

# АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.С. Пряхин<sup>1,2\*</sup>, С.С. Мурашко<sup>1,2</sup>, С.А. Бернс<sup>3</sup>, И.Н. Пасечник<sup>1</sup>, Н.В. Арсеньева<sup>2</sup>,  
М.П. Дьякова<sup>2</sup>, Н.М. Гафурова<sup>2</sup>, М.А. Гончарова<sup>2</sup>, О.Л. Горшколепова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

## AGGREGATION OF THROBOCYTES AS A MARKER OF EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENT WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

I.S. Pryakhin<sup>1,2\*</sup>, S.S. Murashko<sup>1,2</sup>, S.A. Berns<sup>3</sup>, I.N. Pasechnik<sup>1</sup>, N.V. Arsen'yeva<sup>2</sup>,  
M.P. D'yakova<sup>2</sup>, N.M. Gafurova<sup>2</sup>, M.A. Goncharova<sup>2</sup>, O.L. Gorshkolepova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academe of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>United Hospital with Outpatient health center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>3</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdakimov, Moscow, Russia

E-mail: vanja.prjakhin@mail.ru

### Аннотация

Изучалась возможность использования остаточной реактивности тромбоцитов в качестве маркера эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с хроническими и острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС). В исследование включено 102 пациента с различными формами ИБС и различными комбинациями антиагрегантной терапии. Пациентам проводилось тестирование функции тромбоцитов с помощью оптической трансмиссионной агрегатометрии. По результатам исследования данный метод может использоваться для персонализации терапии антиагрегантами и предотвращения ее ишемических и геморрагических осложнений.

**Ключевые слова:** антиагрегантная терапия, оптическая трансмиссионная агрегатометрия, тромбоз стента, ишемическая болезнь сердца.

### Abstract

Residual platelet reactivity (RPR) was studied as a marker of effectiveness and safety of antiplatelet therapy in patients with chronic and acute forms of ischemic heart disease (IHD). 102 patients with various forms of IHD and various combinations of antiplatelet therapy were taken into the study. Their platelet function was tested with optical transmission aggregatometry. As it has been shown, the discussed technique can be used for personified antiplatelet therapy and can prevent its ischemic and hemorrhagic complications.

**Key words:** antiplatelet therapy, optic transmittance aggregometry, stent thrombosis, coronary heart disease.

*Ссылка для цитирования: Пряхин И.С., Мурашко С.С., Бернс С.А., Пасечник И.Н., Арсеньева Н.В., Дьякова М.П., Гафурова Н.М., Гончарова М.А., Горшколепова О.Л. Агрегация тромбоцитов как маркер эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 64–71.*

В современной медицине антиагрегантная терапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Цель использования антиагрегантной терапии — снижение риска возникновения ишемических событий у

пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, главным фактором патогенеза которых является атеротромбоз. Наличие значимых атеросклеротических изменений артерий предполагает монотерапию препаратами ацетилсалициловой кислоты

(АСК) или клопидогрела; лечение острого коронарного синдрома (ОКС) и выполнение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) предусматривает обязательное назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей препарат ацетилсалициловой кислоты совместно с одним антиагрегантом из группы производных тиеноперидинов - блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел). Современные клинические рекомендации обязывают применять ДАТТ после проведения стентирования коронарных артерий в течение 12 мес. с последующим переходом на монотерапию АСК либо клопидогрелом [1]. Таким образом, становится понятным, что количество пациентов, получающих антиагрегантную терапию, весьма значительно.

Широкое применение антиагрегантной терапии требует от клинициста лабораторного контроля ее эффективности и безопасности. Для оценки эффекта использования антиагрегантной терапии применяются различные методы исследования агрегации тромбоцитов: оптическая агрегатометрия по Борну, импедансная агрегатометрия, оценка фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии и др. Также существуют стандартизованные автоматические тест-системы (например, VerifyNow), которые позволяют быстро, «прикроватно» оценить функцию тромбоцитов [2]. Метод оптической трансмиссионной агрегатометрии заключается в определении пиковой (максимальной) агрегации тромбоцитов в плазме крови при добавлении к ней индукторов агрегации [аденозин дифосфат (АДФ), адреналин и др.]. На данный момент оптимальные границы референсных значений для данного метода четко не определены.

