

ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ К АДФ И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС, ПОЛУЧАЮЩИХ ДВОЙНУЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ В СВЯЗИ С ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

Гуськова Е. В., Панченко Е. П., Комаров А. Л., Добровольский А. Б., Самко А. Н.

Цель. Изучить значение остаточной реактивности тромбоцитов (ОПТ) к аденозиндифосфату (АДФ) и носительство полиморфизмов гена цитохрома P450 CYP2C19 в отношении риска развития кровотечений у больных стабильной ИБС, подвергнутых плановому ЧКВ и получающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелом.

Материал и методы. У больных со стабильной ИБС, перенесших плановое ЧКВ, определены генотипы полиморфных маркеров гена, связанного с метаболизмом клопидогрела (CYP2C19*1,*2,*3,*17) и исследована ОПТ к АДФ на терапии клопидогрелом с помощью анализатора VerifyNow P2Y₁₂ (Accumetrics, США, San Diego, USA) при плановом визите пациента в клинику через 5-12 месяцев лечения.

Результаты. У больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым ЧКВ в течение 12 месяцев, МКНЗ кровотечения оказались наиболее частыми, 51,1% больных отметили их появление в течение периода наблюдения, частота больших кровотечений составила 3,2%, МКЗ кровотечений — 9%. МКНЗ кровотечения являются причиной прерывания ДАТТ у 14-15% больных после планового ЧКВ. Значение ОПТ к АДФ менее 205 PRU у больных стабильной ИБС, получающих аспирин и клопидогрел после планового ЧКВ, в 7,8 раз повышает риск развития МКНЗ кровотечений. У больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ в течение 12 месяцев, не обнаружено взаимосвязи тромботических исходов и реваскуляризации с величиной ОПТ к АДФ. Обнаружена взаимосвязь между величиной ОПТ к АДФ и носительством медленно функционирующих аллелей метаболизма клопидогрела. МКНЗ кровотечения не связаны с крупными кровотечениями и отражают эффективно проводимую антитромбоцитарную терапию, что подтверждается достоверно меньшей частотой повторных реваскуляризации в связи с рестенозом и отсутствием тромбозов стентов в группе пациентов с МКНЗК.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 35–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-35-42>

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов к аденозиндифосфату, кровотечения, плановое ЧКВ.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

Гуськова Е. В.* — аспирант лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Добровольский А. Б. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза, Самко А. Н. — профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): evguskova@gmail.com

АДФ — аденозиндифосфат, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, МКНЗ — малые, клинически незначимые, МКЗ — малые, клинически значимые, ОКС — острый коронарный синдром, ОПТ — остаточная реактивность тромбоцитов, ОШ — отношение шансов, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, PRU — platelet reactivity unit.

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

RESIDUAL PLATELET REACTIVITY TO ADP AND THE RISK OF BLEEDING IN STABLE CHD PATIENTS RECEIVING DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY FOR ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Guskova E. V., Panchenko E. P., Komarov A. L., Dobrovolsky A. B., Samko A. N.

Aim. To study the significance of residual platelet reactivity (RPR) to adenosine diphosphate (ADP) and carriage of the gene cytochrome P450 CYP2C19 polymorphisms in relationship to the bleeding risk in stable CHD patients, undergoing planned PCI and receiving double antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel.

Material and methods. In stable CHD patients after planned PCI we studied genotypes of polymorphic gene markers, related to clopidogrel metabolism (CYP2C19*1,*2,*3,*17) and studied RPR to ADP at clopidogrel treatment with VerifyNow P2Y₁₂ analyzer (Accumetrics, USA, San Diego, USA) at planned clinic visit in 5-12 months of treatment.

Results. In CHD patients receiving double antiplatelet therapy for planned PCI during 12 months, minor clinically non-significant bleedings (MCNS) were the most prevalent, 51,1% noted them during follow-up, and major bleedings (MB) occurred in 3,2%, minor clinically significant (MCS) — 9%. MCNS are the reason for DAT interruption in 14-15% patients after planned PCI. The value of RPR to ADP less than 205 PRU in stable CHD with aspirin and clopidogrel after planned PCI 7,8 times increases the risk of MCNS bleedings. In stable CHD with DAT after planned PCI

during 12 months there was no any relationship of thrombotic outcomes and revascularization with the value of RPR to ADP. There was relationship noted between the value of RPR to ADP and carriage of slowly functioning alleles of clopidogrel metabolism. MCNS are not related to major bleedings and reflect effectiveness of antiplatelet therapy, that is confirmed also by significantly lower rate of recurrent revascularizations due to restenosis and absence of stent thrombosis in the group of MCNSB.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 35–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-35-42>

Key words: residual platelet reactivity to adenosine diphosphate, bleedings, planned PCI.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

В последние годы в лечении больных ИБС неуклонно возрастает доля чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), требующих применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) аспирин и ингибитором P2Y₁₂ рецептора. С момента проведения первого ЧКВ появились новые ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор, празугрел), существенно усовершенствовались имплантируемые устройства, что способствовало снизить частоту тромбозов стентов в течение первого года до 0,7-1,5% [1], однако частота геморрагических осложнений остаётся достаточно высокой — 3-7,1% в год [2]. Несмотря на то, что появились два новых, более мощных ингибитора P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор и празугрел) клопидогрел и по сей день остаётся широко применяемым представителем этого класса антиагрегантов, что связано, прежде всего, с появлением большого числа дешёвых генерических препаратов.

