

Л.Г. Гелис,
Е.А. Медведева,
И.И. Русских

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
Минск, Беларусь

УДК 616.155.2–072.85:616.12–009.72]–092

Распространенность и клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, стентирование коронарных артерий, резистентность к антиагрегантной терапии, профилактика повторных коронарных событий.

для цитирования. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Русских И.И. Распространенность и клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017, Т. 1, №1, С. 57–64.

Цель исследования

Оценить распространенность и клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией при разных стратегиях лечения.

Материалы и методы

В исследование включено 127 пациентов с нестабильной стенокардией (НС). В зависимости от избранной стратегии лечения пациенты были разделены на три группы (Г): 1Г– 53 пациента с эндоваскулярным лечением, 2Г составили 57 пациентов с консервативной стратегией лечения, и 3Г представили 17 пациентов с хирургической тактикой ведения. Оценка функциональной активности тромбоцитов выполнялась на импедансном агрегометре Мультиплет с определением ASPI-теста и ADP- теста на 5–7 сутки после начала приема дезагрегантной терапии. Динамическое наблюдение за агрегацией тромбоцитов выполнялось через 1, 6, 12, месяцев для выявления первичной и вторичной резистентности к антиагрегантам.

Результаты

Пациенты с НС при разных стратегиях лечения имели достаточно высокий процент выявленной резистентности к антиагрегантам: 1Г–26,4%, 2Г–45,6%, 3Г– 47%, что в дальнейшем

(за 18 месяцев наблюдения) привело к развитию повторных коронарных событий.

Сердечно-сосудистые осложнения развились у 38 лиц (29,9%) с НС за 18 месяцев наблюдения, из них у 29 пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ). Риск развития повторных коронарных событий у лиц с ВОРТ значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантам: относительный риск $OR=5,5$; доверительный интервал [95%ДИ 2,7–19]; $p=0,0001$. Выявление одновременной резистентности к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте (АСК) выявлено у 6,3% пациентов и связано с высоким риском повторных коронарных событий в течение 18 месяцев наблюдения ($r=0,74$; $p=0,0002$), при этом относительный риск составил $OR=8,9$ в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал [95%ДИ 6,7–31]; $p=0,0001$.

Заключение

Определение функциональной активности тромбоцитов у лиц с НС, независимо от стратегии лечения, позволяет своевременно выявлять высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов и принимать решение о выполнении коррекции терапии.

L.G. Gelis,
E.A. Medvedeva,
I.I. Russkih

Scientific and Practical Center of Cardiology of the Republic of Belarus, Minsk

Prevalence and Clinical Significance of high Residual Platelet Reactivity in Patients with Unstable Angina

Key words: *unstable angina, resistance to antiplatelet therapy, stenting of coronary arteries, prevention of recurrent coronary events.*

FOR REFERENCES. Gelis L.G., Medvedeva E.A., Russkih I.I. Prevalence and Clinical Significance of high Residual Platelet Reactivity in Patients with Unstable Angina. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2017, vol. 1, no. 1, pp. 58–65.

The aim of the study

was to evaluate the prevalence and clinical significance of high residual platelet reactivity in patients with unstable angina in different treatment strategies.

Methods

The study included 127 patients with unstable angina (UA). Depending on the chosen treatment strategy, the patients were divided into three groups (G): 1G – 53 patients with endovascular treatment, 2G – 57 patients with a conservative treatment strategy and 3G included 17 patients with surgical tactics. Assessment of functional activity of platelets was performed on the impedance aggregometry Multiplate with the definition of ASPI-test and ADP – test on day 5–7 after the start of desagregants therapy. Dynamic monitoring of platelet aggregation was performed after 1, 6, 12, months to identify primary and secondary resistance to antiplatelet agents.

Results

Patients with UA with different treatment strategies had a fairly high percentage of detected resistance to antiplatelet agents: 1G–26,4%, 2G–45,6%, 3G – 47% which in the future (within 18 months

of observation) resulted in the development of recurrent coronary events. Cardiovascular complications occurred in 38 individuals (29,9%) with UA within 18 months follow-up, of whom 29 patients had high residual platelet reactivity. The risk of recurrent coronary events in patients with high residual platelet reactivity is significantly higher than in patients sensitive to antiplatelet agents: relative risk $RR=5,5$; confidence interval [95% CI of 2.7–19]; $p=0.0001$. Simultaneous resistance to clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA) was detected in 6.3% of patients which was associated with a high risk of repeated coronary events within 18 months of observation ($r=0.74$; $p=0.0002$), while the relative risk was $RR=8.9$ in comparison with patients with good sensitivity to antiplatelet agents; confidence interval [95% CI 6,7–31]; $p=0.0001$.