В связи с различной эффективностью антиагрегантной терапии во многих клинических исследованиях подчеркивается значимость оценки ее эффекта. Адекватное подавление функции тромбоцитов обеспечивается не у всех пациентов, получающих антиагрегантные препараты. Для обозначения неэффективности терапии антиагрегантами используются термины: «резистентность» к антиагрегантной терапии; «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ). «Резистентностью» считается снижение агрегации тромбоцитов на фоне индукции АДФ по отношению к исходному значению в процентах. При снижении агрегации тромбоцитов <10 % пациентов рассматривают как «резистентных», 10-29 % - «частично резистентных», >30 % - «чувствительных» к антиагрегантной терапии. По различным данным, показатель «резистентности к АСК» колеблется от 5 до 45 % (в среднем 20-25 %) [3, 4]. «Резистентность» к клопидогрелу в популяции, по некоторым данным, составляет от 20 до 25 %, а

ДАТТ, включающей клопидогрел, - около 6 % [3, 5, 6]. Наличие «резистентности» к клопидогрелу ассоциировано с увеличением риска возникновения неблагоприятных коронарных событий в 8 раз [6]. В настоящее время понятие «резистентность» к антиагрегантам теряет свою значимость, потому что исходное состояние агрегации тромбоцитов часто неизвестно и определить степень ее снижения не всегда возможно. Для оценки недостаточного подавления функции тромбоцитов в медицинской литературе введен термин «остаточная реактивность тромбоцитов» (ОРТ) - это уровень активности тромбоцитов, который был определен после приема рекомендуемых доз антиагрегантной терапии. Высокие значения ОРТ, выявленные на фоне приема стандартных доз антиагрегантов, позволяют сделать вывод о неспособности данных препаратов подавить реактивность тромбоцитов. Напротив, низкие значения ОРТ позволяют судить об избыточном антиагрегантном эффекте. Таким образом, в клиническую практику введены термины ВОРТ, а также низкая остаточная реактивность тромбоцитов (НОРТ). Во многих исследованиях доказано, что ВОРТ ассоциирована с повышением риска ишемических осложнений и тромбоза стента [7-9], а НОРТ - с повышением риска возникновения кровотечений [7-13].

Проблемы в лечении пациентов, получающих антиагрегантную терапию, связаны с развитием ряда осложнений: тромбоза стента, повторных ишемических событий или кровотечения. Тромбоз стента клиницисту следует рассматривать как неудачу терапии дезагрегантами, часто данное осложнение оказывается фатальным. Частота тромбоза стента, по данным литературы, составляет от <1 до 2.4 % и зависит от характера антиагрегантной терапии, продолжительности наблюдения, типа коронарного стента и других факторов [14-16]. Риск развития кровотечений обусловлен продолжительностью и интенсивностью антитромбоцитарной терапии. Возникновение неблагоприятных исходов в случае применения антиагрегантной терапии напрямую зависит от значений ОРТ. В исследовании G. Parodi и соавт. (2011) с использованием оптической агрегатометрии с выбранным значением ВОРТ ≥ 70 % наблюдалось увеличение сердечно-сосудистой смертности и ишемических явлений (14.6 % против 8.7 %,  $p=0.003$ ), тромбоза стента (6.1 % против 2.9 %;  $p=0.01$ ) [9]. В исследовании N.J. Vreeth и соавт. (2010) у пациентов с ВОРТ ≥ 64.5 % риск тромбоза стента выше в 3.85 раза (0.6 % против 2.3 %;  $p=0.017$ ) [7]. ВОРТ по результатам исследований зависит от предикторов (факторов риска), влияющих на функцию тромбоцитов. Высокая ОРТ к АДФ на фоне применения клопидогрела ассоциировалась с возрастом старше 65 лет, женским полом, наличием сахарного диабета, носительством

полиморфизмов CYP2C19(\*1/\*2) (\*2/\*2) [3], снижением функции левого желудочка, почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови > 1.5 мг/дл), острым коронарным синдромом (ОКС) [17] и другими факторами.