Роль тромбоцитов в развитии артериального тромбоза установлена в эксперименте, а многочисленные клинические исследования, показавшие эффективность антитромбоцитарных препаратов в отношении риска развития инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у больных с различными формами ИБС, подтверждают данное положение [3-5].

Исследования по изучению функции тромбоцитов у больных ИБС проводятся более 50 лет, тем не менее, большинство из них имеют определённые ограничения, связанные с отсутствием стандартизации. Появление тест-системы VerifyNow для исследования функции тромбоцитов уменьшило проблемы, связанные с приготовлением образца богатой тромбоцитами плазмы, позволило сделать тест быстрым и «прикроватным», что, несомненно, способствовало организации ряда крупных исследований, в которых пытались оценить связь так называемой остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) к аденозиндифосфату (АДФ) с тромботическими исходами [6].

Изучение функции тромбоцитов, у больных, принимающих клопидогрел, позволило выделить пациентов малочувствительных к клопидогрелу, т.е. тех, у кого агрегация тромбоцитов подавлялась в меньшей степени, а величина ОРТ к АДФ была высокой. Как было впоследствии установлено, «высокая» ОРТ к АДФ у пациентов, получающих клопидогрел, связана с разными причинами, включая носительство т.н. «медленно функционирующих аллелей» цитохрома P450 CYP2C19, осуществляющего превращение клопидогрела в печени в активный метаболит. В исследованиях Mega JL et al., Комарова А.Л. и соавт. [8, 9] показана взаимосвязь тромботических исходов с носительством медленно функционирующих аллелей у больных, получающих клопидогрел. Имеются данные о связи ОРТ к АДФ с тромботическими исходами больных ОКС, подвергнутых ЧКВ. Связь ОРТ к АДФ с различными

видами кровотечений у больных, получающих ДАТТ, изучена в меньшей степени.

Целью нашего исследования было: в рамках проспективного наблюдения изучить значение ОРТ к АДФ и носительства полиморфизмов гена цитохрома P450 CYP2C19 в отношении риска развития кровотечений у больных стабильной ИБС, подвергнутых плановому ЧКВ и получающих ДАТТ аспирин и клопидогрелом.

Материал и методы

В исследование включали пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановое ЧКВ и получающих ДАТТ. Исследование ОРТ к АДФ на терапии клопидогрелом выполнялось при плановом визите в клинику через 5-12 месяцев лечения с помощью анализатора VerifyNow P2Y₁₂ (Accumetrics, США, San Diego, USA). ОРТ к АДФ выражалась в условных единицах реактивности P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, в т.н. PRU (platelet reactivity unit). Исследование полиморфных вариантов гена цитохрома P450 CYP2C19 (*1,*2,*3,*17) проводилось на базе ЗАО «НПФ ДНК-Технология» методами, основанными на аллель-специфичной полимеразной цепной реакции.

В исследование не включались пациенты, принимающие пероральные антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, перенесшие менее 1 месяца назад ОКС, ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и менее 6 месяцев назад — тромбоз глубоких вен/тромбоэмболию легочной артерии, страдающие тяжелой недостаточностью кровообращения (NYHA IV) и сопутствующей патологией, способной оказать самостоятельное влияние на прогноз.

Всем пациентам было выполнено ЧКВ с установкой стентов с лекарственным покрытием у подавляющего большинства больных (98,4%) и проводилась медикаментозная терапия, соответствующая европейским рекомендациям по реваскуляризации от 2014г.

При многососудистом или стентировании ствола ЛКА/проксимальной трети ПНА, бифуркационном стентировании, у больных сахарным диабетом, носителей аллельных вариантов CYP2C19*2,*3 доза клопидогрела по решению лечащего врача могла быть увеличена до 150 мг в сутки на протяжении от 2-х и, в ряде случаев, до 12 месяцев.

Конечными точками служили все эпизоды тромботических и геморрагических осложнений, а также проведение повторной плановой реваскуляризации, случившиеся в период наблюдения за больными. При статистической обработке полученных результатов учитывалось первое осложнение, повторные события не анализировались.

Тромботическими исходами считали: развитие эпизода ОКС — обусловленного определённым/

вероятным тромбозом стента (согласно критериям ARC — Academic Research Consortium) [7], ИИ или ТИА, тромбоэмболии лёгочной артерии. Также оценивалась потребность в проведении повторной реваскуляризации в бассейне коронарных и периферических артерий (АКШ, ЧКВ, операции в бассейне сонных, подключичных и бедренных артерий).

Геморрагические осложнения оценивали по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [10], одобренной рабочей группой по Тромбозам Европейского общества кардиологов (2011). Тип 1 по BARC соответствует малым клинически незначимым (МКНЗ) кровотечениям, тип 2 — малым клинически значимым (МКЗ) кровотечениям, типы 3–5 — большим кровотечениям.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программы STATISTICA 10,0, Graph Pad Prism 5.0, а затем в системе SAS 6.12. Для получения описательных характеристик изучаемых переменных использовались соответствующие процедуры SAS (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Непрерывные переменные описаны в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с использованием критериев Манна-Утти и критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось точным критерием Фишера (двусторонний вариант). Однофакторный и многофакторный анализ влияния различных клинических факторов на уровни ОРТ к АДФ осуществлялся методом линейной логистической регрессии. Для всех критериев статистически достоверным принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в исследование включено 188 пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановое ЧКВ. Средний возраст составил $61,4 \pm 10,7$ лет, среди включённых пациентов преобладали мужчины — 76%. Самым частым фактором риска была артериальная гипертензия, которая регистрировалась у 91,4% пациентов, 32,4% больных имели курение в анамнезе. Сахарный диабет отмечался у 21,3% больных, ожирение с $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ — у 42,6%. Большинство больных (88,9%) на момент включения в исследование имели стабильную стенокардию II–III ФК, 68,1% больных переносили в прошлом ОКС, а 11,2% — операцию АКШ; ИИ или ТИА имели в анамнезе 6,9% больных, у 9,5% больных имела клиника перемежающейся хромоты.

