mg a day is one of the possible way to overcome resistance to clopidogrel.
Key words: resistance, aspirin, clopidogrel, percutaneous coronary intervention.
Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):23–30

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): moros@list.ru

В настоящее время инвазивные методы реваскуляризации миокарда заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца. По сравнению с консервативной медикаментозной терапией они позволяют улучшить качество жизни больного, эффективнее восстановить трудоспособность пациента, увеличить толерантность к нагрузкам.

Согласно современным рекомендациям, пациенты, направляемые на стентирование коронарных артерий, получают двойную антиагрегантную терапию – сочетание аспирина и клопидогрела, что является стандартом современного антитромботического лечения (Российские рекомендации 2008 г., ACC/AHA Guidelines 2007 г.). Специфика выполнения эндоваскулярных вмешательств обусловливает выраженную активацию тромбоцитов в ответ на проведение процедуры, что диктует необходимость более агрессивного антиагрегант-

Сведения об авторах:
Сулимов Виталий Андреевич *– д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*
Мороз Евгения Викторовна *– врач-терапевт отделения терапии университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

ного воздействия для профилактики тромботических осложнений. Однако, несмотря на адекватно проводимую стандартную антиагрегантную терапию, нередко возникают тромботические осложнения. Эти данные были суммированы в мета-анализе, выполненном J.D. Snoep и соавт. [1]. В настоящее время достоверно известно, что одной из главных причин тромбозов коронарных стентов является наличие индивидуальной резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте колеблется от 5% до 45% [2], к клопидогрелу – от 20% до 45% [3] в зависимости от применяемого метода и категории больных, а резистентность к обоим препаратам встречается в 6% случаях [4].

Существует корреляционная зависимость между резистентностью к антиагрегантам и клиническими исходами. В настоящее время в современных отечественных и зарубежных руководствах отсутствуют рекомендации по рутинному мониторированию агрегационной способности тромбоцитов. Однако выявление данной группы больных «потенциально высокого риска» представляется важным, т.к. позволяет своевременно скоррегировать антиагрегантную терапию и снизить вероятность тромбоза стентированного сегмента и возможного развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события [5]. Выявление резистентности к антиагрегантным препаратам хорошо изучено у больных с острыми коронарными синдромами [6-8]. В настоящее время появляется все больше информации о резистентности к клопидогрелу у больных стабильными формами ИБС. Подготавливая таких пациентов к элективному стентированию коронарных артерий, необходимо в том числе изучать функциональную активность тромбоцитов для определения эффективности антиагрегантной терапии. Наиболее распространенным методом достижения этой цели является оценка их агрегационной способности. В одних исследованиях (GRAVITAS) указывается на отсутствие прямой корреляции между высокой агрегационной активностью тромбоцитов и тромбозом стента, в других (RECLOSE 2 ACS) высокая остаточная реактивность тромбоцитов напрямую коррелировала с развитием сердечно-сосудистых событий [9,10]. В исследовании ADAPT-DES результаты степени выраженности снижения агрегации тромбоцитов после нагрузочной дозы антагонистов рецепторов АДФ имели значение для оценки риска развития раннего тромбоза стента у больных сахарным диабетом и ОКС; этот показатель не имел практического значения для пациентов со стабильными формами ИБС [11]. Продолжается изучение и возможных способов преодоления резистентности к клопидогрелу. Новые препараты, такие как прасугрел и тикагрелор, зарекомендовали себя как более эффективные в подавлении агрегационной активности тромбоцитов (TRITON-TIMI 38 и PRINCIPLE-TIMI 44 показали большую эффективность прасугрела, а в исследовании PLATO доказано преимущество тикагрелора) [12,13]. Однако возможным вариантом преодоления резистентности к клопидогрелу можно рассматривать удвоение его дозы, как в исследовании CURRENT-OASIS-7 [12].

Таким образом, данные о целесообразности изучения агрегационной способности тромбоцитов до конца не изучены, однако большинство исследований склоняются в пользу необходимости этого показателя, продолжается также изучение возможностей более эффективного подавления агрегации тромбоцитов с учетом высокого риска развития тромбоза стента.

