

На правах рукописи

АХМЕДЯРОВА ЛЕЙЛИ БЕГЕНЧЕВНА

***Коронарное стентирование у больных ИБС и
нарушение чувствительности к
антиагрегантным препаратам: принципы
диагностики и возможности медикаментозной
коррекции***

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва, 2011

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, академик РАМН

Бузиашвили Юрий Иосифович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор **Сыркин Абрам Львович**
– заведующий кафедрой профилактической и неотложной
кардиологии факультета послевузовского профессионального
образования врачей Первого Московского государственного
медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Доктор медицинских наук, профессор **Кассирский Генрих
Иосифович** – руководитель отделения реабилитации больных
врожденными пороками сердца Научного Центра сердечно-
сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

**Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского.**

Защита диссертации состоится «25» марта 2011 года в «14» часов
на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при Научном
Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
(117931, Москва, Рублевское шоссе, 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного
Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «25» февраля 2011 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

Доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: На сегодняшний день хорошо известно, что ключевыми факторами в развитии тромботических осложнений при ИБС являются активация и агрегация тромбоцитов (Davì G., Patrono C., 2007). Крупными исследованиями доказана эффективность антиагрегантных средств, и в первую очередь основных представителей этой фармакологической группы – аспирина (Baigent C. et al., 2009) и клопидогреля (Mehta S. et al., 2000) – в существенном снижении риска негативных клинических исходов.

Но, несмотря на достигнутый успех, у пациентов продолжают развиваться ишемические события. Эти терапевтические неудачи объясняются гиперреактивностью тромбоцитов, которая определяется $\approx$ в 6-60% случаях приема аспирина (Kuliczowski W. et al., 2009) и $\approx$ в 5,5-44% случаях приема клопидогреля (Angiolillo D. et al., 2005; Muller I. et al., 2003) даже на фоне длительного планового антитромбоцитарного лечения. В результате, для ситуаций, когда препарат не в состоянии достичь цели своего фармакологического эффекта – ингибирования агрегации тромбоцитов – прочно укрепился термин «резистентность» (Ben-Dor I. et al., 2009; Wang T. et al., 2006). Последнее время особое значение высокой агрегационной способности тромбоцитов придается среди пациентов, перенесших коронарное стентирование, т.к. с феноменом «резистентности к антиагрегантам» связывается повышенный риск тромбоза стента (Geisler T. et al., 2006; Järemo P. et al., 2002); прогрессирования атеросклероза и развития рестенозов (Charman M., 2007; Gurbel P. et al. 2004; Pepine C., 2010).

Согласно современным «Рекомендациям...», пациенты, направляемые на стентирование коронарных артерий, для снижения риска кардиальных осложнений (как в раннем, так и в отдаленном периоде) получают двойную антиагрегантную терапию в виде сочетания

аспирина и клопидогреля, являющуюся стандартом современного антитромбоцитарного лечения (Российские рекомендации, 2008; ACC/АНА Guidelines..., 2007; Guidelines ... of the ESC, 2006). Но этот стандарт ограничен рамками настолько жестких схем, что возможность, допустим, индивидуального подбора дозы препарата просто исключена. Более того, предложение назначать лекарственное средство по принципу отсутствия противопоказаний или «контролировать» его эффективность на основании возникновения побочных эффектов не совсем понятно. При этом решения для случаев «несостоятельности» терапии отсутствуют.

Таким образом, **цель исследования:** оценить эффективность стандартных подходов к назначению антиагрегантных препаратов; определить возможности и условия оптимальной коррекции антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС при плановом коронарном стентировании.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность стандартных схем антиагрегантных препаратов в достижении оптимального ингибирования агрегации тромбоцитов при стентировании коронарных артерий у больных ИБС.
2. Выявить возможные взаимосвязи между активацией тромбоцитов, системным воспалительным ответом и дисфункцией эндотелия, способные повлиять на чувствительность к антиагрегантным препаратам у пациентов с ИБС, направляемых на коронарное стентирование.
3. Проанализировать клинические исходы коронарного стентирования в течение 1 года; определить факторы, отвечающие за результаты интервенционного лечения.

4. Разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для клинических ситуаций, связанных с нарушением чувствительности к антиагрегантным препаратам в группе больных ИБС, направляемых на коронарную ангиопластику.

Научная новизна: В настоящей работе впервые в отечественной литературе обобщен большой клинический материал, анализирующий вариабельность функциональной активности тромбоцитов у больных ИБС при подготовке к стентированию коронарных артерий, а также при наблюдении в течение года после выполненного вмешательства на фоне рекомендованных стандартных схем антиагрегантной терапии. Полученные данные поддерживают и дополняют результаты исследований, показавших, что данный вид интервенционного лечения приводит к активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, усугублению воспалительных процессов и длительно сохраняющейся дисфункции эндотелия.