На фоне приема липидснижающей терапии среднее значение общего холестерина составило $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности — $2,9 \pm 1,0$ ммоль/л.

Все больные принимали бета-блокаторы, ИАПФ, статины, нитраты, антагонисты кальция, аспирин

Таблица 1

Клиническая характеристика больных стабильной ИБС

Всего, n (%)	188 (100)
Возраст, (М±SD)	61,4±10,7
Мужчины, n (%)	143 (76)
Женщины, n (%)	45 (24)
Артериальная гипертензия, n (%)	172 (91,4)
Курение	
– в анамнезе, n (%)	61 (32,4)
– в настоящее время, n (%)	44 (23,4)
– общее количество, n (%)	105 (55,8)
Сахарный диабет, n (%)	40 (21,3)
Глюкоза (М±SD), ммоль/л	5,6±1,0
Общий холестерин (М±SD), ммоль/л	4,7±1,2
Холестерин липопротеидов низкой плотности (М±SD), ммоль/л	2,9±1,0
Индекс массы тела $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, n (%)	80 (42,6)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (5,9)
Креатинин (М±SD), мкмоль/л	80,3±16,6
Скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD (М±SD), мл/мин/1,73 м ²	83,0±17,8
Стабильная стенокардия ФК II–III, n (%)	167 (88,9)
ОКС более 1 месяца назад, n (%)	128 (68,1)
АКШ в анамнезе, n (%)	21 (11,2)
ИИ/ТИА в анамнезе более 1 месяца назад, n (%)	13 (6,9)
Перемежающаяся хромота, n (%)	18 (9,5)
Хроническая сердечная недостаточность (NYHA III), n (%)	10 (5,3)
ФВ левого желудочка $\leq 40\%$, n (%)	9 (4,8)

Таблица 2

Характеристика исходов, случившихся в течение 1 года наблюдения, у больных стабильной ИБС, перенесших плановое ЧКВ

Характеристика исходов	n* (%)
Тромботические исходы	20 (10,6%)
ОКС	16 (8,5%)
– обусловленный определённым/вероятным тромбозом стента	5 (2,7%)/1 (0,5%)
Ишемический инсульт/ТИА	4 (2,1%)
Тромбоэмболия лёгочной артерии	1 (0,5%)
Потребность в проведении повторной реваскуляризации	20 (10,6%)
В бассейне коронарных артерий	
– АКШ	1 (0,5%)
– все ЧКВ со стентированием	16 (8,5%)
– повторное ЧКВ в связи с рестенозом	5 (2,7%)
В бассейне сонных и подключичных артерий	3 (1,6%)
Все тромботические исходы и реваскуляризации	37 (19,7%)
– тромбоз стента+повторное ЧКВ в связи с рестенозом	11 (5,8%)
Геморрагические исходы	100 (53,2%)
Большие кровотечения	6 (3,2%)
Малые клинически значимые кровотечения	17 (9,0%)
Малые клинически незначимые кровотечения	96 (51,1%)
Большие и малые клинически значимые	22 (11,7%)

Примечание: * — наблюдение проводилось до наступления первого события, поэтому сумма больных с событиями может быть меньше общего количества событий.

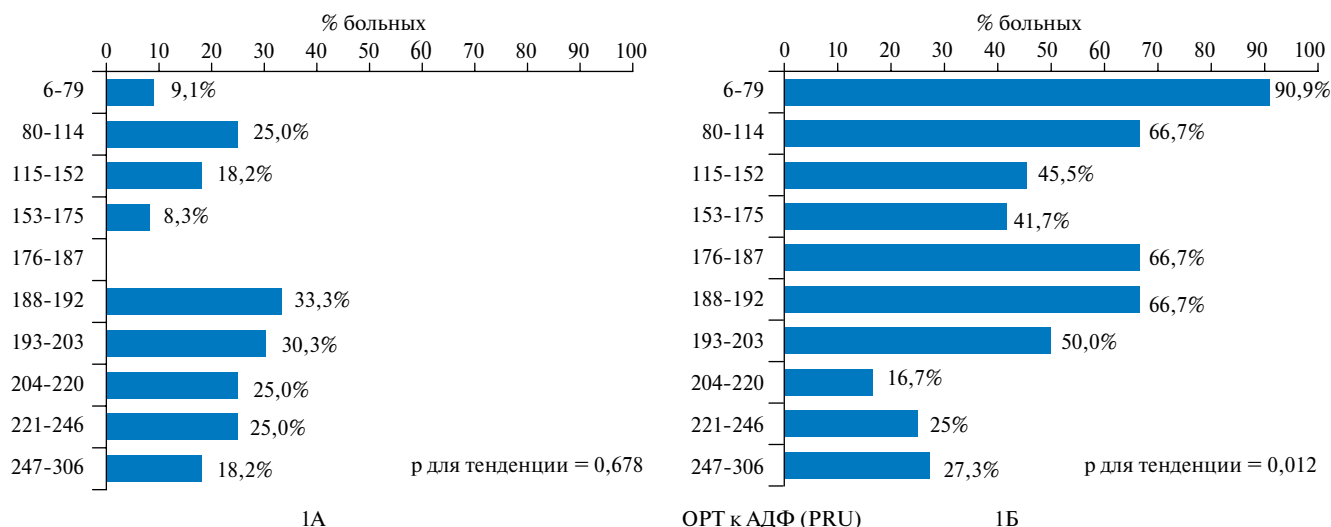


Рис. 1. Частота исходов и ОПТ к АДФ, n=115 (Децильный анализ).