Целями нашего исследования являлись изучение распространенности резистентности к ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелу, а также двойной резистентности к антиагрегантным препаратам при элективном стентировании коронарных артерий; выявление клинических факторов риска развития резистентности к этим препаратам и изучение влияния сопутствующей терапии и тяжести стенокардии на развитие резистентности; изучение зависимости риска сердечно-сосудистых осложнений, развившихся в течение одного года наблюдения от уровня агрегации тромбоцитов; оценка безопасности двойной антитромбоцитарной терапии; поиск возможных путей преодоления резистентности к клопидогрелу.

Материал и методы

В исследование были включены 100 больных (76 мужчин и 24 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет.

Критериями включения в исследование были следующие: стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса (ФК); наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, по данным коронароангиографии, требующих реваскуляризации; техническая возможность выполнения ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в течение одного года. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное исследование с определением уровня фибриногена, С-реактивного белка (СРБ).

Агрегацию тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом Борна, основанным на регистрации изменений светопропускания богатой тромбоцитами плазмы [14]. В работе использовался анализатор агрегации тромбоцитов (AP 2110, SOLAR). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовались раствор арахидоновой кислоты в конечной концентрации 0,5 мг/мл и раствор АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л (использование нами в качестве агониста ди-

натриевой соли АДФ в конечной концентрации 5,0 мкмоль/л было основано на рекомендациях Британской рабочей группы по гемостазу и тромбозам). Агрегация тромбоцитов измерялась как максимальное изменение (увеличение) светопропускания богатой тромбоцитами плазмы в % 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 резистентности больных к клопидогрелу в качестве индуктора использовали АДФ в дозе 5,0 мкмоль/л, поскольку этот препарат блокируют АДФ-зависимые рецепторы тромбоцитов P2Y12. В обычных условиях до назначения клопидогрела интенсивность агрегации тромбоцитов на фоне индукции АДФ составляет от 70% до 100%, а прием клопидогрела приводит к ее снижению. Для оценки степени снижения агрегации тромбоцитов в ответ на прием клопидогрела рассчитывают степень уменьшения максимальной интенсивности агрегации тромбоцитов под действием аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 5 ммоль/л по отношению к исходному (до начала терапии клопидогрелом) значению в процентах по формуле:

СУИА=(АТисх-АТлеч/АТисх)×100%, где

СУИА – степень уменьшения интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; АТисх – исходная интенсивность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; АТлеч – интенсивность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в запланированный день от начала лечения клопидогрелом.

При СУИА <10%, =10-29% и ⩾30% пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелом, соответственно.

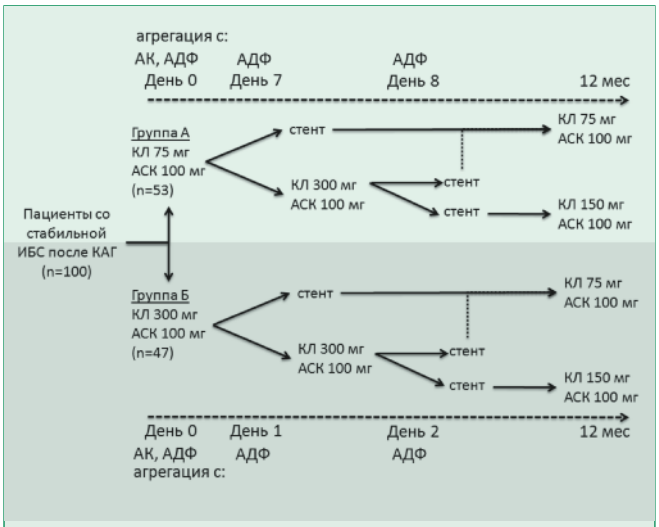
В нашем исследовании в группу резистентных к клопидогрелу пациентов были объединены как относящиеся к частично резистентным, так и к полностью резистентным.

В зависимости от способа дозирования клопидогрела пациенты в нашем исследовании были распределены на 2 группы.

Схема проведения исследования представлена на рис. 1.

Все больные находились на постоянном длительном приеме аспирина в дозе 100 мг/сут.

У всех больных перед переходом на двойную антитромбоцитарную терапию (т.е. добавление клопидогрела к уже принимаемому больными аспирину) определялась выраженность агрегации тромбоцитов, индуцированной как арахидоновой кислотой (в концентрации 0,5 мг/дл), так и АДФ (в концентрации 5



АК=арахидоновая кислота
КЛ=клопидогрел
АСК=ацетилсалициловая кислота

Рисунок 1. Схема проведения исследования

ммоль/л). (День 0). Затем проводилась рандомизация пациентов на 2 группы с использованием таблицы случайных чисел.