Значения ОРТ и повышение риска осложнений зависят от генетического полиморфизма пациента (в первую очередь это актуально для препаратов клопидогрела). Возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдалось у носителей аллелей, кодирующих сниженную функцию цитохрома CYP2C19. Риск тромбоза стента был выше в 2.51 раза у носителей генотипа CYP2C19(\*1/\*2) и в 4.78 раза у носителей генотипа CYP2C19(\*2/\*2) [18]. В исследовании GRAVITAS выявлено, что носительство аллелей CYP2C19\*2 достоверно коррелирует с ВОРТ [19]. Выявлена значимая корреляция у пациентов, являющихся носителями аллеля CYP2C19\*17, с риском возникновения кровотечений. Как у гомозиготных, так и у гетерозиготных носителей данного аллеля выявлены более низкие значения агрегации тромбоцитов по сравнению с гомозиготами CYP2C19(\*1/\*1) [20].

Такие препараты, как тикагрелор и прасугрел, обладают более сильным антиагрегантным действием и более предсказуемой фармакокинетикой в отличие от клопидогрела [21, 22]. Определение ответа на применение данных препаратов имеет смысл преимущественно для оценки риска кровотечений у пациентов на фоне НОРТ, но не исключает выявление ВОРТ и ишемических осложнений на фоне их применения.

Определение оптимального диапазона референсных значений и унификация агрегатометрии позволят клиницистам объективно оценивать эффект антиагрегантной терапии и предотвращать развитие ишемических и геморрагических осложнений. Для метода оптической агрегатометрии диапазон референсных значений не определен, что обуславливает необходимость дополнительных клинических наблюдений.

Таким образом, оценка антитромбоцитарной функции обоснована и представляет собой серьезную задачу, заключающуюся в изучении и предотвращении осложнений антиагрегантной терапии.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности использования остаточной агрегации тромбоцитов в качестве маркера эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с хроническими и острыми формами ишемической болезни сердца.

### Материалы и методы

В исследование было включено 102 пациента (28 женщин, 74 мужчины) в возрасте от 39 лет до 91 года (средний возраст  $68.2 \pm 10.96$  года), госпитализиро-

ванных в палаты реанимации и интенсивной терапии кардиологического отделения ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» с января 2017 г. по август 2018 г. с хроническими и острыми формами ИБС. Мы наблюдали 67 пациентов с хроническими формами ИБС (стенокардия напряжения - 64 пациента, безболевого форма ИБС - 3 пациента, постинфарктный кардиосклероз - 5 пациентов) и 35 пациентов с острыми формами ИБС (острый инфаркт миокарда - 7 пациентов, нестабильная стенокардия - 28 пациентов). В качестве клинических факторов риска резистентности к антитромбоцитарным препаратам и развития последующих осложнений рассматривали пол, возраст, гиперлипидемию, сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек, артериальную гипертонию (табл. 1).

Всем пациентам проводили исследование максимальной агрегации тромбоцитов, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), креатинина плазмы [с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ], глюкозы сыворотки крови (табл. 2). В качестве лабораторного критерия оценки функции тромбоцитов мы использовали исследование пиковой (максимальной) агрегации тромбоцитов методом оптической трансмиссионной агрегатометрии по методу Борна с индуктором АДФ 5 мкмоль (аппарат АРАКТ 4, Германия). Данный метод был выбран, потому что является «золотым» стандартом агрегатометрии, к его достоинствам можно отнести количественную шкалу результатов, возможность оценки динамики процесса, использование множества различных агонистов. Измерение агрегации тромбоцитов проводили как у пациентов, получающих поддерживающую дозу антиагрегантов: АСК 75-100 мг в сутки ( $n=39$ ), клопидогрел 75 мг в сутки ( $n=10$ ), АСК 75-100 мг в сутки и клопидогрел 75 мг в сутки ( $n=41$ ), АСК 75-100 мг в сутки и тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки ( $n=6$ ), так и не получающих данные препараты по причине отказа от терапии или низкой compliance пациентов ( $n=6$ ) (табл. 3).

В исследование включали пациентов, получающих антиагреганты не менее 7 сут. Среди пациентов оценивалось наличие осложнений - тромбоз стента, кровотечение. Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 22. Непрерывные величины представляли как средние значения в виде  $M \pm SD$ . Для сравнения средних между двумя независимыми выборками использовали  $T$ -критерий. Для оценки взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ. Статистически значимыми различия между показателями считали при  $p < 0.05$ .