А (расположен слева). Частота тромботических исходов и реваскуляризации в зависимости от величины ОПТ к АДФ.

Б (расположен справа). Частота малых, клинически незначимых кровотечений в зависимости от величины ОПТ к АДФ.

и блокатор $P2Y_{12}$ рецепторов в соответствии с рекомендациям ЕОК по реваскуляризации от 2014 года.

Длительность периода наблюдения за больными была от 3-х месяцев до 2,1 лет и в среднем составила $1,09 \pm 0,3$ лет. Характеристика случившихся тромботических и геморрагических исходов у 188 больных представлена в таблице 2.

За период наблюдения тромботические исходы отмечены у 20 больных (10,6%). Среди тромботических исходов было 16 различных проявлений ОКС, среди которых были тромбозы стента (5 определённых и 1 вероятный). За период наблюдения случилось также два ишемических инсульта, две ТИА и одна ТЭЛА. У одного пациента отмечалось одновременно возникновение ТИА и неспровоцированной ТЭЛА.

Потребность в проведении повторной реваскуляризации возникла у 20 больных. У 16 больных в связи с усугублением клинической картины стенокардии выполнено повторное ЧКВ с установкой стентов, при этом у 5 пациентов причиной стенокардии был рестеноз. У одного пациента была выполнена операция АКШ. У трёх пациентов выполнены операции на сонных и подключичных артериях.

Объединённая конечная точка, включающая тромботические исходы и процедуры реваскуляризации была отмечена у 37 (19,7%) больных, среди которых тромбоз установленного стента и повторное ЧКВ в связи с рестенозом было у 11 (5,8%) пациентов.

За период наблюдения у 100 (53,2%) больных случились геморрагические осложнения. Большие кровотечения (типы 3-5 BARC) случились у 6 больных. Среди больших кровотечений было два желудочно-кишечных кровотечения, потребовавших экстренной госпитализации и эндоскопического лечения, одна пульсирующая гематома со снижением гемоглобина

на 30 г/дл, одно носовое кровотечение, потребовавшее госпитализации с проведением задней тампонады носа, одно внутримозговое кровоизлияние в кавернозную гемангиому продолговатого мозга, один геморрагический инсульт.

МКЗ кровотечения (тип 2BARC), потребовавшие обращения за медицинской помощью, случились у 17 (9,0%) больных. Среди МКЗ кровотечений отмечались кровоизлияние в склеру глаза (n=2), спонтанное кровотечение из ушной раковины в сочетании с кровоизлиянием в склеру глаза (n=3), геморроидальные кровотечения (n=3), кровянистые выделения из уретры (n=2), метроррагии (n=2), обильные носовые кровотечения, потребовавшие в одном случае проведения коагуляции слизистой оболочки носа (n=2), появление спонтанных и индуцированных гематом размером более 15 см (n=1), микрогематурия (n=2).

Самыми частыми были МКНЗ кровотечения (тип 1 BARC), они отмечались у 96 (51,1%) из обследованных пациентов и были представлены спонтанными и индуцированными травмой подкожными гематомами (n=26), кровоточивостью десен (n=4), повышенной кровоточивостью после порезов в результате бритья (n=4) и при взятии анализа крови (n=5), эпизодическим появлением нескольких капель крови в кале (n=4). У 53 больных были сочетания МКНЗ кровотечений, в том числе у 15 пациентов совместно с носовыми кровотечениями.

Одновременно большие и МКЗ кровотечения (типы 2-5 BARC) случились у 22 (11,7%) больных.

Количество тромбоцитов в группах больных со всеми кровотечениями и без кровотечений достоверно не отличалось и составило, соответственно, $231,4 \pm 56,9 \times 10^9/\text{л}$ и $222,1 \pm 49,9 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,27$.

ОПТ к АДФ на фоне приёма клопидогрела была исследована у 115 больных через 5-12 месяцев после ЧКВ. Распределение величин ОПТ к АДФ у обследованных приближалось к нормальному. Среднее значение ОПТ составило $174,1 \pm 62,9$ PRU (минимум — 6, максимум — 306 PRU).

Для предварительной оценки возможной связи тромботических исходов и реваскуляризации с величиной ОПТ к АДФ использовали децильный анализ. Как видно из данных, представленных на рисунке 1А, пациенты с тромботическими исходами и реваскуляризациями равномерно распределились по всем децилям величин ОПТ к АДФ.

При сравнении подгруппы больных без кровотечений с подгруппой больных с МКНЗ кровотечениями были выявлены различия между средними значениями ОПТ к АДФ, соответственно $186,1 \pm 57,3$ PRU и $155,5 \pm 63,5$ PRU ($p=0,01$). Также выявлены различия между средними значениями ОПТ к АДФ в подгруппах, объединивших больных с большими и МКЗ кровотечениями и больными с МКНЗ кровотечениями, соответственно $196,0 \pm 59,9$ PRU и $155,5 \pm 63,5$ PRU, $p=0,03$ (рис. 2).