Первую группу (группа А) составили 53 человека, которые получали клопидогрел в дозе 75 мг/сут в течение 7 дн перед процедурой баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. У этих больных до начала приема клопидогрела (День 0) определялась агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой и АДФ. Повторное определение агрегации тромбоцитов с АДФ проводили на 7 день (День 7).

В зависимости от полученных результатов в День 7 пациенты были разделены на чувствительных и резистентных к клопидогрелу. У чувствительных к клопидогрелу пациентов стентирование коронарных артерий выполнялось на фоне продолжающегося приема клопидогрела в дозе 75 мг/сут как в день операции, так и на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения. Резистентным к клопидогрелу пациентам за сут до проведения стентирования коронарных артерий (День 7) дополнительно назначалась нагрузочная доза клопидогрелом 300 мг. На следующий день (День 8) повторно определялась агрегация тромбоцитов с АДФ и выполнялось стентирование коронарных артерий, после чего пациенты продолжали принимать клопидогрел в дозе 75 мг/сут. У пациентов, не достигших адекватного снижения агрегации тромбоцитов на нагрузочной дозе, операция стентирования коронарных артерий выполнялась на фоне повышенной реактивности тромбоцитов, а в дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения пациенты принимали клопидогрел в удвоенной дозе 150 мг/день.

Вторую группу (группа Б) составили 47 пациентов, у которых за 1 сут до выполнения операции стентирования коронарных артерий клопидогрел назначался в

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа А (n=53)	Группа Б (n=47)	Все (n=100)	p
Возраст, лет	62 [55,5; 68]	60 [52; 67]	61 [54; 67,7]	0,198
Мужчины, %	73,6	78,7	76	0,55
Женщины, %	26,4	21,3	24	0,55
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	62,3	46,8	55	0,159
Сахарный диабет или НТГ, %	13	29,8	27	0,653
Гиперлипидемия, %	66	55,3	61	0,309
Ожирение, %	24	46	46	0,879
АГ, %	30	66	61	0,413
Атеросклероз, %	2	10,6	7	0,249

виде нагрузочной дозы 300 мг (День 0). После определения агрегации тромбоцитов на следующий день (День 1) после получения нагрузочной дозы эта группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от реактивности тромбоцитов. В случае выявления нормальной чувствительности к клопидогрелу операция баллонной ангиопластики и стентирование коронарных артерий выполнялись в этот же день (День 1) на фоне продолжающегося приема клопидогрела в дозе 75 мг/сут как в день операции, так и на протяжении всего периода наблюдения. При резистентности к клопидогрелу дополнительно в этот же день назначалась еще одна нагрузочная доза клопидогрела 300 мг. У этих пациентов на следующий день (День 2) вновь определялась агрегация тромбоцитов с АДФ и выполнялось стентирование коронарных артерий вне зависимости от степени подавления агрегации тромбоцитов на фоне продолжающегося приема клопидогрела. При нормальной чувствительности к клопидогрелу рекомендовался прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение всего периода наблюдения. При отсутствии адекватного снижения степени агрегации тромбоцитов на фоне нагрузочной дозы операция стентирования коронарных артерий выполнялась на фоне повышенной реактивности тромбоцитов. В связи с этими данными во время операции и в течение последующего периода наблюдения они принимали удвоенную суточную дозу клопидогрела 150 мг.

Период наблюдения составлял 12 мес. Контрольные исследования агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 5 ммоль/л, проводились через 1, 6 и 12 мес после выполнения ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Оценка клинических исходов проводилась через 6 и 12 мес. Комбинированную конечную точку составляли сердечно-сосудистая смерть, повторный нефатальный инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, острое нарушение мозгового кровообращения, острое нарушение периферического кровообращения.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 17. Непрерывные величины представлены как средние значения (M)±стандартное отклонение (SD) или медиана и 95% доверительный интервал [ДИ]. Сравнение между двумя зависимыми выборками проводилось с помощью теста Уилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовался тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием точного теста Фишера и теста хи-квадрат по МакНемару. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 61 [54; 67,7] лет. Некоторые характеристики пациентов изучаемых групп, а также факторы риска развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам и последующих сердечно-сосудистых осложнений, выявленные у пациентов, представлены в табл. 1.

Частота приема препаратов различных групп как до, так и после процедуры представлена в табл. 2.