С научной точки зрения определенный интерес представляет положение о взаимосвязи активации процессов системного воспаления со способностью тромбоцитов к образованию агрегатов малых размеров и отсутствие таких зависимостей в отношении образования средних и крупных агрегатов. Теоретическую значимость может иметь факт, что степень мионекроза, сопутствующего коронарному стентированию, не зависит от степени активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и системного воспалительного ответа. Совокупность представленных результатов вносит существенный вклад в определение дальнейших этапов научного поиска по данной проблеме.

Практическая значимость: Впервые в нашей стране представлены доказательства несостоятельности рекомендованных на сегодняшний день диагностических и лечебных мероприятий более чем у 50% пациентов, направленных на интервенционное лечение.

Предложенная схема лабораторного контроля в виде использования расширенного диагностического теста при оценке агрегации тромбоцитов, а также алгоритм, основанный на принципах регулярного мониторинга функции тромбоцитов и индивидуального подхода к коррекции выявленных нарушений, могут явиться ключом к снижению уровня кардиальных событий после коронарного стентирования.

Положения, выносимые на защиту: Более чем у 50% больных как при подготовке к стентированию коронарных артерий, так и после проведенного вмешательства, регистрируются неудовлетворительные показатели функциональной активности тромбоцитов, в связи с чем они находятся в группе высокого риска последующих кардиальных событий.

Традиционно выполняемая, индуцированная 5,0 $\mu\text{моль}$ АДФ агрегация тромбоцитов, в значительном количестве случаев несостоятельна в объективной оценке их функциональной активности. В группе пациентов, направляемых на интервенционные процедуры, необходим расширенный тест, включающий анализ спонтанной агрегации тромбоцитов и уровня агрегации при использовании низких концентраций АДФ (0,1 и 1,0 $\mu\text{моль}$).

Способность тромбоцитов к образованию агрегатов малого размера связана с активацией процессов системного воспаления. Оптимальная поддержка этих параметров снижает выраженность системного воспалительного ответа. Степень мионекроза, сопутствующего коронарному стентированию, не зависит от степени активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и системного воспалительного ответа.

Дисфункция эндотелия после имплантации стентов тесно связана с повышенной активностью тромбоцитов, и может являться одной из причин негативных исходов эндоваскулярного вмешательства.

Решение о необходимости изменения стандартной схемы антиагрегантной терапии у данной категории пациентов должно приниматься строго индивидуально на основании результатов лабораторной диагностики. Достижение и сохранение целевых уровней агрегации тромбоцитов в течение всего срока наблюдения позволяет существенно снизить риск негативных кардиальных событий после коронарной ангиопластики.

Реализация результатов работы: Результаты исследования внедрены и находят применение в клинической практике ряда отделений НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, а также могут быть рекомендованы к использованию в кардиохирургических и кардиологических центрах, кардиодиспансерах, многопрофильных стационарах и районных поликлиниках Российской Федерации.

Апробация работы: Материалы диссертации доложены на XII, XIII и XIV ежегодных сессиях НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2008, 2009, 2010); на V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008); на XIII, XIV, XV и XVI Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007, 2008, 2009, 2010)

Публикации: По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 5 статей в центральной печати.

Структура работы: Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 48 отечественных и 240 иностранных источников. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 28 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования: Проанализированы результаты обследования и лечения 77 больных ИБС (84,4% мужчин и 15,6% женщин), находившихся на лечении в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН в период с сентября 2007 года по декабрь 2009 года. Всем им было выполнено плановое стентирование коронарных артерий с использованием стентов с лекарственным покрытием. В качестве инструмента компаративной модели, при сопоставлении клинических исходов после проведенного лечения, использованы ретроспективные данные схожей группы больных в количестве 80 человек (90% мужчин и 10% женщин). Объем диагностических мероприятий включал в себя: общеклиническое обследование, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ в покое, стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой, пробу на эндотелий-зависимую вазодилатацию, методы лабораторной диагностики, селективную коронарографию. Работа базировалась на оценке АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (спонтанная, 0,1; 1,0; 5,0 μ моль), которая выполнялась на 2^xканальном лазерном анализаторе «Biola 230 LA» (НПО «Биола», Россия). В качестве биохимических маркеров воспаления и дисфункции эндотелия анализировались С-реактивный белок (CRP), измерявшийся высокочувствительным методом; фактор фон Виллебранда (vWFAg); молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1). Для оценки выраженности мионекроза определяли концентрацию тропонина I. Забор крови осуществляли из периферической вены **исходно**; через 24-48 ч после вмешательства; через 10 дней; через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

Основой для антиагрегантной терапии как при подготовке к коронарному стентированию, так и после выполнения процедуры

являлась стандартная схема, соответствующая «Рекомендациям...» ВНОК: не менее чем за 5 дней до предполагаемого вмешательства аспирин в дозе 300 мг (1 раз в сутки) и клопидогрель (Plavix[®], Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 75 мг (1 раз в сутки). После выполнения процедуры режим приема препаратов не менялся в течение 3 месяцев. Через 3 месяца доза аспирина снижалась до 100 мг (1 раз в сутки); прием клопидогреля в дозе 75 мг (1 раз в сутки) продолжался до конца анализируемого срока наблюдения (1 год).