Принимая во внимание, что МКНЗ кровотечения были самыми частыми и отмечались более чем у половины (51,1%) обследованных больных, мы отдельно проанализировали их распределение в зависимости от величины ОПТ к АДФ. Как видно из данных, представленных на рисунке 1Б, частота МКНЗ кровотечений возрастала при значениях ОПТ к АДФ менее 205 PRU, с достижением максимума у больных, попавших в первый дециль распределения ОПТ к АДФ (6-79 PRU).

Для поиска отрезной точки, наилучшим образом характеризующей взаимосвязь частоты МКНЗ кровотечений с величиной ОПТ к АДФ, у 115 пациентов была рассчитана вероятность (ОШ) развития МКНЗ кровотечений при пошаговых значениях ОПТ к АДФ (5 PRU). Как видно из данных, представленных на рисунке 3, наибольшее ОШ для МКНЗ кровотечений при минимальном диапазоне 95% доверительного интервала наблюдалось при величинах ОПТ к АДФ, равных 205-208 PRU. Для величин ОПТ к АДФ <205 PRU риск возникновения МКНЗ кровотечений составил 5,8 (95% ДИ 2,2-14,9), $p=0,0003$. Для величин ОПТ к АДФ <208 PRU риск развития МКНЗ кровотечений составил 6,0 (95% ДИ 2,2-16,2, $p=0,0004$). В качестве отрезной точки в нашем исследовании была выбрана величина ОПТ к АДФ=205 PRU, все величины ОПТ к АДФ менее 205 PRU в дальнейшем условно считали “низкими”, более 205 PRU — “высокими”.

Исследование полиморфных вариантов генов, кодирующих активность цитохрома P450 CYP2C19 (*1,*2,*3,*17) проведено у 185 больных. Носительство аллелей ослабленного метаболизма CYP2C19*1/*2 и *2/*2 выявлено, соответственно, у 20,5% и 1,6%

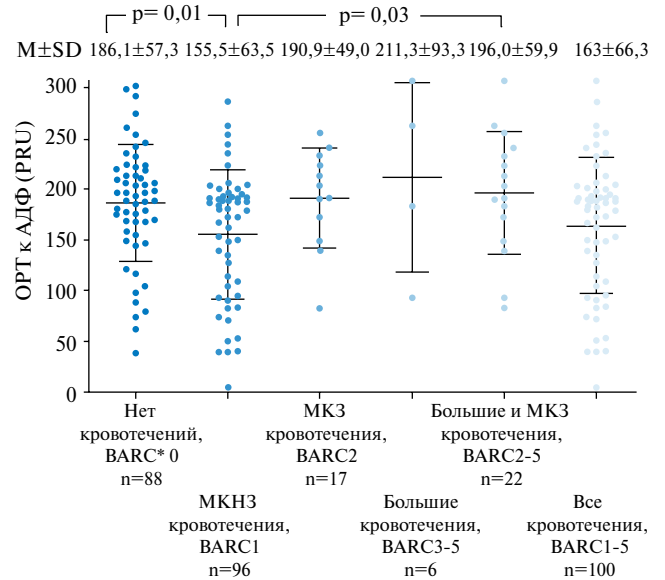


Рис. 2. Сравнение уровней ОПТ к АДФ у больных в зависимости от наличия и вида кровотечения (n=115 с измеренной ОПТ к АДФ).

Сокращение: BARC (Bleeding Academic Research Consortium) — классификация кровотечений.

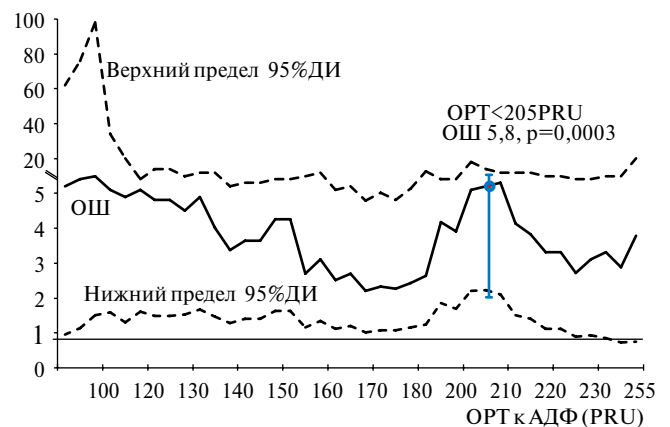


Рис. 3. Вероятность развития МКНЗ кровотечений в зависимости от величины ОПТ к АДФ, n=115. Поиск отрезных точек.

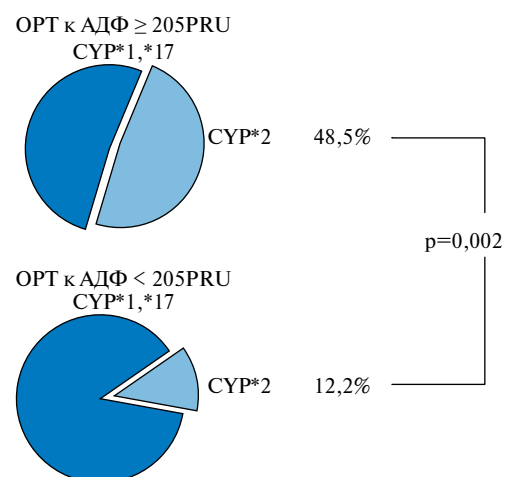


Рис. 4. Встречаемость полиморфных вариантов CYP2C19*1,*2,*3,*17, n=185 и зависимость носительства аллелей CYP2C19 (*1/*2 и *2/*2) от величины ОПТ к АДФ, n=115.