Conclusion

Determination of functional activity of platelets in individuals with UA, regardless of treatment strategy, allows identification of high residual platelet reactivity in patients receiving antiplatelet agents and making a decision on the correction of the treatment.

Введение

В целях профилактики атеротромботических осложнений пациентам с нестабильной стенокардией назначают двойную дезагрегантную терапию. Клинические данные свидетельствуют о том, что ни ацетилсалициловая кислота, ни клопидогрел в стандартных дозах при отсутствии контроля за антитромбоцитарной активностью не могут в полной мере гарантировать эффективность дезагрегантной терапии, направленной на снижение

риска развития повторных острых сосудистых событий [1, 2, 3]. Новое поколение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел и тикагрелор – позволяет улучшить прогноз после острого коронарного синдрома (ОКС). Тем не менее, клопидогрел остается наиболее часто применяемым блокатором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в связи с высокой стоимостью новых препаратов и наличием на рынке менее дорогостоящих воспроизведенных антитромбоцитарных лекарственных средств (дженериков) [2, 3, 4, 5]. Проблема

индивидуального подбора антиагрегантной терапии в настоящее время находится на стадии клинических исследований. До сих пор нет четкого алгоритма обследования пациентов с целью выявления факторов риска высокой реактивности тромбоцитов, рекомендаций по коррекции антиагрегантной терапии, основывающихся на контролируемых лабораторных исследованиях. В связи с этим, чрезвычайно важным становится проведение дальнейших исследований по изучению клинических последствий лабораторной резистентности к антитромбоцитарным препаратам у пациентов с нестабильной стенокардией при разных стратегиях лечения.

Цель

Оценить распространенность и клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией при разных стратегиях лечения.

Материалы и методы

В настоящее исследование включено 127 пациентов с нестабильной стенокардией (НС). Критерии включения в исследование: впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия, ассоциированная с электрокардиографическими признаками, свидетельствующими об острой ишемии миокарда (элевация сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T), длительностью не более 4 недель от начала обострения.

Критерии исключения: 1) лица с ишемической болезнью сердца и наличием сердечной недостаточности IIБ и выше (по Стражеско-Василенко), 2) поражением клапанов сердца, требующих хирургической коррекции, 3) острым инфарктом миокарда, 4) постоянной и персистирующей формой фибрилляции предсердий, 5) острым нарушением мозгового кровообращения, 6) тромбоэмболией легочной артерии, 7) тромбофлебитом нижних конечностей, 8) другими острыми воспалительными заболеваниями различных органов и систем, 9) заболеваниями крови.

Средний возраст составил $61,2 \pm 7,3$ года. Всем пациентам выполнялась коронароангиография (КГР) в сроки от 1 до 3 суток после поступления в стационар. По результатам КГР одно- и двухсосудистое поражения

коронарных артерий (КА) выявлено у 53 пациентов, которым выполнено стентирование КА. Многососудистое поражение выявлено у 24 лиц, из которых 17 пациентам выполнено коронарное шунтирование. Промежуточные стенозы коронарных артерий зарегистрированы у 20 пациентов, КА без видимой патологии у 17 пациентов, и у 13 лиц выявлены признаки гипоплазии одной или двух коронарных артерий. Сроки наблюдения – $1,6 \pm 1,1$ года.

В зависимости от избранной стратегии лечения пациенты были разделены на три группы (Г): 1Г – 53 пациента с эндоваскулярной стратегией лечения, 2Г составили 57 пациентов с консервативной стратегией лечения, и 3Г представили 17 пациентов с хирургической тактикой ведения. В 1Г среднее количество стентов составило $1,8 \pm 0,4$ на одного пациента. 2Г включила в себя 20 пациентов с промежуточными стенозами коронарных артерий, 7 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, которые отказались от выполнения хирургического вмешательства, 17 пациентов с КА без видимой патологии и 13 лиц с признаками гипоплазии одной или двух коронарных артерий. Все пациенты 3Г имели многососудистое поражение КА, коронарное шунтирование выполнялось в условиях искусственного кровообращения 12 пациентам и 5 лицам на работающем сердце. До оперативного вмешательства двойная антиагрегантная терапия отменялась за 5–7 дней и проводилась длительная антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами.

Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых лиц с нестабильной стенокардией представлена в таблице 1.

Представленные результаты свидетельствуют о сопоставимости пациентов в группах по основным клинико-anamnestическим и инструментальным данным.

Всем пациентам выполнялись: общий анализ крови цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Micros 60 (Франция), биохимический анализ крови с определением липидного спектра, уровня тропонина I, высокочувствительного С-реактивного белка, уровня миелопероксидазы (МПО). Проводилась оценка коагуляционно-плазменного гемостаза с выполнением теста генерации тромбина, определением уровня фибриногена, фактора Виллебранда.

Показатель	1Г	2Г	3Г
Кол-во пациентов, n	53	57	17
Средний возраст (кол-во лет)	58,7±5,3	60,2±7,1	63,3±6,6
ИМТ>30кг/м ² , n (%)	14 (26,4%)	18 (31,6%)	5 (29,4%)
Мужчины, n (%)	34 (64,2%)	30 (52,6%)	11 (64,7%)
Сахарный диабет, n (%)	16 (30,2%)	18 (31,2%)	6 (35,3%)
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (67,9%)	37 (64,9%)	12 (70,6%)
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (28,3%)	16 (28%)	4 (23,5%)
Фракция выброса ЛЖ, %	53,1±6,1	51,8±7,7	50,4±5,9
ИЛСМ, ед	1,41 ± 0,36	1,46 ± 0,35	1,47 ± 0,4
Дислипидемия, n (%)	47 (88,7%)	50 (87,7%)	16 (94,1%)

Таблица 1.
Клинико-анамнестическая и инструментальная характеристика обследуемых пациентов с нестабильной стенокардией по группам

Примечание:
ИМТ- индекс массы тела;
ИМ- инфаркт миокарда;
ИЛСМ- индекс локальной сократимости миокарда

Оценка функциональной активности тромбоцитов выполнялась на импедансном агрегометре Мультиплет с определением ASPI-теста (индуктор – арахидоновая кислота) и ADP- теста (индуктор – АДФ) на 5–7 сутки после начала приема дезагрегантной терапии. Пациенты считались резистентными к клопидогрелу при величине площади под кривой AUC ADP- теста >46U, характеризующей высокую остаточную реактивность тромбоцитов (BOPТ), а резистентными к ацетилсалициловой кислоте (АСК) при AUC ASPI- теста >40U [6, 7]. Всем пациентам также выполнялась электрокардиограмма, эхокардиография, коронароангиография.

Пациенты всех групп были сопоставимы по результатам общего и биохимического анализов крови, данным импедансной агрегатогаммы (таблица 2), а также по сопутствующей терапии (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты).

Всем пациентам с НС при поступлении назначались антикоагулянты: синтетический селективный ингибитор активированного фактора X (Ха): фондапаринукс (арикстра) 2,5 мг/сут п/к или эноксапарин (Клексан) из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов подкожно. Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии составляла 6,8±1,1 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Помимо лечения

Таблица 2.
Лабораторные показатели в группах пациентов с нестабильной стенокардией на стационарном этапе

Примечание:
вЧСРБ- высокочувствительный с-реактивный белок

Показатель	1Г	2Г	3Г	p
ASPI-тест, AUC	43,2±9,2	46,8±10,1	47,8±7,41	нд
ADP-тест, AUC	44,8±8,3	45,2±7,4	46,2±9,1	нд
Пиковая концентрация тромбина, нМ	276,2±19,8	257,8±13,4	237,9±18,2	нд
MPV, фл	9,5±0,8	9,6±0,7	9,7±0,8	нд
Тропонин I, нг/мл	0,045±0,01	0,038±0,02	0,041±0,02	нд
Миелопероксидаза, пмоль/л	236,2±12,2	251,7±15,6	247,7±20,4	нд
вЧСРБ, г/л	3,9±0,6	4,1±0,3	4,3±0,2	нд

антикоагулянтами пациентам с нестабильной стенокардией назначалась двойная дезагрегантная терапия, включающая в себя клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг 1 раз в сутки, нагрузочные дозы составили для клопидогрела 600 мг перед стентированием коронарных артерий, для АСК – 300 мг. Оригинальный клопидогрел принимало 57 пациентов из 127 (44,9%), а дженерический – 70 человек (55,1%) (таблица 3).