Статистический анализ: Полученные нами результаты обработаны при помощи статистической программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение средних величин производили по критерию Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Зависимость между различными показателями определяли путем корреляционного анализа. Сила связей оценивалась по величине коэффициента корреляции: сильная – при $r \geq 0,7$; средняя – при $r = 0,3-0,7$; слабая – при $r \leq 0,3$. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляции, статистически значимыми считались коэффициенты с уровнем значимости $p < 0,05$ по t-критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для объективизации характера ответа тромбоцитов на стандартные схемы антиагрегантных препаратов сравнились два диагностических подхода оценки их агрегационных свойств:

- **первый** – способность тромбоцитов к образованию крупных (более 100 клеток) агрегатов (по агрегации индуцированной 5,0 μ моль АДФ);
- **второй** – расширенный тест, включавший дополнительную оценку способности тромбоцитов к образованию агрегатов малого и среднего размеров (по агрегации спонтанной и индуцированной 0,1 и 1,0 μ моль АДФ).

Если агрегацию тромбоцитов оценивать, ориентируясь на средние значения, то складывается впечатление об оптимальности эффекта используемых режимов приема антиагрегантов – все показатели колеблются в пределах установленных норм (**рис. 1**), несмотря на значимое увеличение спонтанной ($p = 0,046$) и индуцированной 0,1 $\mu\text{моль}$ ($p = 0,012$) и 1,0 $\mu\text{моль}$ ($p = 0,042$) АДФ агрегации тромбоцитов на 1-2 сутки после стентирования, что ассоциируется с непосредственным влиянием самого вмешательства. Обращает на себя внимание достоверное увеличение индуцированной 5,0 $\mu\text{моль}$ АДФ агрегации тромбоцитов к 6^{му} месяцу наблюдения ($p = 0,015$) и через 1 год ($p < 0,0001$) по отношению к исходным данным, хотя и эти величины находятся в пределах референсных значений.

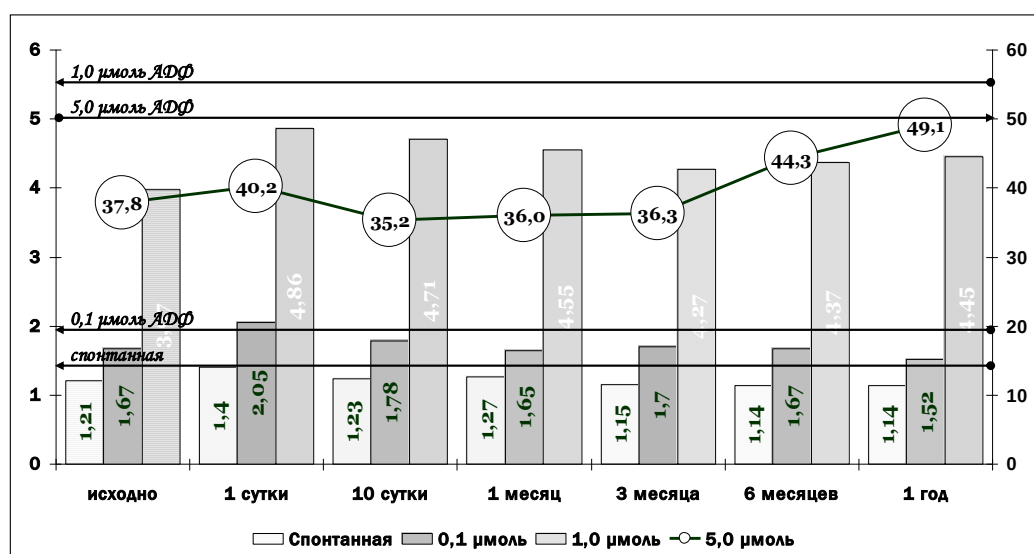


Рис. 1. Общая динамика агрегационной способности тромбоцитов

Однако графические изображения индивидуальных кривых пациентов наглядно демонстрируют случаи превышения максимально допустимых величин (**рис. 2**).