Среди исследуемых пациентов повышенная реактивность тромбоцитов на ацетилсалициловую кислоту выявлена у 21 (21%) пациента, а 79 (79%) имели нормальную чувствительность к этому препарату.

В группе А на основании данных агрегационной способности тромбоцитов и изменении антиагрегантной терапии чувствительными к клопидогрелу оказались 35 человек, резистентными – 18. В группе Б в результате коррекции дозы клопидогрела по данным относительного показателя агрегации тромбоцитов с АДФ чувствительными к препарату оказались 29 человек, резистентными 18 – человек.

Динамика агрегации тромбоцитов с АДФ в ходе исследования представлена на рис. 2.

В группе А через 7 дн приема 75 мг клопидогрела снижение среднего значения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составило 19%. После назначения нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг на 8 день отмечено достоверное снижение среднего значения агрегации тромбоцитов на 32,7% ($p<0,0001$) по

Таблица 2. Сопутствующая терапия в группах

Группы препаратов	Группа А (n=53)	Группа Б (n=47)	Все (n=100)	p
Бета-адреноблокаторы, %	86,8	86,8	91	0,167
Статины, %	94,3	95,7	95	0,908
Ингибиторы АПФ, %	88,6	91,5	90	0,674
Антагонисты кальция, %	17	8,5	13	0,246
Ингибиторы протонной помпы, %	37,3	37,7	40	0,685
Нитраты, %	67,9	67,9	66	1,000

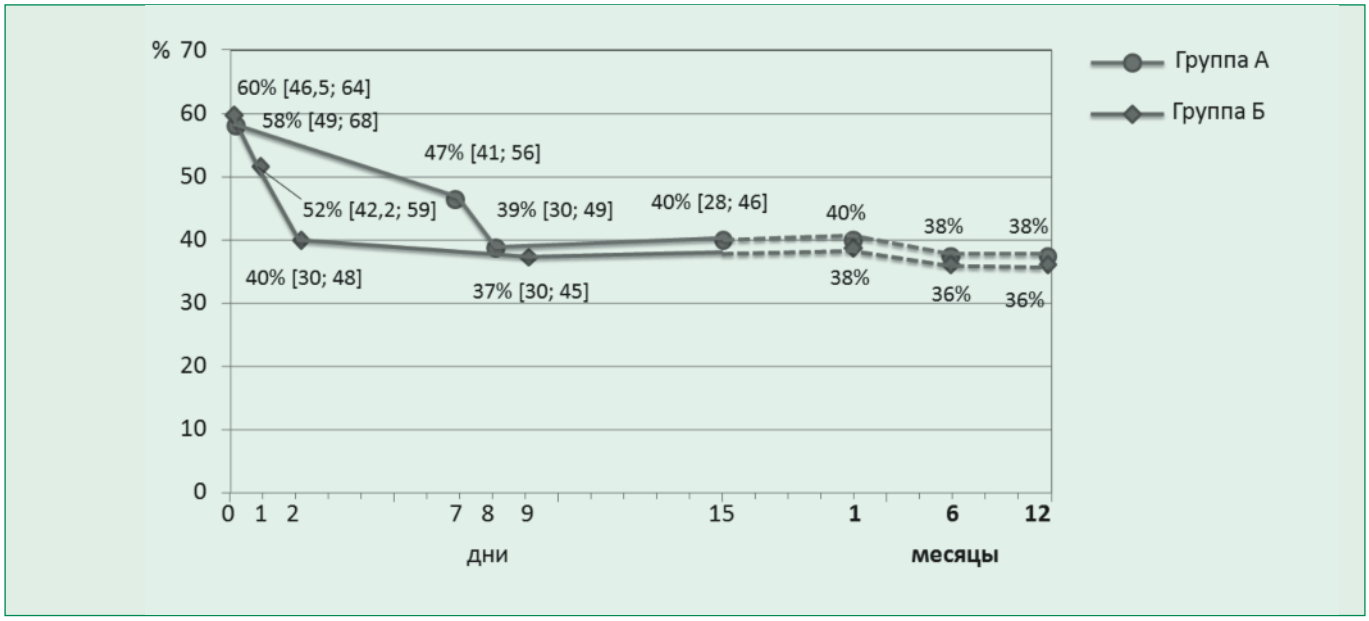


Рисунок 2. Динамика АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

сравнению с исходным значением. В дальнейшем значимого изменения агрегации тромбоцитов по сравнению с каждым предыдущим значением не происходило.