Пациенты 1Г отличались тем, что им достоверно чаще назначался оригинальный клопидогрел в сравнении с пациентами 2Г (p=0,02) и 3Г (p=0,019).

После выписки из стационара визиты в клинику выполнялись в сроки 1, 6, 12, 18 месяцев для контроля агрегатогаммы и оценки клинических исходов. В исследовании изучался риск возникновения следующих конечных точек: летальные исходы, острый инфаркт миокарда, повторная нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие нарушения ритма.

Статистический анализ

Анализ полученных данных производился с расчетом средних значений и стандартного отклонения. Сравнение между двумя зависимыми выборками проводилось с помощью теста Вилкоксона, а между независимыми выборками методом Мана-Уитни. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические или непараметрические методы. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MSEXCELP, MedCalcStatisticalSoftware.

Результаты

На стационарном этапе из 127 пациентов с нестабильной стенокардией выявлено снижение чувствительности к клопидогрелу у 26 пациентов (20,5%), из них к дженерическому препарату у 19 (15%) лиц, к оригинальному клопидогрелу у 7(5,5%) пациентов; снижение

чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) зарегистрировано у 22 лиц (17,3%); у 8 человек (6,3%) выявлена двойная резистентность к клопидогрелу и АСК.

Анализируя число резистентных пациентов по группам, необходимо отметить, что у пациентов 1Г с эндоваскулярной стратегией лечения зарегистрировано меньшее число лиц с нечувствительностью к антиагрегантам, вероятнее всего потому, что большинству пациентов в 1Г назначался оригинальный клопидогрел (таблица 4).

Во 2Г и 3Г достоверно больше зарегистрировано пациентов с резистентностью к антиагрегантам, так как в этих группах преобладало назначение дженерического клопидогрела (75,4% и 76,5%), а у пациентов 3Г данный факт может быть также связан с влиянием системного воспалительного ответа при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением.

По результатам агрегатограммы, у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приема клопидогрела площадь под кривой AUC ADP-теста составила $75,6 \pm 7,2$ U через 7 дней лечения клопидогрелом, достоверно уменьшившись через 1 месяц контроля (на фоне п/к введения низкомолекулярных гепаринов и клинической стабилизации состояния), однако на протяжении одного года наблюдения оптимальных показателей достигнуто не было (менее 46 U) (таблица 5).

Для пациентов, чувствительных к клопидогрелу, показатель AUC ADP-теста на 7 суток составил $35 \pm 5,4$ U, через 6 и 12 месяцев контроля – $43,2 \pm 13,9$ U и $45,1 \pm 7,9$ U соответственно. При контроле агрегатограммы на амбулаторном этапе наблюдения лиц, исходно чувствительных к клопидогрелу, у 9 (8,9%) из 101 отмечалось появление сниженной чувствительности к препарату, что связано с заменой оригинального клопидогрела на дженерический препарат в сроки 6–8 месяцев после стентирования. Случаев самостоятельной отмены препарата за весь период наблюдения не было.

По данным импедансной агрегатограммы при выполнении ASPI-теста с арахидоновой кислотой через 5–7 дней приема АСК выявлено снижение чувствительности к АСК у 22 лиц (17,3%), при этом величина AUC ASPI-теста составила $61,6 \pm 6,8$ U (таблица 6). На следующих этапах наблюдения отмечалась лишь

Показатель	1Г (n=53)	2Г (n=57)	3Г (n=17)	Всего пациентов
Дженерический клопидогрел, n (%)	14 (26,4%)	43 (75,4%)	13 (76,5%)	70 (55,1%)
Оригинальный клопидогрел, n (%)	39 (73,6%)	14 (24,6%)	4 (23,5%)	57 (44,9%)

Таблица 3. Распределение оригинального и дженерического клопидогрела по группам пациентов с НС

Показатель	1Г	2Г	3Г	достоверность
Кол-во пациентов, n	53	57	17	-
Резистентные к клопидогрелу, n (%)	8 (15%)	14 (24,6%)	4 (23,5%)	P1Г-2Г=0,038 P1Г-3Г=0,04
Чувствительные к клопидогрелу, n (%)	45 (84,9%)	43 (75,4%)	13 (76,5%)	н/д
Резистентные к АСК, n (%)	6 (11,3%)	12 (21%)	4 (23,5%)	P1Г-2Г=0,041 P1Г-3Г=0,039
Чувствительные к АСК, n (%)	47 (88,7%)	45 (78,9%)	13 (76,5%)	н/д
Общее число резистентных, n (%)	14 (26,4%)	26 (45,6%)	8 (47%)	P1Г-2Г=0,02 P1Г-3Г=0,019