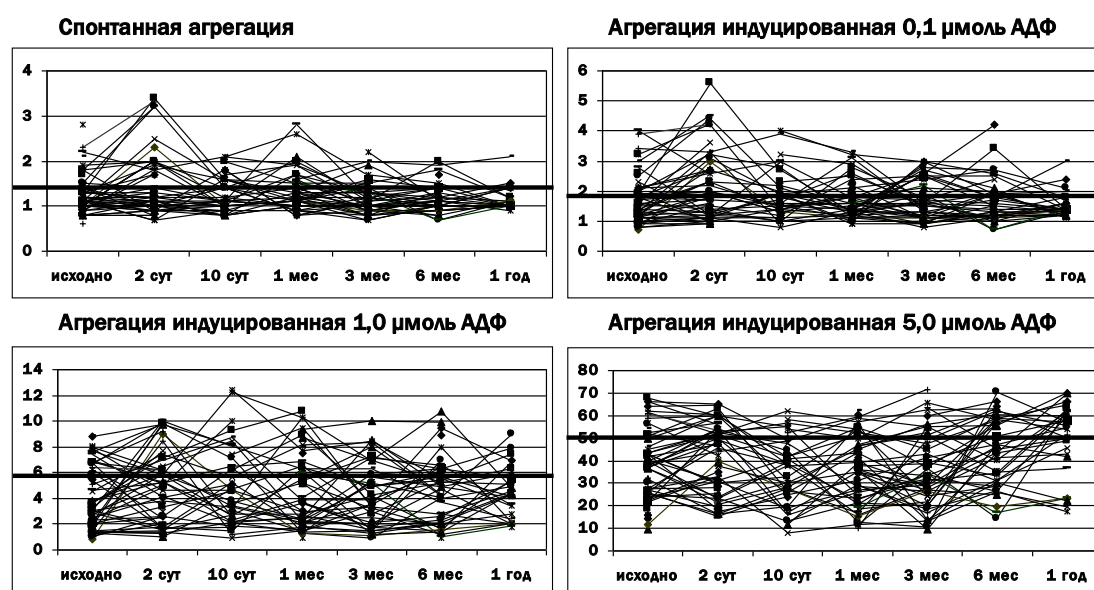


Рис. 2. Индивидуальная динамика агрегационной способности тромбоцитов

В качестве оптимальной мы считали степень агрегации тромбоцитов не менее чем на 10% ниже установленной нормы (1,4%; 1,9%; 5,5% и 50% для спонтанной, 0,1 μ моль; 1,0 μ моль и 5,0 μ моль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов соответственно). Исходя из этого принципа, при учете только индуцированной 5,0 μ моль АДФ агрегации, у 32,5% пациентов подготовка к проведению эндоваскулярной процедуры признана «неудовлетворительной». Анализ спонтанной и индуцированной 0,1 и 1,0 μ моль АДФ агрегации продемонстрировал неудовлетворительный ответ на терапию еще у 24,7% больных. Таким образом, перед проведением интервенционного вмешательства повышенная функциональная активность тромбоцитов имела место у 57,2% пациентов. Суммируя данные после проведенного стентирования, повышенные уровни активности тромбоцитов на фоне стандартных доз антиагрегантных средств определялись в диапазоне от 52,5% до 73,3% случаев.

В группе ретроспективного анализа, где в качестве контроля эффективности терапии выполнялась только индуцированная 5,0 μ моль АДФ агрегация, повышение функциональной активности тромбоцитов наблюдали у 35% пациентов исходно и у 23,8%, 25%, 31,1%, 22,9%, 16,3%, и 9,5% больных на 1-2 сутки; через 10 дней; через 1, 3, 6 месяцев и через 1 год после вмешательства соответственно, что сравнимо с результатами текущей группы. Тем не менее, при сопоставлении показателей ретроспективной группы с обобщенными данными текущей, определены достоверные различия по частоте выявления гиперреактивности тромбоцитов на всех анализируемых сроках (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления гиперреактивности тромбоцитов в сравнении между скрининговым методом ретроспективной группы и обобщенных данных текущей группы

<i>Срок обследования</i>	<i>Текущая группа</i>	<i>Ретроспективная группа</i>	<i>p</i>
Исходно	57,2%	35%	=0,006
1-2 сутки	67,3%	23,8%	<0,0001
10 сутки	52,5%	25%	=0,003
1 месяц	59,3%	31,1%	=0,004
3 месяца	54,6%	22,9%	=0,001
6 месяцев	62,2%	16,3%	<0,0001
1 год	73,3%	9,5%	<0,0001

Таким образом, в отличие от ретроспективной группы, дополнительный анализ спонтанной и индуцированной 0,1 и 1,0 μ моль АДФ агрегации тромбоцитов в группе текущего анализа позволил выявить повышенную функциональную активность тромбоцитов у значительно большего количества пациентов, как до проведения интервенционной процедуры, так и на протяжении года после ее выполнения.