Таблица 1

## Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Показатель	Абсолютное число, <i>n</i>	Доля, %
Мужчины	74	72.5
Женщины	28	28.5
ИБС	102	100
Стенокардия напряжения	64	62.7
Нестабильная стенокардия	28	27.5
Безболевая форма ИБС	3	2.9
ПИКС	5	4.9
Острый инфаркт миокарда	7	6.9
ИМ в анамнезе	38	37.2
Стентирование коронарных артерий	71	69.6
Артериальная гипертензия	94	92.1
Сахарный диабет	23	22.5
Гиперлипидемия	22	21.5

Таблица 2

## Данные лабораторных исследований у пациентов с хроническими и острыми формами ИБС

Показатель	Все пациенты с ИБС ( $M \pm SD$ )	Пациенты с острыми формами ИБС ( $M \pm SD$ )	Пациенты с хроническими формами ИБС ( $M \pm SD$ )
Общий холестерин, ммоль/л	4.33 ± 1.21	4.25 ± 1.16	4.38 ± 1.25
ЛПНП, ммоль/л	2.51 ± 0.35	2.43 ± 0.98	2.58 ± 1.17
ЛПВП, ммоль/л	1.11 ± 1.14	1.15 ± 0.47	1.09 ± 0.28
Триглицериды, ммоль/л	1.54 ± 0.73	1.47 ± 0.67	1.58 ± 0.75
Глюкоза, ммоль/л	6.37 ± 1.80	6.8 ± 2.35	6.23 ± 1.42
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71 ± 21.5	72.7 ± 23	71.2 ± 19.4

Таблица 3

## Антиагрегантная терапия у пациентов с хроническими и острыми формами ИБС

Антиагреганты	<i>n</i> (%)	Острые формы ИБС, <i>n</i> (%)	Хронические формы ИБС, <i>n</i> (%)
АСК 75-100 мг/сут	39 (38.2)	0 (0)	39 (100)
КЛ 75 мг/сут	10 (9.8)	0 (0)	10 (100)
АСК 75-100 мг/сут и КЛ 75 мг/сут	41 (40.2)	33 (80.5)	8 (19.5)
АСК 75-100 мг/сут и ТК 90 мг/сут	6 (5.9)	2 (33.3)	4 (66.6)
Без терапии	6 (5.9)	0 (0)	6 (100)

АСК - ацетилсалициловая кислота, КЛ - клопидогрел, ТК - тикагрелор.

## Результаты

При измерении агрегации тромбоцитов у пациентов, получающих различные схемы антиагрегантной терапии, выявлены следующие значения ОРТ: АСК – 45.1±17.6 %, клопидогрел – 32.20±16.7 %, АСК и клопидогрел – 32.07±22.9 %; АСК и тикагрелор – 17.6±21.6 %. Данные показатели максимальной агрегации мы принимаем

за ОРТ. У группы пациентов, не принимающих антиагрегантную терапию, показатель агрегации тромбоцитов составил 48.8±18.8 %. Рекомендации по пороговой точке ВОРТ не установлены и варьируют в достаточно больших пределах [7, 9]. В нашем исследовании мы выбрали пороговую точку ВОРТ >45 %, так как эти значения были средними для больных, принимавших АСК, и практи-

Сравнение эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС

Группы пациентов	ОРТ			Тромбоз стента		Кровотечение	
	( $M \pm SD$ ), %	АТ $\leq 45$ , n (%)	ВОРТ АТ $>45$ , n (%)	n	АТ ( $M \pm SD$ ), %	n	АТ ( $M \pm SD$ ), %
АСК, n=39	45.1 $\pm$ 17.6	19 (48.7)	20 (51.3)	2	49.5 $\pm$ 0.7	1	60
КЛ, n=10	32.2 $\pm$ 16.7	8 (80)	2 (20)	0	-	1	37
АСК+КЛ, n=41	32.1 $\pm$ 22.9	32 (78)	9 (22)	2	67 $\pm$ 45.2	0	-
АСК+ТК, n=6	17.6 $\pm$ 21.6	5 (83.3)	1 (16.7)	0	-	1	6
Без терапии, n=6	48.8 $\pm$ 18.8	4 (66.6)	2 (33.3)	-	-	0	-

АТ – агрегация тромбоцитов, АСК – ацетилсалициловая кислота, КЛ – клопидогрел, ТК – тикагрелор.

чески не отличались от показателей пациентов, не принимавших антиагреганты.