Таблица 4. Распределение пациентов с ВОРТ по группам

Показатель	AUC ADP- теста на 7-е сутки	AUC ADP- теста 1мес	AUC ADP- теста 6 мес	AUC ADP- теста 12мес
Чувствительные к клопидогрелу пациенты, n=101 (79,5%)	$35 \pm 5,4$	$38 \pm 5,3$	$43,2 \pm 13,9$	$45,1 \pm 7,9$
Резистентные к клопидогрелу, n = 26 (20,5 %)	$75,6 \pm 7,2$	$59,7 \pm 5,1^*$	$57,3 \pm 6,4$	$66,3 \pm 4,2$

Таблица 5. Динамика показателей AUC ADP – теста у лиц НС, чувствительных и резистентных к клопидогрелу

Примечание: * – достоверность различия показателей при сравнении с данными AUC ADP- теста на 7-е сутки приема клопидогрела при $p < 0,05$.

Показатель	AUC ASPI- теста на 7 сут	AUC ASPI- теста 1мес	AUC ASPI- теста 6 мес	AUC ASPI- теста 12мес
Чувствительные к АСК пациенты, n=105 (82,7%)	$29,4 \pm 9,4$	$26,1 \pm 5,3$	$38,6 \pm 13,9$	$42,7 \pm 8,7$
Резистентные к АСК пациенты, n=22 (17,3%)	$61,6 \pm 6,8$	$54,3 \pm 18,1$	$59,3 \pm 17,4$	$57,8 \pm 9,1$

Таблица 6. Динамика показателей AUC ASPI – теста у лиц НС, чувствительных и резистентных к АСК

тенденция к уменьшению показателя AUC ASPI – теста и оптимальных значений (AUC ASPI – теста < 40 U) достигнуто не было.

105 пациентов из 127 (82,7%) оказались чувствительными к АСК на фоне стандартной двойной антиагрегантной терапии. В подгруппе чувствительных к АСК пациентов уровень агрегации тромбоцитов через 7 дней лечения составил $29,4 \pm 9,4$ U ($p < 0,01$), через 6 месяцев наблюдения – $38,6 \pm 13,9$ U и увеличился до $42,7 \pm 8,7$ U через 12 месяцев контроля.

Осложнения	Чувствительные к антиагрегантам (n=79)	Резистентные к антиагрегантам (n=48)
Возвратная НС, кол-во случаев	8 (10,1%)	18 (37,5%)*
ИМ, кол-во случаев	-	6 (12,5%)*
Жизнеугрожающие нарушения ритма, кол-во случаев	-	2 (4,2%)
Летальность, кол-во случаев	1 (1,2%)	3 (6,25%)

Таблица 7.
Клинические исходы у лиц, чувствительных и резистентных к антиагрегантам за период наблюдения

Примечание:
* – достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

При оценке клинических исходов у лиц, перенесших нестабильную стенокардию, нами установлено следующее: в целом, за 18 месяцев наблюдения сердечно-сосудистые осложнения развились у 38 лиц (29,9%), из них у 29 пациентов с ВОРТ, преимущественно с резистентностью к клопидогрелу (у 17 пациентов) и невозможностью замены на оригинальный клопидогрел или тикагрелор, а также при выявленной двойной резистентности к клопидогрелу и АСК у 8 пациентов (6,3%).

Анализируя структуру осложнений, выявлено, что у 6 (4,7%) из 127 пациентов развился крупноочаговый нефатальный инфаркт миокарда, возвратная нестабильная стенокардия зарегистрирована у 26 лиц (20,5%), жизнеугрожающие нарушения ритма у 2 (1,6%) человек, умерло четверо пациентов и летальность составила 3,1%. Таким образом, за 18 месяцев наблюдения повторные сердечно-сосудистые осложнения развились у 29 лиц (60,0%) с исходными лабораторными признаками ВОРТ и у 9 (11,4%) пациентов с нормальной чувствительностью к антиагрегантам (таблица 7).

