

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ЭЛЕКТИВНЫМ СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В. Сулимов, доктор медицинских наук, профессор, **Е. Мороз**
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: moros@list.ru

В лечении ишемической болезни сердца лидирующее положение занимает коронарная ангиопластика, проведение которой предполагает назначение двойной антиагрегантной терапии (аспирин и клопидогрел). Главная причина тромбоза стента – резистентность к этим препаратам. Изучена распространенность резистентности к аспирину и клопидогрелу, выявлены клинические факторы риска ее развития.

Ключевые слова: резистентность, аспирин, клопидогрел, коронарное стентирование.

Инвазивные методы реваскуляризации миокарда занимают лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). 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). Несмотря на адекватную стандартную антиагрегантную терапию, нередко возникают тромботические осложнения. Эти данные были суммированы в мета-анализе, выполненном J. Snoer и соавт. [2]. Достоверно известно, что одна из главных причин тромбозов коронарных стентов – индивидуальная резистентность к антитромбоцитарным препаратам.

Частота резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) колеблется от 5 до 45% [3], к клопидогрелу – от 20 до 45% [4], в зависимости от применяемого метода ее оценки и категории больных; резистентность к обоим препаратам встречается примерно в 6% случаев [5].

Существует корреляция между резистентностью к антиагрегантам и клиническими исходами. Выявление группы больных «потенциально высокого риска» важно, так как позволяет своевременно скорректировать антиагрегантную терапию, снизить вероятность тромбоза стентированного сегмента и возможного развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события [6]. При подготовке таких пациентов к элективному стентированию коронарных артерий необходимо для определения эффективности антиагрегантной терапии изучить функциональную активность тромбоцитов. Наиболее часто для достижения этой цели оценивают их агрегационную способность.

Нами изучены распространенность резистентности к АСК, клопидогрелу, двойной резистентности к антиаг-

регантным препаратам при элективном стентировании коронарных артерий и клинические факторы риска развития резистентности к этим препаратам.

В исследование были включены 100 больных (76 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 40 до 79 лет [в среднем – 61 год (54; 67,7)]. Критерии включения в исследование: пациенты со стабильной стенокардией напряжения II–IV ФК; наличие по данным коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, при которых требуется реваскуляризация; техническая возможность выполнения ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

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

Критерием резистентности к АСК являлся уровень агрегации тромбоцитов $\geq 20\%$ после индукции арахидоновой кислотой в дозе 0,5 мг/мл.

Для оценки степени снижения агрегации тромбоцитов в ответ на прием клопидогрела рассчитывали степень уменьшения (в %) максимальной интенсивности агрегации тромбоцитов под действием АДФ по отношению к исходной (до начала терапии клопидогрелом). При степени уменьшения интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов < 10 ; от 10 до 29 и $\geq 30\%$ пациентов рассматривали соответственно как резистентных, частично резистентных и чувствительных к терапии клопидогрелом.

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

В качестве клинических факторов риска развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам и последующих сердечно-сосудистых осложнений мы рассматривали: сахарный диабет типа 2 (СД2) и нарушение толерантности к глюкозе, отмеченные у 27% обследованных; гиперлипидемию – у 61% пациентов; гипертоническую болезнь – у 61%; ожирение – у 46%; клинически значимый атеросклероз (магистральные артерии головы, нижние конечности) – у 7%.

Как до, так и после процедуры β -адреноблокаторы принимали 91% больных, статины – 75%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 68%, нитраты – 66%, блокаторы кальциевых каналов – 13%, ингибиторы протонной помпы (ИПП) – 40%. Все больные постоянно длительно принимали АСК в дозе 100 мг/сут.

У всех больных перед переводом на двойную антитромбоцитарную терапию (т.е. добавление клопидогрела к уже принимаемой больными АСК) определяли выраженность агрегации тромбоцитов, индуцированной как арахидоновой кислотой, так и АДФ (день 0), – см. схему.