При сравнении эффекта антиагрегантной терапии нами были обнаружены достоверно значимые различия между группами: клопидогрела и АСК (32.20 $\pm$ 16.7 % против 45.1 $\pm$ 17.6 %;  $p=0.04$ ), АСК с клопидогрелом и АСК (32.07 $\pm$ 22.9 % против 45.1 $\pm$ 17.6 %;  $p=0.006$ ), АСК и тикагрелора с АСК (17.6 $\pm$ 21.6 % против 45.1 $\pm$ 17.6 %;  $p=0.001$ ), АСК с тикагрелором и пациентов, не принимающих антиагреганты (17.6 $\pm$ 21.6 % против 48.8 $\pm$ 18.8 %;  $p=0.024$ ).

Среди пациентов, получающих монотерапию АСК, ВОРТ имели 51.3 % пациентов (20 из 39), а среди пациентов, принимающих в качестве монотерапии клопидогрел, - 20 % (2 из 10) пациентов. Большинство пациентов, получающих ДАГТ, преодолели ОРТ с порогом 45 %. ВОРТ имели пациенты, получающие АСК и клопидогрел – 22 % (9 из 41) и получающие АСК и тикагрелор – 16.7 % (1 из 6) (табл. 4).

Тромбоз стента развился у 4 пациентов (ОРТ 58.25 $\pm$ 28 %), из них у 2 пациентов, получающих АСК (ОРТ 49.5 $\pm$ 0.7 %), и у 2 пациентов, получающих комбинацию АСК и клопидогрела (ОРТ 67 $\pm$ 45.25 %). Измерение агрегации тромбоцитов проводилось непосредственно после выявления случая тромбоза стента. Установлено, что риск тромбоза стента выше с ОРТ > 45 %, чем в группе с ОРТ  $\leq$  45 % ( $n=3$  против  $n=1$ ), а при ОРТ менее 35 % тромбоз стента не наблюдали.

Среди пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий ( $n=71$ ), ОРТ была значительно выше при наличии тромбоза стента, чем у пациентов без данного осложнения (58.25  $\pm$  28 % против 32.7  $\pm$  20.4 %,  $p=0.02$ ), и превышала пороговую точку ОРТ > 45 %. Клинически значимые кровотечения на фоне терапии возникли у 3 пациентов (ОРТ 34.3 $\pm$ 27.1 %): 1 пациента - с носовым кровотечением, 1 - с геморроидальным кровотечением и 1 - с носовым и геморроидальным кровотечениями и «синяковостью». Достоверной корреляции наличия кровотечений с ОРТ не выявлено (34.3 $\pm$ 27.1 % против 37.3 $\pm$ 21.4 %;  $p=0.814$ ).

Тромбоз стента статистически чаще возникал у пациентов с СД (20% с СД против 1.7 % без сахарного диабета;  $p=0.006$ ).

Нами выявлена значимая корреляция величины ОРТ с наличием СД (34.34 $\pm$ 19.9 % без СД против 47.08 $\pm$ 23.8 % с диабетом;  $p=0.011$ ). При сравнении агрегации тромбоцитов в ответ на антиагрегантную терапию в отдельных группах (аспирина, клопидогрела, аспирина с клопидогрелом, аспирина с тикагрелором) статистической значимости между пациентами с СД и без такового не обнаружено (табл. 5).

Также было выявлено, что величина ОРТ тромбоцитов в группе пациентов женского пола была значимо ( $p=0.001$ ) выше по сравнению с аналогичным показателем у мужчин: 48.1 $\pm$ 23.8 % ( $n=28$ ) и 33.1 $\pm$ 19 % ( $n=74$ ) соответственно, кроме того, ОРТ среди пациентов женского пола превышала пороговую точку ОРТ > 45 %. Существенных различий в частоте возникновения тромбоза стента в зависимости от пола не выявлено ( $p=0.333$ ).

Достоверных различий величины ОРТ в зависимости от уровня общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) и возраста не выявлено, однако имела место тенденция к взаимосвязи величины ОРТ с уровнем СКФ ( $r=0.200$ ;  $p=0.052$ ). При сравнении ОРТ у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС достоверных различий не обнаружено (35.1 $\pm$ 4.1 % против 38.3 $\pm$ 2.4 %,  $p=0.482$ ).

### Обсуждение

В клинической практике наряду с эффективным применением антиагрегантных препаратов мы встречаемся с проблемами неэффективности данных препаратов и осложнениями проводимой антиагрегантной терапии. Эти проблемы и обосновывают продолжающиеся клинические исследования, направленные на поиск оптимальных маркеров возможных осложнений антиагрегантной терапии или ее недостаточной эффективности.