Системное воспаление при стентировании характеризует ответ сосудистой стенки на повреждение, связанное непосредственно с самим вмешательством, поэтому вполне закономерно, что максимальное повышение концентрации С-реактивного белка с $0,55 \pm 0,14$ мг/л до $1,11 \pm 0,20$ мг/л мы наблюдали именно на 1-2 сутки после интервенционной процедуры. В последующем отмечалось снижение его средних величин. В группе ретроспективного анализа повышенные концентрации CRP регистрировались фактически в течение всего срока наблюдения, причем, достоверные различия определялись на протяжении 3^х месяцев ($p = 0,002$ для 1-2 суток, $p < 0,0001$ для 10^х суток, $p < 0,02$ через 1 и 3 месяца), в то время как в текущей группе различия приобретали характер достоверности только на 1^е сутки после вмешательства (табл. 2).

Таблица 2

Динамика С-реактивного белка

<i>Срок обследования</i>	<i>Текущая группа</i>	<i>p (к исходному)</i>	<i>Ретроспективная группа</i>	<i>p (к исходному)</i>
Исходно	$0,55 \pm 0,14$		$0,49 \pm 0,07$	
1-2 сутки	$1,11 \pm 0,20$	$=0,023$	$0,87 \pm 0,10$	$=0,002$
10 сутки	$0,79 \pm 0,23$	НД	$0,95 \pm 0,18$	$<0,0001$
1 месяц	$0,62 \pm 0,17$	НД	$0,80 \pm 0,11$	$=0,014$
3 месяца	$0,46 \pm 0,06$	НД	$0,73 \pm 0,06$	$=0,019$
6 месяцев	$0,55 \pm 0,13$	НД	$0,72 \pm 0,10$	НД
1 год	$0,56 \pm 0,10$	НД	$0,67 \pm 0,13$	НД

По уровню С-реактивного белка как исходные данные, так и показатели на всех контрольных сроках наблюдения между текущей и ретроспективной группами существенно не различались ($p = \text{НД}$ во всех случаях). В этой связи крайне важным фактором является то, что прямую корреляционную зависимость мы выявили только между уровнем CRP, спонтанной агрегацией тромбоцитов и агрегацией

тромбоцитов, индуцированной 0,1 μ моль АДФ перед проведением эндоваскулярного вмешательства ($r = 0,325$; $p < 0,008$ и $r = 0,261$; $p < 0,04$ для спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации тромбоцитов, индуцированной 0,1 μ моль АДФ соответственно) и через 1 месяц после вмешательства ($r = 0,325$; $p < 0,008$ и $r = 0,261$; $p < 0,04$ для спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации тромбоцитов, индуцированной 0,1 μ моль АДФ соответственно).

Динамика тропонина I изучена у 46 пациентов текущей группы. Она четко ($p = 0,003$) представлена увеличением средних его значений после выполненных процедур с $0,01 \pm 0,001$ до $0,19 \pm 0,06$ нг/мл. Хотя средние показатели и не выходят за пределы допустимых норм, повышение уровня тропонина I в 2 раза и более, мы наблюдали в 76,1% случаев.

Ключевая роль в патофизиологии развития мионекроза принадлежит активации тромбоцитарного звена гемостаза. В соответствии с полученными нами данными, имеется прямая взаимосвязь 1,0 μ моль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с динамикой тропонина I ($r = 0,296$; $p = 0,043$) через сутки после вмешательства

Фактор фон Виллебранда (vWFAg), появляясь на участках с нарушенной целостностью эндотелиального слоя, стимулирует адгезию тромбоцитов, и выступает в качестве центрального элемента прокоагулянтной цепи. Его поведение в текущей группе определяется существенным повышением через 24 часа после стентирования с исходного $115,3 \pm 7,3\%$ до $149,0 \pm 10,6\%$ ($p = 0,010$). К 10^м суткам величина vWFAg почти возвращается к исходной. И в дальнейшем, на протяжении 6^и месяцев, каких-либо существенных различий по отношению к исходным данным мы не выявили. В ретроспективной группе также отмечено существенное повышение vWFAg через 24 часа

после стентирования ($p = 0,009$). На всех остальных этапах имелась тенденция к его снижению (табл. 3).