При изучении клинических последствий резистентности к антитромбоцитарным препаратам выявлена прямая корреляционная зависимость между резистентностью к клопидогрелу и/или АСК и клиническими исходами ($r=0,72$) и риск развития повторных коронарных событий у лиц с ВОРТ значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантам: относительный риск $ОР=5,5$; доверительный интервал [95%ДИ 2,7–19]; $p=0,0001$.

Необходимо отметить, что у всех пациентов (6,3%) с выявленной двойной

резистентностью к клопидогрелу и АСК развились повторные сердечно-сосудистые осложнения. В данном случае выявлена сильная корреляция между повторными выявленной двойной резистентностью к клопидогрелу и АСК и повторными коронарными событиями ($r=0,74$; $p=0,0002$), при этом относительный риск составил $ОР=8,9$ в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал [95%ДИ 6,7–31]; $p=0,0001$.

Больше всего осложнений зарегистрировано у пациентов 2Г с консервативной стратегией лечения (38,6%), причем у лиц с выявленной резистентностью к антиагрегантам (31,6% против 7%) (таблица 8).

У пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и промежуточными стенозами коронарных артерий возвратная стенокардия развилась у 7 из 20 пациентов и у трех пациентов зарегистрирован нефатальный ИМ, который развился в сроки от 2 до 6 месяцев наблюдения. При многососудистом поражении у лиц 2Г повторная нестабильная стенокардия зарегистрирована у 4 пациентов, которым не было выполнено коронарное шунтирование. Двое пациентов с нестабильной стенокардией умерли внезапно от острой коронарной недостаточности. Не исключено, что основными причинами неблагоприятных исходов явилась несвоевременная реваскуляризация миокарда и/или неэффективная антиагрегантная терапия.

При выявленной гипоплазии коронарных артерий повторная НС развилась у 4 пациентов с ВОРТ, а жизнеопасные нарушения ритма у 2 пациентов. Меньше всего осложнений наблюдалось у лиц с коронарными артериями без видимой патологии. Риск развития повторных коронарных событий у пациентов с НС при консервативной стратегии лечения и выявленной резистентностью к клопидогрелу значительно выше, чем у чувствительных пациентов: $ОР=6,2$; 95%ДИ 2,5–11,3; $p=0,035$.

У пациентов 1Г осложнения развились в 22,6% случаев. Инфаркт миокарда вследствие тромбоза стента развился у 3 пациентов (5,7%), причем в сроки до 1 месяца после стентирования у 2 пациентов и у 1 – в среднеотдаленном периоде (через 3 месяца), был подтвержден методом коронароангиографии и наблюдался у пациентов на фоне приема дженерического клопидогрела. Возвратная стенокардия с регоспитализацией у 8 лиц (13,2%), из которых в 4-х

Таблица 8.
Распределение осложнений у пациентов НС по группам с разной стратегией лечения

Показатель	1Г	2Г	3Г
Кол-во пациентов, n	53	57	17
Общее число осложнений	12 (22,6%)	22 (38,6%)	4 (23,5%)
Резистентные к клопидогрелу и/или АСК, n (%)	8 (15%)	18 (31,6%)	3 (17,6%)
Чувствительные к клопидогрелу и АСК, n (%)	4 (7,5%)	4 (7%)	1 (5,9%)

случаях на фоне ВОРТ и атеросклеротических бляшек 50–60% в коронарных артериях, не подвергнутых стентированию, и у четырех пациентов имел место рестеноз зоны стентирования. Один пациент умер от острой коронарной недостаточности через 2 недели после стентирования, при аутопсии выявлены признаки острого неокклюзирующего тромбоза стента (на фоне приема дженерического клопидогрела). Риск развития повторных коронарных событий у пациентов с НС и стентированием коронарных артерий с выявленной резистентностью к клопидогрелу значительно выше, чем у чувствительных пациентов: ОР=2,5; 95%ДИ 1,5–3,8; $p=0,045$.

В 3Г повторная нестабильная стенокардия зарегистрирована у 3 лиц после коронарного шунтирования с выявленной ВОРТ, и 1 пациент умер в раннем послеоперационном периоде от острой сердечной недостаточности после оперативного лечения с искусственным кровообращением.

В нашем исследовании дженерический клопидогрел принимало 55,1% пациентов, а оригинальный препарат – 44,9% (таблица 9).