После этого пациентов рандомизировали в 2 группы с использованием метода таблицы случайных чисел. 1-ю группу (А) составили 53 человека, которые получали клопидогрел в дозе 75 мг/сут в течение 7 дней перед процедурой баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. У этих больных до начала приема кло-

пидогрела (день 0) определяли агрегацию тромбоцитов с арахидоновой кислотой и АДФ. Повторное определение агрегации тромбоцитов с АДФ проводили на 7-й день и в зависимости от результатов выделяли больных, чувствительных к клопидогрелу (n=29; они впоследствии продолжали прием 75 мг/сут клопидогрела) и резистентных к нему (n=24). Последним за сутки до проведения стентирования коронарных артерий (7-й день) дополнительно назначали нагрузочную дозу клопидогрела – 300 мг. У 6 человек из этой группы удалось добиться адекватного снижения степени агрегации тромбоцитов, у 18 стентирование коронарных артерий выполняли на фоне повышенной реактивности тромбоцитов, в связи с чем они принимали клопидогрел в удвоенной дозе 150 мг/сут. Таким образом, в группе А, исходя из данных об агрегационной способности тромбоцитов и результатов изменения антиагрегантной терапии, чувствительными к клопидогрелу оказались 35 человек, резистентными – 18.

Вторую группу (группа Б) составили 47 пациентов, которые за сутки до выполнения стентирования коронарных артерий получали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг. После определения агрегации тромбоцитов на следующий день (1-й день) эта группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от реактивности тромбоцитов. Чувствительными оказались 15 человек (они в дальнейшем принимали клопидогрел в дозе 75 мг/сут), резистентными – 32. Последним в этот же день была назначена еще 1 нагрузочная доза клопидогрела 300 мг. Нормальную чувствительность к клопидогрелу имели 14 человек, 18 по-прежнему были резистентными, в связи с чем принимали в дальнейшем клопидогрел в дозе 150 мг/сут. В результате коррекции дозы клопидогрела, по данным определения относительного показателя агрегации тромбоцитов с АДФ, чувствительными к препарату оказались 29 человек, резистентными – 18.

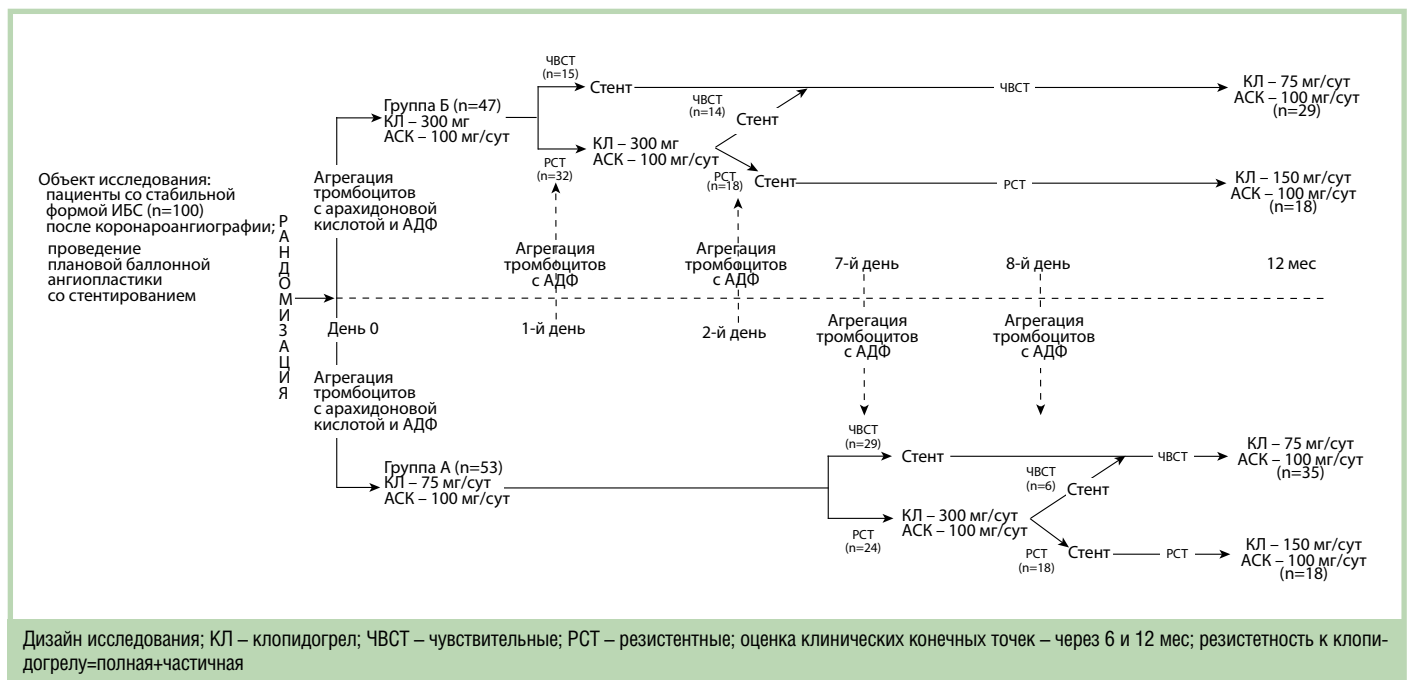
Период наблюдения составлял 12 мес. Клинические исходы оценивали через 6 и 12 мес. Конечная точка в нашем исследовании была комбинированной. В нее входили: сер-