Таблица 3

Динамика vWFAg

<i>Срок обследования</i>	<i>Текущая группа</i>	<i>p(к исходному)</i>	<i>Ретроспективная группа</i>	<i>p (к исходному)</i>
Исходно	115,3 ± 7,3		99,6 ± 4,3	
1-2 сутки	149,0 ± 10,6	=0,010	116,6 ± 4,8	=0,009
10 сутки	109,2 ± 11,4	НД	108,6 ± 4,4	НД
1 месяц	117,3 ± 8,6	НД	109,5 ± 5,7	НД
3 месяца	111,5 ± 9,9	НД	103,7 ± 4,7	НД
6 месяцев	124,0 ± 7,3	НД	106,8 ± 6,0	НД
1 год	155,4 ± 6,1	=0,001	102,8 ± 4,7	НД

По данным текущей группы выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между фактором фон Виллебранда, спонтанной и индуцированной 0,1 μ моль АДФ агрегацией тромбоцитов ($r = 0,587$, $r = 0,509$ соответственно; $p < 0,0001$ во обоих случаях) через сутки после вмешательства.

Уже через сутки после вмешательства нами была отмечена явная тенденция к повышению уровня sVCAM-1 с $687,7 \pm 50,3$ нг/мл исходно до $833,7 \pm 91,8$ нг/мл, сохранявшаяся и в дальнейшем. Тем не менее, ни на этом сроке, ни к 10^м суткам, когда показатель sVCAM-1 достиг $877,6 \pm 95,3$ нг/мл, степень различий не приобрела уровня достоверности ($p = 0,165$; $p = 0,057$ соответственно). Значимость изменений, по сравнению с исходными данными, была выявлена на 1^м ($p = 0,039$) и 3^м ($p = 0,015$) месяцах наблюдения. Для этих сроков величины sVCAM-1 составили $883,8 \pm 86,0$ и $905,3 \pm 76,8$ нг/мл соответственно. К 6^{му} месяцу концентрация этого биомаркера начала снижаться ($786,5 \pm 92,0$) и к концу года практически не отличалась от исходных данных ($p = \text{НД}$ в обоих случаях), табл. 4.

Таблица 4

Динамика sVCAM-1 при стентировании коронарных артерий

<i>Срок обследования</i>	<i>sVCAM, нг/мл</i>	<i>p (к исходному)</i>
Исходно	687,7 ± 50,3	
1-2 сутки	833,7 ± 91,8	НД
10 сутки	877,6 ± 95,3	НД
1 месяц	883,8 ± 86,0	=0,039
3 месяца	905,3 ± 76,8	=0,015
6 месяцев	786,5 ± 92,0	НД
1 год	789,0 ± 26,7	НД

При корреляционном анализе выявлена прямая взаимосвязь sVCAM-1 только со спонтанной агрегацией тромбоцитов через сутки после проведения интервенционной процедуры ($r=0,400$; $p<0,039$).

Стентирование коронарных артерий усугубляет исходно имеющуюся дисфункцию эндотелия. В обеих группах проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию показала существенное снижение анализируемого параметра сразу же после стентирования с последующим сохранением такой тенденции при наблюдении на протяжении года (табл. 5).

Таблица 5

Динамика показателей эндотелий-зависимой вазодилатации

<i>Срок обследования</i>	<i>Текущая группа</i>	<i>p(к исходному)</i>	<i>Ретроспективная группа</i>	<i>p (к исходному)</i>
Исходно	8,9 ± 0,37		8,1 ± 0,42	
1-2 сутки	6,7 ± 0,24	<0,0001	6,2 ± 0,48	=0,003
10 сутки	6,5 ± 0,33	<0,0001	6,0 ± 0,45	=0,001
1 месяц	6,4 ± 0,38	<0,0001	5,7 ± 0,49	<0,0001
3 месяца	7,0 ± 0,33	<0,0001	6,7 ± 0,53	=0,042
6 месяцев	6,8 ± 0,43	<0,0001	6,5 ± 0,57	=0,026
1 год	6,1 ± 0,33	<0,0001	6,3 ± 0,46	=0,008

При корреляционном анализе мы получили обратную взаимосвязь с фактором Виллебранда ($r = -0,637$; $p < 0,0001$) через сутки после стентирования. Обратная зависимость имела с агрегацией тромбоцитов, индуцированной 0,1 и 1,0 $\mu\text{моль АДФ}$ ($r = -0,377$; $p = 0,011$ и $r = -0,343$; $p = 0,021$) на 3^м месяце наблюдения, и к концу года показатель эндотелий-зависимой вазодилатации обратно зависел от CRP ($r = -0,395$; $p < 0,023$).

Специфика выполнения эндоваскулярных вмешательств обуславливает выраженную активацию тромбоцитов в ответ на проведение процедуры, что диктует необходимость более агрессивного антиагрегантного воздействия для профилактики тромботических осложнений по сравнению с больными терапевтического профиля. Это, в свою очередь, логично формулирует основную задачу при наблюдении за такими пациентами, которая, прежде всего, подразумевает изучение функциональной активности тромбоцитов для определения эффективности антиагрегантной терапии. Наиболее распространенным методом достижения этой цели является оценка их агрегационной способности.