В группе Б через день после нагрузочной дозы клопидогрелом 300 мг снижение среднего значения агрегации тромбоцитов составило 13,3%. В День 2 отмечено достоверное снижение среднего значения агрегации тромбоцитов по сравнению с исходными данными на 33,3% (p<0,0001). Через 9 дн (через 7 дн после стентирования коронарных артерий) агрегация снизилась на 38,3% от исходного уровня (p<0,0001). В дальнейшем через 1, 6 и 12 мес среднее значение агрегации достоверно не изменялось.

Распределение чувствительных и резистентных к клопидогрелу пациентов представлено на рис. 3.

Резистентность к клопидогрелу в обеих группах в День 0 выявлена в 56% случаев (9% составляли пациенты с частичной резистентностью и 47% — пациенты с полной резистентностью), что потребовало

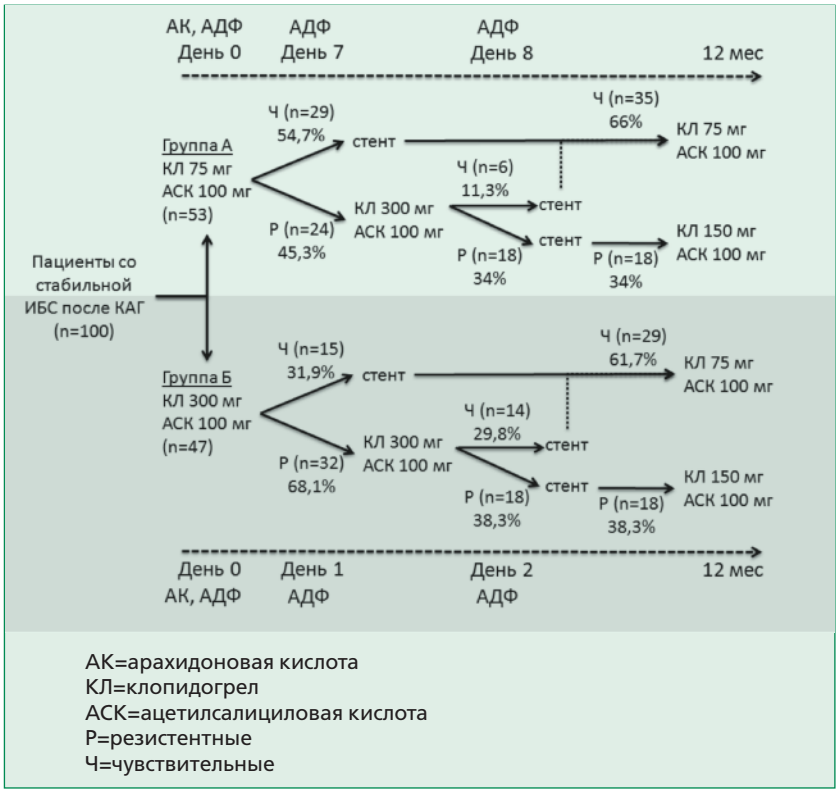


Рисунок 3. Распределение чувствительных и резистентных к клопидогрелу пациентов

Таблица 3. Частота развития сердечно-сосудистых событий в группах

Сердечно-сосудистые события	Группа А (n=53)	Группа Б (n=47)
За 6 месяцев		
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,9%)	0
Рецидив стенокардии, n (%)	1 (1,9%)	2 (4,3%)
Резистентные/ чувствительные, n	1/1	2/0
За 12 месяцев		
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,9%)	1 (2,1%)
Рецидив стенокардии, n (%)	5 (9,4%)	4 (8,5%)
Резистентные/чувствительные, n	5/1	4/1

назначения дополнительной нагрузочной дозы препарата 300 мг однократно. На втором этапе после коррекции дозы клопидогрела на основании данных агрегационной способности тромбоцитов резистентными оставались еще 36% пациентов.

Изучение выявления частоты резистентности к обоим антитромбоцитарным препаратам (ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу) также проводилось на двух этапах. На первом этапе (День 7 в группе А и День 1 в группе Б) выявлено резистентных – 8 (8%) чел. На втором этапе (День 8 в группе А и День 2 в группе Б) резистентными к обоим препаратам оказались 4 (4%) пациента.