Представленные данные свидетельствуют о том, что на фоне приема дженерического клопидогрела зарегистрировано достоверно больше число пациентов с выявленной резистентностью к клопидогрелу (27,1% против 12,3% на фоне оригинального препарата, $p=0,001$), а также выше число повторных сердечно-сосудистых событий (21,4% против 3,5%, $p=0,0002$). Риск развития повторных коронарных событий у лиц, принимающих дженерический клопидогрел, значительно выше, чем у пациентов с регулярным приемом оригинального препарата: ОР=6,5; 95%ДИ 2,9–18; $p=0,041$.

Обсуждение

Единственной возможностью избежать последствий нечувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и к клопидогрелу является регулярный контроль уровня агрегационной активности тромбоцитов [2, 3, 4, 5]. Наиболее доступным по стоимости, необременительным и стандартизованным методом, позволяющим оценить функциональную активность тромбоцитов в цельной крови, является метод импедансной агрегатометрии Multiplate. Импедансная агрегатометрия позволяет изучать агрегационные свойства

Показатель	Всего пациентов	кол-во резистентных	число осложнений
Дженерический клопидогрел, n (%)	70 (55,1%)	19 (27,1%)*	15 (21,4%)*
Оригинальный клопидогрел, n (%)	57 (44,9%)	7 (12,3%)	2 (3,5%)

тромбоцитов в цельной крови, что сокращает время проведения исследования и снижает вероятность артефактов из-за отсутствия необходимости пробоподготовки. Так как для метода используется цельная кровь, возможно учесть мультифакторную природу агрегации тромбоцитов, поэтому метод рассматривается как наиболее приближенный к физиологическим условиям. При оценке функциональной активности тромбоцитов методом мультиканальной агрегатометрии (Multiplate), пациента можно считать резистентным к клопидогрелу при AUCADP-теста более 46U, к АСК при AUCASPI- теста более 40U [6, 7, 8].

По нашим данным, за 18 месяцев наблюдения повторные сердечно-сосудистые осложнения развились у 29 лиц (60,0%) с исходными лабораторными признаками ВОРТ и у 9 (11,4%) пациентов с нормальной чувствительностью к антиагрегантам. Не исключено, что одной из причин неблагоприятных исходов у пациентов на фоне нестабильной стенокардии явилась неэффективная антиагрегантная терапия, особенно у пациентов после стентирования коронарных артерий и с наличием промежуточных стенозов по данным КГР. По нашим данным, наличие лабораторной резистентности к АСК и/или клопидогрелу увеличивает относительный риск развития ишемических осложнений в будущем (смерть, ИМ, жизнеугрожающие нарушения ритма, возвратная стенокардия) более, чем в 5 раз доверительный интервал [95% ДИ 2,7–19]; $p=0,0001$, в сравнении с группой лиц без признаков резистентности к антиагрегантам.

В настоящее время междисциплинарный совет российских экспертов считает, что проведение агрегатометрии целесообразно при высоком риске тромбоза стента (тромбоз стента в анамнезе или сложная процедура у больных высокого риска, стентирование последнего проходимого коронарного сосуда или незащищенного ствола левой коронарной артерии), при высоком риске развития кровотечений, при подозрении на резистентность к одному из компонентов двойной антиагрегантной терапии, при подозрении на наличие проблем с приверженностью к лечению, при подготовке к проведению аортокоронарного

Таблица 9.
Анализ осложнений на фоне приема оригинального и дженерического клопидогрела

Примечание:
* – достоверность различия показателей при $p<0,05$.

шунтирования или другого, в том числе внекардиального, оперативного вмешательства, а также при назначении воспроизведенного (дженерического) клопидогрела – замене клопидогрела одного производителя на клопидогрел другого производителя, замене тикагрелора или просугрела на клопидогрел, для оценки эффекта отмены препарата [2].

По результатам нашего исследования, пациенты с нестабильной стенокардией при разных стратегиях лечения имели достаточно высокий процент выявленной резистентности к антиагрегантам: 1Г–26,4%, 2Г–45,6%, 3Г–47%, что в дальнейшем (за 18 месяцев наблюдения) привело к развитию повторных коронарных событий.

Учитывая вышеизложенное, определение функциональной активности тромбоцитов у лиц с нестабильной стенокардией, независимо от стратегии лечения, позволяет своевременно выявлять высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов и проводить своевременную коррекцию лечения, что может привести к снижению количества повторных кардиоваскулярных событий и повышению эффективности медикаментозной профилактики у лиц с нестабильной стенокардией.