дечно-сосудистая смерть; повторный нефатальный инфаркт миокарда; рецидив стенокардии; острое нарушение мозгового кровообращения; острое нарушение периферического кровообращения. Статистический анализ выполняли с использованием программы SPSS 17.

Из исследуемых пациентов у 21 (21%) выявлена повышенная реактивность тромбоцитов к АСК.

В группе А исходный показатель агрегации тромбоцитов с АДФ (день 0) составил 58% (49; 68), средний показатель через 7 дней приема 75 мг клопидогрела (7-й день) – 47% (41; 56), снижение среднего показателя АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составило 11%. На 8-й день средний показатель агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, составил 39% (30; 49). При этом отмечено достоверное снижение среднего показателя агрегации тромбоцитов на 19% (p<0,0001) по сравнению с исходным. В дальнейшем значимого изменения показателя агрегации тромбоцитов в сравнении с каждым предыдущим не происходило. Резистентными к клопидогрелу на 7-й день оказались 20 (37,7%) человек, частично резистентными – 4 (7,5%), чувствительными – 29 (54,8%), на 8-й день после приема нагрузочной дозы клопидогрела в 300 мг – соответственно 6 (11,3%) человек, 12 (22,6%) и 35 (66,1%; p=0,11; p=0,02 и p=0,66).

В группе Б средний исходный показатель агрегации тромбоцитов с АДФ в концентрации 5 ммоль/л составил 60% (46,5; 64), средний показатель через день после нагрузочной дозы клопидогрела (300 мг) – 52% (42,2; 59), снижение среднего показателя за это время составило 8%. Средний показатель агрегации тромбоцитов на 2-й день составил 40% [30; 48]. Отмечено достоверное снижение среднего показателя агрегации тромбоцитов по сравнению с исходным на 20% (p<0,0001). При всех последующих измерениях (9 дней; 1; 6 и 12 мес) средний показатель агрегации достоверно не изменялся. При этом в 1-й день полностью резистентными в этой группе оказались 27 (57,4%) человек, частично резистентными – 5 (10,6%), чувствительными – 15 (32%), после повторной нагрузочной дозы кло-



пидогрелом 300 мг (2-й день) – соответственно 8 (17%) человек, 10 (21,3%) и 29 (61,7%).

Резистентность к клопидогрелу в обеих группах в день 0 выявлена в 56% случаев (9% пациентов – частично резистентные и 47% – полностью). На 2-м этапе после коррекции дозы клопидогрела, согласно данным об агрегационной способности тромбоцитов, резистентными оставались еще 36% пациентов.

Частоту резистентности к обоим антитромбоцитарным препаратам (АСК и клопидогрелу) также выявляли в 2 этапа. На 1-м этапе (7-й день в группе А и 1-й день в группе Б) выявлено 8 (8%) резистентных больных, на 2-м этапе (8-й день в группе А и 2-й день в группе Б) – 4 (4%).