Что касается влияния различных факторов на развитие резистентности к клопидогрелу, то в нашем исследовании получены следующие результаты. Так, частота резистентности к клопидогрелу у пациентов с ожирением была значительно выше (60,8%), чем у пациентов, не страдающих ожирением (35%; p=0,014). Резистентность к клопидогрелу у больных, страдающих сахарным диабетом, выявлялась достоверно выше: у 18 (66,7%) чел в сравнении с 29 (39,7%; p=0,017). При исследовании резистентных к клопидогрелу пациентов получены достоверные различия в уровне гликемии: у резистентных к препарату пациентов значимо выше была гликемия (p=0,024). Рассматривая зависимость развития резистентности от сопутствующей терапии, мы получили данные о влиянии омепразола на развитие резистентности к клопидогрелу (p=0,038). Кроме того, выявлено, что чем выше класс стенокардии, тем чаще встречается резистентность (p=0,002), что нашло подтверждение в аналогичном исследовании [10].

За 6 мес зарегистрировано 4 случая неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а за 12 мес – 11. При этом развитие сердечно-сосудистых событий среди резистентных к клопидогрелу пациентов наблюдалась значительно чаще (p<0,001). Частота сердечно-сосудистых событий представлена в табл. 3.

Двойная антитромбоцитарная терапия переносилась удовлетворительно. За время наблюдения 12 мес у 15 пациентов отмечалось развитие таких побочных явлений, как тромбоцитопения (n=1), диспепсия (n=5), малые кровотечения в виде незначительной кровоточивости десен (n=3), редких носовых кровотечений, не требовавших медицинского вмешательства (n=2). Обращало внимание развитие синяков у 2 больных. Эрозивный гастродуоденит (по результатам гастроскопии) был зафиксирован у 2 больных. Эти несерьезные нежелательные явления не потребовали отмены терапии.

Обсуждение

Преобладающее внимание было уделено исследованию резистентности к клопидогрелу. Что касается аспирина, то резистентными к нему был 21% пациентов, принимавших препарат в дозе 100 мг/сут. Эти данные соответствовали известной в литературе информации о развитии резистентности к ацетилсалициловой кислоте в 5-48% случаев [15]. Резистентными к клопидогрелу по нашим результатам оказались 56% пациентов.

В обеих группах на фоне терапии клопидогрелом отмечалось достоверное снижение среднего значения агрегации тромбоцитов перед стентированием коронарных артерий по сравнению с исходным значением агрегации (на 32,7% в группе А и на 33,3% в группе Б; p<0,0001). В дальнейшем достоверных изменений агрегации тромбоцитов при ее исследовании после процедуры стентирования коронарных артерий не происходило. Такие данные имеют следующее объяснение: целью исследования являлось не только выявление факта и частоты выявления повышенной реактивности тромбоцитов в ответ на индукцию АДФ, но и коррекция этого результата посредством увеличения суточной дозы клопидогрела до 150 мг. Необходимость влияния на факт резистентности была связана с достоверно значимым увеличением числа сердечно-сосудистых событий у резистентных к антитромбоцитарным препаратам пациентов. Эти данные были получены в том числе в исследованиях CLEAR PLATELETS и CLEAR PLATELETS Ib, которые показали, что пациенты с высокой агрегационной способностью имеют повышенный риск кардиоваскулярных событий [16]. Наши данные основывались на возможности преодоления резистентности к клопидогрелу посредством увеличения вдвое суточной дозы клопидогрела по результатам известных исследований. Так, в исследовании CURRENT-OASIS-7 [17] краткосрочное увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут привело к достоверному уменьшению на 15% событий первичного исхода, на 22% – риска развития инфаркта миокарда и на 42% – риска тромбоза стента при отсутствии увеличения частоты кровотечений. Даже в рекомендательных документах по чрескожному вмешательству допускается увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут в определен-

ных ситуациях с уровнем доказательности IIb-C. Поэтому в случае выявления резистентности к клопидогрелу проводилась коррекция терапии в виде увеличения суточной дозы клопидогрела до 150 мг. При этом более тщательно проводилось наблюдение за возможными побочными эффектами.

