

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЯ СЕКЦИИ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ МОСКОВСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАДИОЛОГОВ

Председатель секции: профессор Ю.Д. Волынский
Зам. председателя: член-корр. РАМН Б.И. Долгушин,
член-корр. РАМН Л.С. Коков
Секретарь: К.В. Петрушин

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ от 24 апреля 2012 года

Председатель – член-корр. РАМН Л.С. Коков

ДИНАМИКА АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

**А.Г. Ларин, С.Р. Гиляревский, П.Ю. Лопотовский, И.М. Кузьмина,
Х.Р. Келехсаев, Е.В. Клычникова**

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Москва

Введение

Двухкомпонентная дезагрегантная терапия клопидогрелем и аспирином давно является золотым стандартом лечения при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях (ЧВКА), особенно у пациентов с острым коро-

нарным синдромом. Нередко причиной тромбозов стента является резистентность к приему клопидогреля. Так, в проведенном метанализе D. Aradi было доказано, что у пациентов с высокой остаточной агрегацией тром-

боцитов (BOAT) в 3 раза чаще случается инфаркт миокарда, в 4,14 раз чаще тромбоз стента и в 4,95 раз неблагоприятные ишемические исходы ($p < 0,00001$ для всех случаев). К общепризнанным факторам, увеличивающим остаточную агрегацию тромбоцитов, относят женский пол, сахарный диабет, ожирение, низкую фракцию выброса, нарушение функции почек, генетические факторы (аллель CYP2C19*2). Некоторые лекарственные препараты (статины, антагонисты кальция, ингибиторы протонного насоса) могут конкурировать с клопидогрелем за фермент CYP2C19, участвующий в превращении дезагреганта из пролекарства в активное вещество. Есть мнение, что агрегационная способность тромбоцитов увеличивается в зависимости от распространенности атеросклеротического процесса (атеросклероз коронарных артерий, артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий). Подавляющее большинство исследований, оценивающих влияние тех или иных факторов на реактивность тромбоцитов после назначения клопидогрела, было проведено на больных со стабильным течением ИБС.

Цель

Выявить влияние тяжести поражения коронарного русла и других клинических факторов на активность агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом.

Материал и методы

Было проведено проспективное когортное исследование 65 больных мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, которые были госпитализированы в палату интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с диагнозом острый коронарный синдром (с подъемом или без подъема сегмента ST).

Критерии исключения в исследования:

- противопоказания для выполнения неотложного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) или приему двойной дезагрегантной терапии;
- выполнение тромболитической терапии на догоспитальном этапе;
- прием клопидогрела в ближайшие 7 дней; наличие тяжелой сопутствующей патологии.

До выполнения ЧВКА больные принимали клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг, а затем продолжали прием в поддерживающей дозе 75 мг 1 раз в сутки. Другие лекарственные препараты применялись в соответствии с современными рекомендациями.

Агрегация тромбоцитов определялась методом светопропускания на аппарате «Биола-220LA» до приема нагрузочной дозы клопидогрела, через 6 и 24 ч после приема, а затем на 7-е сутки (на фоне приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг в сут.). В качестве индуктора агрегации использовался раствор аденозиндифосфата (АДФ) 20 мкмоль.

Оценка тяжести коронарного атеросклероза производилась по шкале Syntax.

Относительно медианы показателя по шкале Syntax (15,5 баллов) больные были распределены на 2 группы: 1-ю группу составили больные с менее выраженным коронарным атеросклерозом, 2-ю группу – пациенты с более тяжелым атеросклерозом.

Результаты

В первой группе пациентов (с поражением $> 15,5$ баллов) агрегация тромбоцитов составила $59,61 \pm 6,05\%$, $24,5 \pm 19,37\%$, $16,52 \pm 16,56\%$, $26,3 \pm 17,64\%$ в точках до назначения клопидогрела, через 6 часов после назначения, через 24 часа и на 7-е сутки на фоне приема поддерживающей дозы.