По нашим результатам, только гипергликемия влияет на частоту резистентности к АСК: при ней она больше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена ($p=0,024$). Другие факторы риска значимо не сказываются на реактивности тромбоцитов при индукции арахидоновой кислотой. Частота резистентности к клопидогрелу у пациентов с ожирением была значительно выше, чем у пациентов, не страдавших ожирением – 60,8 против 35% ($p=0,014$); при СД она достоверно выше: у 18 (66,7%) против 29 (39,7%) человек ($p=0,017$), что соответствует данным других исследований [8]. Изучая зависимость развития резистентности от сопутствующей терапии, мы получили данные, согласно которым ИПП омега-3 влияет на развитие резистентности к клопидогрелу ($p=0,038$). ИПП, которые ингибируют CYP2C19, обычно применяются вместе с клопидогрелом для уменьшения риска желудочно-кишечных кровотечений. Следует отметить, что данные о влиянии ИПП разноречивы; согласно результатам последнего, наиболее точного исследования COGENT [9], комбинированное применение клопидогрела и ИПП не ухудшает результаты антиагрегантной терапии. Кроме того, выяснилось, что чем выше класс стенокардии, тем чаще встречается резистентность ($p=0,002$), что нашло подтверждение в аналогичном исследовании [7].

Нельзя не остановиться на генетически обусловленных механизмах резистентности. Основным фактором, обуславливающим конечный эффект принятой дозы клопидогрела, является окисление пролекарства в активный метаболит ферментами системы CYP. В генах, кодирующих изоформы CYP, обнаружено несколько функциональных полиморфизмов. Исследования показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрел, является CYP2C19 [10]; поскольку часто встречаются варианты этого гена со сниженной или отсутствующей функцией, такой полиморфизм обозначается как CYP2C19*2. Согласно данным последних исследований, полиморфизм этого гена отвечает приблизительно за 12% всех случаев резистентности к клопидогрелу. Генетическое тестирование позволило выявить до 30% пациентов от общего числа больных с ИБС, которых клопидогрел недостаточно защищает от повторных ишемических событий [11].

Итак, у пациентов со стабильными формами ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, выявлена резистентность к АСК в 21% случаев, резистентность к клопидогрелу – в 56% случаев и резистентность к обоим антитромбоцитарным препаратам – в 8% наблюдений. Определено, что факторами риска развития резистентности к клопидогрелу являются ожирение (резистентность отмечена у 60,8% таких больных против 35% у пациентов без ожирения; $p=0,014$) и нарушение углеводного обмена (в 66,7% случаев против 39,7% у больных с нормальными показателями гликемии; $p=0,017$). На развитие резистентности к клопидогрелу ($p=0,038$) влияет прием ИПП (омега-3). При более тяжелом течении стенокардии резистентность к клопидогрелу развивается чаще: чем выше класс стенокардии, тем чаще встречается резистентность ($p=0,002$).

Литература

1. Методики клинических исследований: справочное пособие / под ред. В. В. Меньшикова. – М., 2008. – С. 156–157.
2. Snoop J. Clopidogrel nonresponsiveness in patient undergoing percutaneous intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis // *Am. Heart. J.* – 2007; 154: 221–231.
3. 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: 723–727.
4. Gurbel P., Bliden K., Hayes K. et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005; 45: 1392–1396.
5. Gori A., Marcucci R., Migliorini A. et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008; 52 (9): 734–739.
6. Sibbing D., Braun S., Morath T. et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009; 53 (10): 849–856.
7. Soffer D. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2003; 59: 21.
8. Ferguson A., Dokainish H., Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature // *Tex. Heart. Inst. J.* – 2008; 35 (3): 313–320.
9. Bhatt D., Cryer B., Contant C. et al. on Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialresults.org>
10. Hulot J. Cytochrome P4502 C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood.* – 2006; 108: 2244–2247.
11. Mega J. CYP2 C19*2 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: Meta-Analysis // *Circulation.* – 2009; 120: 598–599.

RESISTANCE TO ANTIPLATELET AGENTS IN PATIENTS BEFORE ELECTIVE CORONARY STENTING

Professor V. Sulimov, MD; E. Moroz

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Coronary angioplasty that assumes the use of double antiaggregant (aspirin and clopidogrel) therapy holds the lead in the treatment of coronary heart disease. The major cause of stent thrombosis is resistance to these agents. The prevalence of resistance to aspirin and clopidogrel has been studied; its clinical risk factors have been identified.

Key words: resistance, aspirin, clopidogrel, coronary stenting.