Сравнение значений ОПТ в зависимости от наличия сахарного диабета у пациентов с ИБС

Группы пациентов	Пациенты с СД, <i>n</i>	ОПТ у пациентов с СД ( $M \pm SD$ ), %	Пациенты без СД, <i>n</i>	ОПТ у пациентов без СД ( $M \pm SD$ ), %	<i>p</i>
		23	47.08±23.8	79	
АСК	11	44.45±17.86	28	45.39±17.86	0.883
АСК+ КЛ	7	53.4±31.9	34	27.67±18.2	0.078
АСК+ ТК	0	-	6	17.6±21.5	-
КЛ	4	34.25±17.1	6	30.8±18	0.772
Без терапии	1	83	5	42±9.7	0.018

АТ – агрегация тромбоцитов, АСК – ацетилсалициловая кислота, КЛ – клопидогрел, ТК – тикагрелор, СД – сахарный диабет.

Нами выявлено, что эффект от монотерапии АСК оказался наименее выраженным, при этом наиболее значительный антитромбоцитарный эффект отмечен в группе пациентов с комбинированной терапией АСК и тикагрелором, что подтверждает данные о более выраженном ответе на терапию ДАТТ именно в комбинации с тикагрелором, частота ВОПТ при назначении комбинации АСК и тикагрелора была ниже, чем при сочетанном использовании АСК и клопидогрела. Аналогичный выраженный эффект ДАТТ с тикагрелором в сравнении с терапией с клопидогрелом отмечался в исследовании RESPOND (ОПТ - 25±11 % против 47±15 %;  $p < 0.0001$ ) [21]. Среди пациентов, получающих монотерапию АСК, доля пациентов с ВОПТ была высока – 51.3 % (у 20 из 39 пациентов), что свидетельствует о менее выраженном антиагрегантном эффекте по сравнению с ДАТТ. В группе пациентов, получающих монотерапию клопидогрелом, частота ВОПТ составила 20 % (у 2 из 10 пациентов).

Тромбоз стента достоверно чаще мы регистрировали у пациентов с ВОПТ (58.25±28 % против 32.7±20.4 %,  $p = 0.02$ ), что соотносится с данными других клинических исследований, в которых выявлено, что при высокой ОПТ  $\geq 64.5$  % (методом оптической агрегатометрии с АДФ 20 мкмоль/л) риск тромбоза стента возникал достоверно чаще (0.6 % против 2.3 %;  $p = 0.017$ ) [8], при использовании других методов агрегатометрии также наблюдалась корреляция ВОПТ с повышенным риском тромбоза стента [9].

К методам снижения риска ишемических осложнений в клинических исследованиях можно отнести модификацию антиагрегантной терапии. В исследовании GRAVITAS удвоение стандартной дозы клопидогрела не привело к улучшению клинических исходов (нефатального инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти, тромбоза стента) – 2.3 % при стандартной дозе 75 мг/сут против 2.3 % при удвоенной дозе 150 мг/сут [23]. Использование прасугрела в составе ДАТТ при ОКС показало улучше-

ние клинических исходов по сравнению с применением клопидогрела: 9.9% против 12.1%,  $p < 0.001$  [22], а использование тикагрелора не различалось по клиническим исходам (в том числе и по кровотечениям) [21].

В нашем исследовании у пациентов с кровотечениями ОПТ была на уровне 34.3 %, что гораздо ниже выбранного нами порогового значения ВОПТ. В клинических испытаниях (с использованием VerifyNow) отмечалась корреляция низкой ОПТ:  $< 95$  PRU [13,24],  $< 189$  PRU [25] и с увеличением риска кровотечений. Также ОПТ у пациентов с кровотечениями была ниже, чем у всех обследованных, однако различия оказались статистически недостоверными (34.3±27.1 % против 37.3±21.4 %;  $p = 0.814$ ).

Результаты нашего исследования показывают, что клиническими предикторами риска недостаточного ответа на антиагрегантную терапию (ВОПТ) являются женский пол и наличие СД. В работе Е.В. Гуськовой и соавт. также отмечалось влияние данных факторов риска на возникновение ВОПТ: женский пол (ОР=4) и СД (ОР=5.3) [3], в исследовании GRAVITAS женский пол и СД являлись факторами риска высокой ОПТ (PRU>208) [23].