Как уже указывалось ранее, в обеих группах наших пациентов назначение средств, ингибирующих функцию тромбоцитов (аспирин + клопидогрель), производилось по стандартным схемам в соответствии с имеющимися на сегодняшний день рекомендациями. Контроль проводимого лечения осуществлялся одним и тем же методом, одними «руками», в одни и те же сроки. Единственным различием было то, что в группе ретроспективного анализа он базировался только на показателях стандартного метода – агрегации тромбоцитов индуцированной 5,0 $\mu\text{моль АДФ}$; в текущей группе применялся расширенный тест, учитывавший дополнительные данные по спонтанной агрегации и индуцированной 0,1 и 1,0 $\mu\text{моль АДФ}$ агрегации тромбоцитов.

На основании полученных данных, пациентов относили к одной из трех категорий:

1. Ответ оптимальный (степень агрегации тромбоцитов не менее чем на 10% ниже установленной нормы);
2. Ответ слабый (степень агрегации тромбоцитов менее чем на 10% ниже установленной нормы, но не превышает ее);
3. Ответ отсутствует (на фоне двойной антиагрегантной терапии регистрируется гиперреактивность тромбоцитов).

Хотя такая классификация представляется крайне условной, но в качестве рабочего варианта, во избежание разного рода путаницы, она оказалась в достаточной степени приемлемой. По крайней мере, исходя из данного принципа, нам удалось установить достоверные различия по частоте выявления гиперреактивности тромбоцитов в сравнении между скрининговым методом ретроспективной группы и обобщенными данными текущей группы (**табл. 1**). Решение о том, каковы должны быть меры при наличии тех или иных нарушений, принималось индивидуально в каждом конкретном случае с учетом всех клинических параметров, способных вызвать эти нарушения.

Так, при подготовке к стентированию единственным методом смены лечебной схемы было использование нагрузочной (300 мг) дозы Плавикса. После вмешательства воздействие на повышенную активность тромбоцитов начинали с исключения факторов, способных к ней привести (разъяснительные беседы с пациентами на предмет необходимости соблюдения режима приема антиагрегантов; исключение возможного межлекарственного взаимодействия, коррекция липидного профиля, коррекция артериального давления, и т.д.). Однако такая форма воздействия могла быть применима только к пациентам текущей группы.

В случае отсутствия желаемого результата подбирались оптимальные схемы антиагрегантной терапии: увеличение дозы клопидогреля до 150 мг/сут; более длительный прием стандартных доз аспирина и клопидогреля, назначаемых сразу же после стентирования; более длительный прием повышенной дозы клопидогреля (150 мг) или аспирина (300 мг); некоторые ситуации разрешались при смене клопидогреля на тиклопедин.

Явная необходимость в коррекции схем антитромбоцитарной терапии* в связи с повышением активности тромбоцитов в ретроспективной группе аргументирована в общей сложности у 5 (6,3%) больных, в текущей группе – у 22 (28,6%) пациентов.

Обобщенные сведения о возможных лечебных мероприятиях у этой категории больных ИБС отражены в алгоритме на **рис. 3**.



* Под условием для безоговорочной необходимости коррекции антитромбоцитарной терапии подразумевалось выявление гиперреактивности тромбоцитов не менее чем в 3 образцах крови (при оценке спонтанной или индуцированной 0,1; 1,0; 5,0 μ моль АДФ агрегации) в текущей группе; слабый ответ на антиагреганты или его отсутствие – в ретроспективной группе.

Действенность такого алгоритма доказывает тот факт, что, несмотря на то, что пациенты включались в исследование последовательно и без каких-либо строгих ограничений, мы ни разу не столкнулись с ситуацией, чтобы не удалось тем или иным способом повлиять на показатели агрегации тромбоцитов. Детализация диагностики приводит к большим возможностям терапевтических воздействий (табл. 6).

Таблица 6

Структура кардиальных событий после стентирования коронарных артерий в сравнении между текущей и ретроспективной группами

	<i>Текущая группа (n=77)</i>	<i>Ретроспективная группа (n=80)</i>
Общее количество кардиальных событий	2 (2,6%)	11 (13,75%)
Тромбоз стента	1 (1,3%)	3 (3,75%)
Инфаркт миокарда	0 (0%)	1 (1,25)
Рестеноз	1 (1,3%)	3 (3,75%)
Прогрессирование атеросклероза	0 (0%)	4 (5%)
Необходимость коррекции антиагрегантной терапии	22 (28,6%)	5 (6,3%)

Именно с этим мы связываем различия по частоте негативных исходов между ретроспективной (13,8% больных – рестеноз, подострый тромбоз стента, прогрессирование атеросклероза) и текущей группами (2,6% пациентов – in-stent рестеноз и подострый тромбоз стента, потребовавшие повторного эндоваскулярного вмешательства).