Таблица 3

Клинические и генетические показатели, связанные с “высокими” (≥ 205 PRU) значениями ОРТ к АДФ (метод логистической регрессии, многофакторный анализ)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст >65 лет	2,1	0,7-6,1	0,1
Женский пол	4,0	1,2-13,6	0,02
Сахарный диабет	5,3	1,6-17,0	0,005
Носительство полиморфизмов CYP2C19*1/*2, *2/*2	6,1	2,1-16,9	0,0006
Прием клопидогрела в дозе 150 мг в сутки	0,13	0,006-2,7	0,2

больных. Аллель CYP2C19*1/*3 обнаружен у 0,5% больных. Гетерозиготные аллели усиленного метаболизма CYP2C19*17, приводящие к повышению активности цитохрома и ускорению метаболизма клопидогрела, обнаружены в 24,3% случаев, гомозиготные — в 7,6% случаев. Одновременное носительство аллелей *2/*17 выявлено у 5,4% больных.

Частота носительства аллелей, ассоциированных со снижением метаболизма клопидогрела в зависимости от величины ОРТ, представлена на рисунке 3. Частота носителей медленно функционирующих аллелей оказалась существенно выше у больных с “высокой” ОРТ к АДФ (≥ 205 PRU) по сравнению с “низкой” ОРТ к АДФ (< 205 PRU), соответственно, 48,5% и 12,2%, $p=0,002$. Носительство аллелей CYP2C19*1,*3*17 не влияло на увеличение или уменьшение значений ОРТ к АДФ.

Результаты поиска клинических и генетических факторов, ассоциированных с “высокой” (≥ 205 PRU) и “низкой” ОРТ к АДФ (< 205 PRU) с помощью метода логистической регрессии представлены в таблице 3. “Высокая” ОРТ к АДФ ассоциировалась с женским полом, наличием сахарного диабета, носительством медленно функционирующего аллеля метаболизма клопидогрела. Единственным показателем, для которого имелась тенденция к наличию отрицательной связи с “высокой” ОРТ к АДФ, оказался приём клопидогрела в дозе 150 мг в сутки — ОШ 0,13, (95% ДИ 0,006-2,7), $p=0,2$.

Повторный расчёт риска развития МКНЗ кровотечений при значениях ОРТ к АДФ < 205 PRU среди обследованных 115 больных с учётом поправки на пол, возраст и клинические факторы риска оказался ещё выше — 7,8 (95% ДИ 2,6-23,3), $p=0,0002$.

Клинические исходы у пациентов с МКНЗ кровотечениями были сравнены с исходами больных без МКНЗ кровотечений в период наблюдения. Как видно из данных, представленных в таблице 4, частота всех тромботических исходов и реваскуляризаций в указанных группах не различалась. Тем не менее, суммарная частота тромбозов стентов и повторных ЧКВ в связи с развитием рестенозов была меньше в группе больных с МКНЗ кровотечениями, 2,08% против 9,78% ($p=0,02$), так же, как и частота тромбозов стентов: 0 против 6,52%, $p=0,021$. Сравнимые группы не различались по частоте больших кровотечений: 3,13% против 3,26% ($p=0,9$). У больных с МКНЗ кровотечениями имелась тенденция к увеличению МКЗ кровотечений: 11,46% против 6,52%, $p=0,24$.

Следует особо подчеркнуть, что в группе больных с МКНЗ кровотечениями, по сравнению с остальными пациентами, чаще из-за возникавших кровотечений отмечался нерегулярный приём аспирина, соответственно: 15,6 и 2,2%, $p=0,001$ и клопидогрела, соответственно: 14,6 и 4,3%, $p=0,017$. У больных с МКНЗ кровотечениями величина ОШ с поправкой на пол и возраст для “нерегулярного приёма аспирина” составила 6,9 (95% ДИ 1,5-31,8), $p=0,01$; а для “нерегулярного приёма клопидогрела” — 3,9 (95% ДИ 1,2-12,8), $p=0,02$.

Обсуждение

Наше исследование посвящено поиску предикторов кровотечений у пациентов, получающих комбинацию аспирина и клопидогрела (ДАТТ) после планового ЧКВ. Согласно литературным данным, частота всех кровотечений напрямую связана с режимом дозирования, характеристиками принимаемых антитромботических препаратов, а также с наличием сопутствующей патологии и у больных стабильной ИБС после ЧКВ, получающих комбинацию

Таблица 4

Частота основных исходов у больных в зависимости от наличия или отсутствия малых клинически незначимых кровотечений в период наблюдения

Характеристика исходов и общее количество больных с исходами (n)	Больные с исходом, (%)		P ₁₋₂
	Больные с МКНЗК, n=96 (1)	Больные без МКНЗК, n=92 (2)	
Все тромботические исходы и реваскуляризации, (n=37)	16,7	22,8	0,288
Тромбоз стента+повторное ЧКВ в связи с рестенозом, (n=11)	2,1	9,8	0,02
Тромбоз стента, (n=6)	0	6,5	0,021
Большие кровотечения, (n=6)	3,1	3,3	0,9
Малые, клинически значимые кровотечения, (n=17)	11,5	6,5	0,238
Большие и малые, клинически значимые кровотечения, (n=22)	14,6	8,7	0,209

цию аспирина и клопидогрела, составляет от 1,7 до 8,8% в год [3, 4].