Однако наши данные не совпадают с результатами недавно завершенного исследования GRAVITAS, согласно которым удвоение дозы клопидогрела у пациентов с покрытыми стентами и высокой остаточной активностью тромбоцитов не дает преимуществ в отношении кардиоваскулярных осложнений и тромбозов стентов [9]. В исследовании принимали участие 5 429 пациентов, которым определялась агрегационная способность тромбоцитов через 12 и 24 ч после стентирования. 2 214 пациента (41%) с высокой остаточной агрегационной активностью тромбоцитов (PRU>230) были рандомизированы для получения клопидогрела в дозе 75 и 150 мг/сут. Комбинированными конечными точками являлись смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, тромбоз стента. Частота комбинированных конечных точек через 6 мес наблюдения была одинакова в обеих группах (по 2,3%). Тромбозы стентов отмечались у 0,5% пациентов, принимавших клопидогрел в дозе 150 мг/сут, и у 0,7% пациентов, принимавших обычную дозу клопидогрела. Достоверных отличий по частоте кровотечений в группах отмечено не было. Однако в нашем исследовании первоначальная агрегационная активность тромбоцитов изучалась до стентирования коронарных артерий, т.е. до возможной повышенной активации тромбоцитов после оперативного вмешательства.

При сравнении двух путей подготовки клопидогрелом к процедуре стентирования коронарных артерий (группа А и группа Б) следует отметить достоверно значимые различия в выявлении резистентных к этому препарату пациентов: после однократной нагрузочной дозы клопидогрелом 300 мг резистентных в группе Б было 68% (57,4% имели полную резистентность, 10,6% имели частичную резистентность), в случае приема ежедневно 75 мг клопидогрела в течение 7 дн резистентными к клопидогрелу в группе А оказались 45,2% (37,7% составляли пациенты с полной резистентностью и 7,5% пациентов были частично резистентными).

Определено, что факторами риска развития резистентности к клопидогрелу являются ожирение и нарушение углеводного обмена. Эти состояния сопровождаются повышенной частотой резистентности к клопидогрелу: в случае ожирения резистентность отмечалась в 60,8% случаев (против 35% резистентных к клопидогрелу без ожирения), в случае нарушенного углеводного обмена отмечено развитие резистентности в 66,7% случаев (в сравнении с 39,7% встречаемости в группе пациентов с нормальными цифрами гликемии). Наши данные соответствовали другим исследованиям, выявлявшим достоверно более высокую резистентность к клопидогрелу у пациентов с сахарным диабетом [18]. Достоверных различий в определении резистентности к ацетилсалициловой кислоте у этой категории пациентов не получено. При более тяжелом течении стенокардии резистентность к клопидогрелу развивается чаще: чем выше класс стенокардии, тем чаще встречается резистентность.

Однако следует указать на ограничения нашего исследования, что выражается в маленьких по численности группах, небольшом числе конечных точек.

С целью преодоления резистентности к клопидогрелу возможно назначение дополнительной нагрузочной дозы препарата в 300 мг перед стентированием коронарных артерий, в дальнейшем в случае сохранения резистентности предлагаем длительный (в течение года) прием клопидогрела в суточной дозе 150 мг. В других исследованиях длительность приема удвоенной дозы клопидогрела меньше: в исследовании GRAVITAS — 6 мес, в другом исследовании [19] — в течение более 30 дн после коронарной ангиопластики. Вероятно, что накопится информация и о возможности индивидуального подбора доз клопидогрела на основании определения индивидуальной чувствительности к нему с помощью быстрой оценки реакции тромбоцитов. Если метод такой оценки будет выбран, стандартизован и окажется экономически приемлемым, его внедрение потенциально способно существенно продлить «жизнь» клопидогрелу.

Кроме удвоения дозы клопидогрела в качестве преодоления резистентности к препарату у пациентов, подвергающихся стентированию коронарных артерий, необходимо рассматривать новые препараты, к которым можно отнести прасугрел, тикагрелор. Так, в исследовании TRIGGER-PCI проводилось исследование агрегации тромбоцитов у пациентов после проведения элективного стентирования коронарных артерий [20]. В случае выявления повышенной реактивности тромбоцитов с АДФ с помощью аппарата VerifyNow assay назначалась терапия прасугрелом. Период наблюдения составил 6 мес, в качестве конечных точек оценивались инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть. Исследование завершено досрочно в связи с получением менее 2,3% конечных точек (результат меньше, чем в исследовании GRAVITAS). Кроме того, в настоящее время проводится активное изучение антитромбоцитарных препаратов с новым механизмом действия — блокаторов рецепторов к тромбину [21].