Заключение

Снижение чувствительности к клопидогрелу у лиц с нестабильной стенокардией на стационарном этапе лечения выявлено у 26 (20,5%) человек, из них к дженерическому препарату – у 19 (15%) лиц, к оригинальному клопидогрелу – у 7 (5,5%) пациентов. Снижение чувствительности к ацетилсалициловой кислоте выявлено у 22 (17,3%) пациентов с нестабильной

стенокардией на стационарном этапе лечения.

Выявление одновременной резистентности к клопидогрелу и АСК выявлено у 6,3% пациентов и связано с высоким риском повторных коронарных событий в течение 18 месяцев наблюдения ($r=0,74$; $p=0,0002$), при этом относительный риск составил $OR=8,9$ в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал [95%ДИ 6,7–31]; $p=0,0001$.

Сердечно-сосудистые осложнения развились у 38 лиц (29,9%) с НС за 18 месяцев наблюдения, из них у 29 пациентов с ВОРТ. Риск развития повторных коронарных событий у лиц с ВОРТ значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантам: относительный риск $OR=5,5$; доверительный интервал [95% ДИ 2,7–19]; $p=0,0001$.

Прием дженерического клопидогрела сопряжен с ВОРТ у 27,1% пациентов с нестабильной стенокардией. Для решения вопроса о возможности длительного применения дженерического клопидогрела необходимо выполнение агрегатограммы не ранее, чем на 5–7 сутки приема препарата.

Определение функциональной активности тромбоцитов у лиц с нестабильной стенокардией, независимо от стратегии лечения, позволяет своевременно выявлять высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов и принимать решение о выполнении коррекции терапии. ■

Источник финансирования: нет.

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

REFERENCES

1. Vorob'eva I.I., Izhikova E.V., Vasil'eva E.YU., SHpektor A.V. Vliyaniye sistemnogo vospaleniya na effekt antiagregantnoi terapii u bol'nykh s ostrim koronarnim sindromom [Influence of systemic inflammation on the effect of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome]. *Kreativnaya kardiologiya*, 2012, no. 1, pp. 5–14. (in Russian).
2. Andreev D. A. Rol' testirovaniya funktsional'noi aktivnosti trombotsitov v profilaktike serdechno-sosudistih oslozhnenii u bol'nykh, poluchayushchih antitrombotsitarnuyu terapiyu [The role of testing the functional activity of platelets in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2014, vol. 10, no. 6, pp. 679–687. (in Russian).
3. Puchin'yan N.F., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Malinova L.I. Visokaya ostatochnaya reaktivnost' trombotsitov na fone dvoynoi antiagregantnoi terapii, viyavlenaya metodom opticheskoi agregatsii [High residual reactivity of platelets against a background of dual antiplatelet therapy, revealed by the method of optical aggregation, and the frequency of development of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with coronary heart disease in real clinical practice]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2016, vol. 12, no. 4, pp. 385–390. (in Russian).
4. Straub N., Beivers A., Lenk E., Aradi D., Sibbing D. A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y12-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients. *Thromb. Haemost.*, 2014, vol. 111, no. 2, pp. 290–299.
5. Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S., Tanguay J. F., Angiolillo D. J., Spriggs D., Puri S., Robbins M., Garratt K. N., Bertrand O. F., Stillabower M. E., Aragon J. R., Kandzari D. E., Stinis C. T., Lee M. S., Manoukian S. V., Cannon C. P., Schork N. J., Topol E. J., GRAVITAS Investigators Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011, vol. 305, no. 11, pp. 1097–1105.
6. Mirzaev K. B., Andreev D. A., Sichev D. A. Otsenka agregatsii trombotsitov v klinicheskoi praktike [Evaluation of platelet aggregation in clinical practice]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2015, vol. 11, no. 1, pp. 85–91. (in Russian).
7. Gelis L. G., Medvedeva E. A., Markova I. A., Russkih I. I., Kolyadko M. G. Klinicheskie posledstviya rezistentnosti k antitrombotsitarnim preparatam u lits, pereneschih nestabil'nyy stenokardiyu [Clinical consequences of resistance to antiplatelet drugs in people who have undergone unstable angina]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2015, vol. 3, no. 40, pp. 78–88. (in Russian).
8. Sibbing D., Morath T., Braun S., Stegherr J., Mehilli J., Vogt W., Schömig A., Kastrati A., von Beckerath N. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb. Haemost.*, 2010, vol. 103, no. 1, pp. 151–159.

Поступила 28.08.2017