При изучении антитромботических препаратов особое внимание уделяется большим кровотечениям — как наиболее жизнеугрожающим. Причина крупных кровотечений в большинстве случаев предопределена сопутствующей патологией (анамнез язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки, новообразования, крупные кровотечения в анамнезе и т.д.), которая является пусковым фактором кровотечения. У больных стабильной ИБС, принимавших ДАТТ в течение 28 месяцев в исследовании CHARISMA, частота больших кровотечений составила всего 1,7% [4]. Малые кровотечения встречаются значительно чаще и порой являются необоснованной причиной преждевременного прекращения ДАТТ.

В нашем исследовании, включившем пациентов стабильной ИБС, принимавших ДАТТ, частота крупных кровотечений составила 3,2%, а малых — 51,1%, что близко к результатам других авторов [11, 12], обнаруживших малые (“надоедливые”) кровотечения соответственно у 85,7% и 28,9% больных ИБС, принимавших ДАТТ после успешных ЧКВ.

Любое кровотечение негативно сказывается на прогнозе больных, что, в случае большого кровотечения, связано с его последствиями, а в случае малых (“надоедливых кровотечений”) — с отказом от дальнейшего использования антитромбоцитарных препаратов, что подтвердили результаты нашего исследования: среди больных с МКНЗ кровотечениями нерегулярно принимали аспирин — 15,6%, а клопидогрел — 14,6%, что было достоверно чаще, чем у больных без МКНЗ кровотечений. Близкие результаты получены Roy et al. [11]: до 11,1% больных прекращают прием клопидогрела из-за малых, не имевших клинического значения, но “надоедливых” кровотечений.

На протяжении последних 50 лет различными способами изучается функция тромбоцитов у больных ИБС, однако методы исследования функции тромбоцитов имеют большие ограничения, связанные с отсутствием стандартизации. Появление прибора VerifyNow позволило избежать ошибок, связанных с преаналитическим этапом. Большинство попыток последних лет доказать связь ОПТ к АДФ с исходами в основном связаны с использованием прибора VerifyNow.

Величина ОПТ к АДФ, ассоциированная с тромботическими осложнениями, зависит от конкретной ситуации и продолжает изучаться, тем не менее, эксперты ЕОК [13], опираясь на результаты исследований (ADAPT-DES, GRAVITAS), указывают на пороговую величину ОПТ к АДФ=208 PRU для Verify-Now. “Высокая” ОПТ к АДФ (>208 PRU) является независимым и сильным предиктором тромботических осложнений (ранний тромбоз стента) после ЧКВ у больных ОКС, получающих клопидогрел. У стабильных больных эта связь менее очевидна.

Однако специально спланированные исследования ARCTIC и TRIGGER-PCI не показали зависимости клинических исходов от величины ОПТ к АДФ, поэтому значимость исследования ОПТ к АДФ в рекомендациях ЕОК, Американской ассоциации кардиологов имеет невысокую степень доказательности (класс II, уровень b). Позиция экспертов Рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества такова, что исследование ОПТ может обсуждаться у отдельных больных ОКС после ЧКВ, получающих клопидогрел, когда результат может повлиять на выбор другого блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов. Например, в случае неожиданного тромбоза стента на фоне приверженности к клопидогрелу, а также при очень высоком риске тромбоза стента — при ЧКВ на единственной проходимой артерии, на стволе ЛКА, бифуркации ЛКА.

Анализ тромботических событий не был непосредственной целью нашего исследования, частота ОКС, обусловленного определённым и вероятным тромбозом стента, оказалась небольшой, что не позволило проанализировать взаимосвязь между тромботическими исходами и величиной ОПТ к АДФ.

Основной задачей нашего исследования была попытка уточнить наличие возможной взаимосвязи ОПТ к АДФ с наиболее часто встречающимися МКНЗ кровотечениями.

В нашем исследовании, выполненном у больных стабильной ИБС, распределение значений ОПТ к АДФ приближалось к нормальному. Анализ средних значений ОПТ к АДФ в подгруппах больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия кровотечений, показал, что минимальные значения отмечены в подгруппе больных с МКНЗ кровотечениями, которая, к тому же, оказалась самой многочисленной. Децильный анализ распределения больных с МКНЗ в зависимости от величины ОПТ к АДФ обнаружил, что число больных с МКНЗ кровотечениями нарастает по мере снижения величины ОПТ к АДФ.

В качестве отрезной точки мы выбрали величину ОПТ к АДФ в 205 PRU, так как для этого значения ОПТ было установлено наибольшее ОШ для вероятности развития МКНЗ кровотечения при минимальном диапазоне 95% доверительного интервала (рис. 3). Все величины ОПТ к АДФ менее 205 PRU в дальнейшем условно считали “низкими”, более 205 PRU — “высокими”. Для величин ОПТ <205 PRU относительный риск МКНЗ кровотечений составил 5,8 (95% ДИ 2,2-14,9), $p=0,0003$. Взаимосвязь “низкой” ОПТ к АДФ с риском МКНЗ кровотечений подтвердил метод логистической регрессии: ОШ МКНЗ кровотечений у больных с ОПТ к АДФ менее 208 PRU составило 6,0 (95% ДИ 2,2-16,2), $p=0,0004$. Наши результаты близки к данным исследования ADAPT-DES, в котором ОПТ к АДФ <208 PRU ассоциировалась с развитием кровотечений. Также в исследова-

нии ARMYDA-BLEEDS, риск больших кровотечений увеличивался в 4,5 раза у больных после ЧКВ с величиной ОРТ к АДФ <189 PRU [14].