Во второй группе (с поражением $\leq 15,5$ баллов) агрегация составила $61,26 \pm 6,85\%$, $31,1 \pm 15,59\%$, $26,9 \pm 18,92\%$, $26,01 \pm 16,73\%$ в соответствующих временных точках. Разница средних составила $-1,64\%$ ($p = 0,332$), $-6,6\%$ ($p = 0,446$), $-10,38\%$ ($p = 0,036$), $0,29\%$ ($p = 0,949$) в соответствующих точках измерения.

Таким образом, у больных с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий через 24 часа после назначения нагрузочной дозы клопидогрела отмечается более высокая остаточная агрегация тромбоцитов.

Влияние типа острого коронарного синдрома (ОКС)

Относительно типа ОКС больные были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, во 2-ю – больные с ОКС без подъема ST на ЭКГ.

В первой группе пациентов (ОКСпST) агрегация тромбоцитов составила $61,33 \pm 1,06\%$,

31,73±4,72%, 26,1±2,56%, 29,36±4,89% в точках до назначения клопидогреля, через 6 часов после назначения, через 24 часа и на 7-е сутки на фоне приема поддерживающей дозы. Во второй группе (ОКСбпST) агрегация составила 59,22±1,24%, 21,92±12,82%, 15,83±4,94%, 24,95±4,08% в соответствующих временных точках. Разница средних показателей была 2,12% (p = 0,238), 9,81% (p = 0,382), 10,28% (p = 0,048), 4,41% (p = 0,404) в соответствующих точках измерения.

Таким образом, у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ наблюдается более высокая остаточная агрегация тромбоцитов по сравнению с больными ОКС без подъема сегмента ST.

Влияние приема омепразола на остаточную агрегацию тромбоцитов.

Для профилактики желудочно-кишечного кровотечения часть больных по назначению лечащих врачей принимала омепразол, другие – ранитидин. По факту приема омепразола также было выделено 2 группы. В первой группе пациентов (омепразол) агрегация тромбоцитов составила 60,97±5,93%, 28,74±18,17%, 30±18,31%, 33,92±16,27% в точках до назначения клопидогреля, через 6 часов после назначения, через 24 часа и на 7-е сутки на фоне приема поддерживающей дозы. Во второй группе (ранитидин) агрегация составила 60,1±6,81%, 30,11±18,71%, 17,97±16,68%, 22,93±18,51% в соответствующих временных точках. Разница средних показателей составила 0,87% (p = 0,597), -1,37% (p = 0,873), 12,04% (p = 0,010), 10,99% (p = 0,018) в соответствующих точках измерения. Таким образом, у больных с ОСК сочетанный прием омепразола и клопидогреля снижает способность последнего подавлять функцию тромбоцитов.

Несмотря на то что небольшой размер выборки не позволял объективно оценивать исходы, неблагоприятные клинические события учитывались как дополнительные показатели. В ходе наблюдения был отмечен один случай развития тромбоза стента на 6-е сутки после выполнения ЧВКА. Тромбоз стента сопровождался подъемом сегмента ST на ЭКГ и повышением концентрации биомаркеров повреждения миокарда. Больному потребовалось экстренное повторное ЧВКА, в ходе которого был восстановлен кровоток в просвете ранее стентированной коронарной артерии. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax

у этого больного составила 26,5 баллов, пациент поступал с подъемом сегмента ST на ЭКГ, в качестве препарата для профилактики ЖКК получал омепразол. Агрегация тромбоцитов у этого больного через 24 ч и на 7-е сутки после приема клопидогреля достигала 30,2 и 35,7% соответственно, что было несколько выше средней агрегации в соответствующие временные точки по сравнению таковой у всех участников исследования (в целом степень подавления агрегации тромбоцитов через 24 ч и на 7-е сутки у всех участников исследования достигала 21,99±18,43 и 26,15±17,02% соответственно).