Важное значение приобретает изучение генетических механизмов резистентности в связи с необходимостью

индивидуального подхода к выбору антитромбоцитарного препарата: так, по результатам исследования GRAVITAS, пациенты с одним или двумя аллелями CYP2C19 не реагируют на двойную дозу клопидогрела, обнаружено также 11-кратное увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у гомозиготных пациентов в течение 30 дн после стентирования по сравнению с пациентами, имеющими дикий тип гена [9].

Ограничения исследования

Данные нашего исследования должны интерпретироваться с осторожностью, так как:

1) в исследование включено незначительное число пациентов, при этом не проводился предварительный расчет необходимого числа пациентов;

2) число конечных точек было небольшим;

3) сложный дизайн исследования: рандомизация на группы (А и В) с последующим дроблением на группы в зависимости от наличия резистентности (обсервационное наблюдение);

4) исследование было одноцентровым.

Заключение

У пациентов стабильными формами ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, отмечается резистентность к ацетилсалициловой кислоте в 21% случаев, резистентность к клопидогрелу – в 56% случаев, а 8% пациентов были резистентны к обоим антитромбоцитарным препаратам. Факторами риска развития резистентности к клопидогрелу явились ожирение и нарушение углеводного обмена. Установлено значимое влияние блокаторов протонной помпы (омепразол) на развитие резистентности к клопидогрелу. При более тяжелом течении стенокардии резистентность к клопидогрелу развивалась чаще: чем выше класс стенокардии, тем чаще встречается резистентность. Резистентность к клопидогрелу ассоциируется с более высокой (в 4 раза) частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении периода наблюдения в 12 мес. За 12 мес наблюдения отмечена хорошая переносимость клопидогрела – не отмечено ни одного серьезного нежелательного явления, потребовавшего отмены препарата. С целью преодоления резистентности к клопидогрелу нами предложено увеличение его суточной дозы до 150 мг.

Литература

1. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C. et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patient undergoing percutaneous intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J 2007; 154: 221-231.
2. Lee P., Chen W., Ng W. et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. Am J Med 2005;118: 723–7.
3. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Tantry U.S. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardioll 2005;45:1392-6.
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):734-9.
5. 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):849–56.
6. Collet J.P., Silvain J., Landivier A. et al. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: the Reload with clopidogrel before coronary Angioplasty in subjects treated long term with Dual antiplatelet therapy (RELOAD) study. Circulation 2008;118:1225–33.
7. 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: 723–31.
8. 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: 283–93.
9. Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S. et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. Circulation 2011;124(10): 1132-7.
10. Marcucci R., Gori A.M., Paniccia R. et al. High on-treatment platelet reactivity by more than one agonist predicts 12-month follow-up cardiovascular death and non-fatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting. Thromb Haemost 2010; 104:279-286.
11. Brar S.S., ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. J Am Coll Cardiol 2011;58(19):1945-54.
12. Nijjer S.S., Davies J.E., Francis D.P. Quantitative comparison of clopidogrel 600mg, prasugrel and ticagrelor, against clopidogrel 300mg on major adverse cardiovascular events and bleeding in coronary stenting: Synthesis of CURRENT-OASIS-7, TRITON-TIMI-38 and PLATO. Int J Cardiol 2012. [Epub ahead of print]
13. Frelinger A.L. 3rd, Michelson A.D., Wiviott S.D. et al. Intrinsic platelet reactivity before P2Y12 blockade contributes to residual platelet reactivity despite high-level P2Y12 blockade by prasugrel or high-dose clopidogrel. Results from PRINCIPLE-TIMI 44. Thromb Haemost 2011;106(2):219-26.
14. Men'shikov V.V., editor. Methodology of clinical trials. A Reference Guide. Moscow: Labora; 2008. Russian (Меньшиков В.В., редактор. Методики клинических исследований. Справочное пособие. М.: Лабора; 2008).
15. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003;41(6):961-5.
16. Gurbel P.A., Bliden K.P., Zaman K.A. et al. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. Circulation 2005;111(9):1153-9.
17. The CURRENT–OASIS 7 Investigators Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2010; 363:930-42.
18. Ferguson A.D., Dokainish H., Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. Tex Heart Inst J 2008;35(3):313–20.
19. von Beckerath N., Kastrati A., Wieczorek A. et al. A double–blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. Eur Heart J 2007;28(15):1814–9.
20. Curzen N., Sambu N. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: is variability of response clinically relevant? Heart 2011;97:1433-1440
21. Angiolillo D.J. Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. Eur Heart J 2010; 31: 17-28.

Поступила 26.10. 2011
Принята в печать 30.01.2012