Носительство аллеля ослабленного метаболизма клопидогрела (CYP2C19*2) обнаружено у 22,2% больных, а аллеля ускоренного метаболизма (CYP2C19*17) — в 32,5% случаев. Распределение аллельных вариантов CYP2C19*1,*2,*17 совпадало с данными исследования Комарова А.Л. и соавт. [9], проведенном на жителях центрального региона РФ. Носительство аллеля CYP2C19*2 ассоциировалось с “высокой” ОРТ к АДФ, в то время как другие генетические полиморфизмы CYP2C19*1,*3,*17 не были связаны с величиной ОРТ к АДФ. Наши данные согласуются с данными исследования GIFT, в котором было показано, что величина ОРТ к АДФ была выше в 2,5 и 4,5 раза при соответственно гетеро- и гомозиготном носительстве CYP2C19*2 [15].

С целью поиска клинических и генетических факторов, влияющих на величину ОРТ к АДФ, был проведен многофакторный анализ, который позволил выделить показатели, ассоциированные с “высокой” ОРТ к АДФ. Женский пол, наличие сахарного диабета, носительство медленно функционирующих аллелей метаболизма клопидогрела ассоциировались с “высокой” ОРТ к АДФ. Единственным показателем, наличие которого ассоциировалось с тенденцией к уменьшению значений ОРТ к АДФ, оказался приём клопидогрела в удвоенной дозе — ОШ 0,13 (95% ДИ 0,006–2,7), $p=0,2$.

В нашем исследовании МКНЗ кровотечения оказались наиболее частыми, 51,1% больных отметили их появление в течение периода наблюдения. Эти кровотечения не сопровождалось снижением количества тромбоцитов и появились в связи с ДАТТ. Результаты нашего исследования позволяют считать их следствием эффективно проводимой антитромбоцитарной терапии, т.к.

частота тромбозов стента и повторных реваскуляризации в связи с рестенозом в нашем исследовании оказалась достоверно меньше в группе пациентов с МКНЗ кровотечениями. Более того, среди 96 больных с МКНЗ кровотечениями не было ни одного тромбоза стента против 6 тромбозов стентов, случившихся у остальных 92 больных. Ещё один интересный факт, полученный в нашем исследовании — это отсутствие взаимосвязи между малыми и большими кровотечениями. Частота крупных кровотечений оказалась совершенно одинаковой у больных с наличием и отсутствием МКНЗ кровотечений.

Заключение

У больных ИБС, получающих ДАТТ в связи с плановым ЧКВ в течение 12 месяцев, частота больших кровотечений составила 3,2%, МКЗ кровотечений — 9%, МКНЗ кровотечений — 51,1%. МКНЗ кровотечения послужили причиной прерывания ДАТТ у 14–15% больных ИБС после планового ЧКВ. Значение ОРТ к АДФ менее 205 PRU у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ, в 7,8 раз повышает риск развития МКНЗ кровотечений.

У больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после ЧКВ в течение 12 месяцев, не обнаружено взаимосвязи тромботических исходов и реваскуляризации с величиной ОРТ к АДФ. Обнаружена взаимосвязь между величиной ОРТ к АДФ и носительством медленно функционирующих аллелей метаболизма клопидогрела.

МКНЗ кровотечения не связаны с крупными кровотечениями и отражают эффективно проводимую антитромбоцитарную терапию, что подтверждается меньшей частотой повторных реваскуляризации в связи с рестенозом и отсутствием тромбозов стентов у пациентов с МКНЗ кровотечениями.

Литература

1. Baber U, Mehran R, Sharma SK, et al. Impact of the Everolimus -Eluting Stent on Stent Thrombosis: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials JACC 2011; 58:15: 1569-77.
2. Jason B, Lindsey JB, et al. Prognostic Impact of Periprocedural Bleeding and Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention in Unselected Patients: Results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry JACC 2009; 2: 11:1074-82.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 19: 2411-20.
4. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al. Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial Circulation 2010; 121: 2575-83.
5. Gratsiansky NA. Antiplatelet therapy for coronary heart disease. Some of the problems and achievements. Atherothrombosis 2010;1: 2-52 Russian (Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. Атеротромбоз 2010, 1: 2-52).
6. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011; 305: 1097-105.
7. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007; 115: 17: 2344-51.
8. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA 2010; 304: 1821-30.
9. Komarov AL, Panchenko EP, Donnikov AE, et al. Factors determining clinical effectiveness of clopidogrel and prognosis of patients with stable ischemic heart disease. Cardiology 2011; 2: 8-18 Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е. и соав. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. Кардиология 2011; 2: 8-18).
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium Circulation, 2011; 123: 23: 2736-47.
11. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. Am J cardiology 2008; 102: 1614-7.
12. Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. Am Heart J 2010; 159: 871-5.
13. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. EurHeart J. 2014; 35: 4: 209-15.
14. Patti G, Demail M, Pasceri V, et al. Usefulness of Platelet Response to Clopidogrel by Point-of-Care Testing to Predict Bleeding Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study. Am Coll Cardiology 2011; 107: 7: 995-1000.
15. Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on the Effect of High- and Standard-Dose Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2012; 59: 1928-37.