Таким образом, хотя формально степень подавления агрегации тромбоцитов у этого больного не соответствовала критериям резистентности к действию клопидогреля, нельзя исключить, что недостаточное подавление агрегации могло повлиять на развитие тромбоза стента.

Выводы

У больных с ОКС и тяжелым атеросклеротическим поражением КА (более 15,5 баллов) отмечается менее выраженное подавление агрегации тромбоцитов через 24 ч после сочетанного приема аспирина и нагрузочной дозы клопидогреля. У больных с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ подавление агрегации тромбоцитов после назначения нагрузочной дозы клопидогреля менее выражено. У описанных групп больных следует учитывать возможность использования более интенсивных режимов применения антиагрегантов или более мощных антиагрегантов. Применение в качестве профилактики ЖКК омепразола у больных с ОКС и ЧВКА связано с более выраженной остаточной агрегацией тромбоцитов.

Вопрос: (И.С. Явелов, д.м.н., профессор, НИИ Физико-химической медицины). Продолжались ли наблюдения за больными после 7-х суток?

Ответ: Безусловно, наблюдение за больными осуществлялось до выписки из стационара. Неблагоприятных клинических исходов после указанного срока зарегистрировано не было.

Вопрос: Почему не проводился многофакторный анализ?

Ответ: Влияние каждого клинического фактора (возраст, пол, наличие сахарного диабета и т.д.) оценивалось отдельно. В докладе приведены только значимые факторы. В данный момент проводится дополнительный добор

больных. Впоследствии мы планируем провести многофакторный анализ.

Вопрос: (Ю.Д. Волынский, д.м.н., профессор). Когда начиналась терапия дезагрегантами?

Ответ: Пациентам с ОКСпST и пациентам высокого риска при ОКСбпST нагрузочная доза клопидогрела назначалась при поступлении. При ОКСбпST и низком или среднем риске нагрузочная доза назначалась сразу после выполнения ЧВКА. В любом случае пробы крови брались до назначения нагрузочной дозы клопидогрела, через 6 часов после назначения, через 24 часа и на 7-е сутки на фоне приема 75 мг в сутки.

Вопрос: Какая схема антикоагулянтной терапии применялась?

Ответ: Всем пациентам на догоспитальном этапе был назначен гепарин подкожно до 5 тыс. Ед, затем 10 тыс. Ед внутриаартериально во время ЧВКА. Пациенты с ОКСпST и ОКСбпST получали гепарин внутривенно по 1000 Ед/ч до ЧВКА (если по каким-либо причинам ЧВКА не была выполнена в течение 1-го часа). После успешного проведения ЧВКА гепарин не назначался. Назначение антикоагулянтов значимо не влияет на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Вопрос: Почему в качестве оценки тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла использовалась шкала Syntax?

Ответ: Для оценки тяжести поражения коро-

нарного русла использовалась шкала Syntax как самая распространенная и легкодоступная. Все расчеты можно сделать он-лайн на сайте <http://syntaxscore.com/>.

Вопрос: Были ли пациенты, получавшие дезагрегантную терапию на догоспитальном этапе?

Ответ: В исследование включались пациенты, не принимавшие клопидогрел в течение последней недели. Прием аспирина существенно не влияет на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Заключительное слово председателя, д.м.н., профессора Ю.Д.Волынского:

Нельзя не отметить значимость исследования для практикующего врача. В реальных клинических условиях, когда нет времени или возможности выполнить анализ агрегационной способности тромбоцитов у каждого больного, можно ожидать высокую остаточную агрегацию у больных с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла и подъемом сегмента ST на ЭКГ. У данной категории больных, вероятно, следует учесть возможность применения более мощной схемы дезагрегационной терапии. Также следует избегать неоправданного назначения омепразола у данной категории больных. Для получения достоверных различий в клинических исходах целесообразно продолжить набор больных. Пожелаем докладчику успехов в продолжении исследования. ■