В нашем исследовании среди пациентов со стентированием коронарных артерий ( $n = 71$ ) наличие тромбоза стента коррелировало с наличием у пациента СД, что может быть связано с более выраженной гиперактивностью тромбоцитов, вызванной СД. Аналогичные результаты получены при анализе регистра ESTROFA, в котором СД являлся независимым фактором возникновения тромбоза стента (ОШ 1.75; ДИ 1.04-2.95;  $p = 0.035$ ) [26], а также в исследовании I.Iakovou и соавт. (ОШ 3.71; ДИ 95 %, 1.74-7.89;  $p = 0.001$ ) [27]. Клиническое испытание J. Yuan и соавт. показало, что СД лишь в отдельной когорте являлся предиктором риска позднего тромбоза стента ( $> 30$  дней) (OR 1.95;  $p = 0.0004$ ) [28]. Однако в других исследованиях [29,30] СД не являлся предиктором развития тромбоза стента.

### Заключение

Высокую остаточную реактивность тромбоцитов >45 % к АДФ, измеряемую с помощью оптической агрегатометрии, можно рассматривать как фактор риска развития тромбоза стента.

СД и женский пол отрицательно влияют на эффективность антиагрегантной терапии и являются клиническими предикторами ВОРТ.

Оптическая агрегатометрия по методу Борна может использоваться в качестве оценки ВОРТ и персонализации антиагрегантной терапии в будущих исследованиях.

Сахарный диабет является не только традиционным фактором, повышающим сердечно-сосудистый риск, но и независимым предиктором развития тромбоза стента.

Показатель ОРТ может рассматриваться как маркер эффективности и адекватности антиагрегантной терапии — значения ОРТ статистически значимо выше у пациентов с тромбозами стента, чем в общей выборке пациентов, и ниже у пациентов с кровотечениями, что позволяет выявлять риск осложнений применения антиагрегантов в клинической практике.

Оценка агрегации тромбоцитов и определение ОРТ, особенно у пациентов женского пола и больных СД, целесообразны для оптимизации антиагрегантной терапии.

Определение агрегации тромбоцитов не является универсальным маркером риска возникновения осложнений (тромбоз стента может возникать при наличии ВОРТ, а кровотечения — при низких значениях ОРТ).

Определение ОРТ у пациентов с острыми и/или хроническими формами ИБС позволило бы выявлять пациентов с повышенным риском тромботических осложнений и кровотечений и персонализировать терапию непосредственно для каждого пациента.

### Литература

1. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 14;39(3): 213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

2. Комаров А.Л., Панченко Е. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. *Российский кардиологический журнал* 2015, 3(119): 25–34. [Komarov A.L., Panchenko E.P. Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in chd patients taking antiplatelet medications. *Russ J Cardiol.* 2015, 3(119): 25–34. In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-3-25-34.

3. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Самко А.Н. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и риск кровотечений у больных стабильной ибс, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Российский кардиоло-*

*гический журнал.* 2015, 3 (119): 25–34. [Guskova E.V., Panchenko E.P., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Samko A.N. Residual platelet reactivity to AdP and the risk of bleeding in stable Chd patients receiving double antiplatelet therapy for planned percutaneous coronary intervention. *Russ J Cardiol.* 2015; 3 (119): 35–42. In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-03-25-34.

4. Lee P.Y., Chen W.H., Ng W., Cheng X., Kwok J.Y., Tse H.F. et al. Low dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2005; 118(7): 723–7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.041.

5. Li L., Li H.Y., Qiao R., Yu H.Y., Zeng H., Gao W. et al. Predictive value of antiplatelet resistance on early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126(4): 626–33. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121384.

6. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., van der Bom J.G., Jukema J.W., Huisman M.V. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2007; 154(2): 221–31. doi: 10.1016/j.ahj.2007.04.014

7. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Ruven H.J., Bal E.T. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010; 303(8): 754–62. doi: 10.1001/jama.2010.181.

8. Aradi D., Collet J.P., Mair J., Plebani M., Merkely B., Jaffe A.S. et al. Platelet function testing in acute cardiac care—is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding. *Thromb Haemost.* 2015, 113(2): 221–230. doi: 10.1160/TH14-05-0449.

9. Parodi G., Marcucci R., Valenti R., Gori A.M., Migliorini A., Giusti B. et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA.* 2011; 306(11): 1215–23. doi:10.1001/jama.2011.1332.

10. Garabedian T., Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2013; 3(1): 23–37. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2013.02.06.

11. Alfredsson J., Lindahl T.L., Gustafsson K.M., Janzon M., Jonasson L., Logander E. et al. Large early variation of residual platelet reactivity in Acute Coronary Syndrome patients treated with clopidogrel: results from Assessing Platelet Activity in Coronary Heart Disease (APACHE). *Thromb Res.* 2015; 136(2): 335–40. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.021.

12. Valenti R., Cantini G., Marcucci R., Marrani M., Migliorini A., Carrabba N. et al. Prognostic impact of high residual platelet reactivity after chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2015; 201: 561–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.052.

13. Stone G.W., Witzencbichler B., Weisz G., Rinaldi M.J., Neumann F.J., Metzger D.C. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (AdAPT-dEs): a prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013; 382: 614–23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.

14. D'Ascenzo F., Bollati M., Clementi F., Castagno D., Lagerqvist B., de la Torre Hernandez J.M. et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: Evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol.* 2013; 167: 575–584. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.080.

15. Mauri L., Hsieh W.H., Massaro J.M., Ho K.K., D'Agostino R., Cutlip D.E. N Engl J Med. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. 2007; 356(10): 1020–1029. doi: 10.1056/NEJMoa067731.

16. Steg P.G., Harrington R.A., Emanuelsson H., Katus H.A., Mahaffey K.W., Meier B. et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation.* 2013; 128(10): 1055–65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002589.

17. Geisler T., Grass D., Bigalke B., Stellos K., Drosch T., Dietz K. et al. The residual platelet aggregation after deployment of intracoronary

- stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 54–61. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02812.x.
18. Mega J.L., Simon T., Anderson J.L., Bliden K., Collet J-P., Danchin N. et al. CYP2C19 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: A Collaborative Meta-Analysis. *Circulation.* 2009; 120: S598–S599. doi: 10.1161/circ.120.suppl\_18.S598-b.
19. Price M.J., Murray S.S., Angiolillo D.J., Lillie E., Smith E.N., Tisch R.L. et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the gIFI (genotype Information and Functional testing) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(22): 1928–37. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.068.
20. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J. et al. Cytochrome 2C19\*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation.* 2010; 121(4): 512–518. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
21. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J. et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and the effect of switching therapies: The RESPOND study. *Circulation.* 2010; 121: 1188–1199. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
22. Michelson A.D., Frelinger A.L., Braunwald E., Downey W.E., Angiolillo D.J., Xenopoulos N.P. et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2009; 30(14): 1753–1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehp159.
23. Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S., Lillie E., Manoukian S.V., Berger P.B. 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: 1132–1137. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029165
24. Kirtane A.J., Stuckey T., Xu K., Witzenbichler B., Weisz G., Rinaldi M.J. et al. Is There a Therapeutic Window For Platelet Responsiveness Among PCI Patients? Analysis from the ADAPT-DES Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: B48–49. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.885
25. Patti G., Pasceri V., Vizzi V., Ricottini E., Di Sciascio G. 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 J Cardiol.* 2011; 107(7): 995–1000. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.025.
26. De la Torre-Hernández J.M., Alfonso F., Hernández F., Elizaga J., Sanmartín M., Pinar E. et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis Results From the Multicenter Spanish Registry ESTROF. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(10): 986–990. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.057.
27. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., Ge L., Sangiorgi G.M., Stankovic G. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005; 293(17). doi: 10.1001/jama.293.17.2126.
28. Yuan J., Xu G.M. Early and Late Stent Thrombosis in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018; 18(6): 483–492. doi: 10.1007/s40256-018-0295-y.
29. Weisz G., Leon M.B., Holmes D.R., Kereiakes D.J., Popma J.J., Teirstein P.S. et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(17): 1488–1497. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.050.
30. Азаров А.А., Барбараш О.Л., Ганюков В.И., Барбараш Л.С. Предикторы ранних тромбозов стентов после экстренного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2012; 6(4): 43–50. [Azarov A.A., Barbarash O.L., Ganyukov V.L., Barbarash L.S. Predictors of early stent thrombosis after emergency percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes. *Diagnostic and interventional radiology.* 2012; 6(4): 43–50., In Russian].