ВЫВОДЫ

1. Значительное количество больных (57,2%), направляемых на стентирование коронарных артерий, находятся в эпицентре высокого риска последующих кардиальных событий в связи с неудовлетворительными показателями функциональной активности тромбоцитов. Численность этой группы в течение года после вмешательства составляет от 52,5% до 69,6%.

2. Традиционно выполняемая, индуцированная 5,0 μ моль АДФ агрегация тромбоцитов, в значительном количестве случаев несостоятельна в объективной оценке их функциональной активности. В группе пациентов, направляемых на эндоваскулярные вмешательства необходим расширенный тест, включающий анализ спонтанной агрегации тромбоцитов и уровня агрегации при использовании низких концентраций АДФ (0,1 и 1,0 μ моль).
3. Способность тромбоцитов к образованию агрегатов малого размера связана с активацией процессов системного воспаления. Уровень С-реактивного белка прямо коррелирует только со спонтанной агрегацией тромбоцитов и агрегацией, индуцированной 0,1 μ моль АДФ ($r = 0,325$, $p < 0,008$ и $r = 0,261$, $p < 0,04$; $r = 0,325$, $p < 0,008$ и $r = 0,261$, $p < 0,04$ исходно и через 1 месяц после эндоваскулярного вмешательства соответственно). Оптимальная поддержка этих параметров снижает степень системного воспалительного ответа.
4. Выраженность мионекроза, сопутствующего стентированию коронарных артерий, не зависит от уровня активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и системного воспалительного ответа.
5. Дисфункция эндотелия после коронарного стентирования тесно связана с повышенной активностью тромбоцитов и системным воспалительным ответом, и может являться одной из причин негативных исходов эндоваскулярного вмешательства.
6. Решение о необходимости изменения стандартной схемы антиагрегантной терапии должно приниматься строго индивидуально на основании данных лабораторной диагностики. Достижение и сохранение целевых уровней агрегации тромбоцитов в течение всего срока наблюдения позволяет существенно снизить риск негативных кардиальных событий с 13,8% до 2,6% ($p < 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов, направляемых на стентирование коронарных артерий (как на этапе подготовки к вмешательству, так и после его выполнения), необходим строгий индивидуальный мониторинг функциональной активности тромбоцитов. Методом выбора является оценка спонтанной и индуцированной 0,1 μ моль, 1,0 μ моль и 5,0 μ моль АДФ агрегации тромбоцитов.
2. С целью профилактики разной степени тяжести кардиальных осложнений и определения эффективности антиагрегантной терапии целевыми уровнями агрегации тромбоцитов можно считать значения не менее чем на 10% ниже установленных норм.
3. Коррекцию гиперреактивности тромбоцитов нужно начинать с воздействия на клинические параметры (разъяснительная работа с пациентами, устранение эндотелиальной дисфункции, исключение возможного межлекарственного взаимодействия, нормализация липидного профиля, артериального давления и т.д.). При отсутствии желаемого эффекта принимается решение об изменении стандартных схем антиагрегантной терапии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бузиашвили, Ю.И. Пути решения актуальной клинической задачи: к вопросу о «резистентности» к антиагрегантной терапии / Бузиашвили Ю.И., Ахмедярова Л.Б., Иошина В.И. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2010. –№ 6. –С. 24-32.
2. Бузиашвили, Ю.И. Оправдан ли стандартный подход к антиагрегантной терапии при коронарном стентировании у больных ИБС? / Бузиашвили Ю.И., Ахмедярова Л.Б., Иошина В.И. и др. // Креативная кардиология. –2010. –№ 1. –С. 111-115.

3. Бузиашвили, Ю.И. Особенности воспалительного ответа у больных ИБС при коронарном стентировании в зависимости от типа имплантируемого стента / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Алекян Б.Г., Иошина В.И., Церетели Н.В., Мацкеплишвили С.Т., Климович Л.Г., Фокина Н.С., Плющ М.Г., Арипов М.А., Лобжанидзе Т.Г., Ахмедярова Л.Б. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 300-309.
4. Бузиашвили, Ю.И. Функциональное состояние эндотелия у больных ИБС при коронарном стентировании / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Иошина В.И., Церетели Н.В., Мацкеплишвили С.Т., Климович Л.Г., Фокина Н.С., Плющ М.Г., Арипов М.А., Лобжанидзе Т.Г., Ахмедярова Л.Б. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2009. –№ 1. –С. 292-299.
5. Бузиашвили, Ю.И. Функциональное состояние эндотелия у больных ИБС при коронарном стентировании в зависимости от типа имплантируемого стента / Бузиашвили Ю.И., Иошина В.И., Церетели Н.В., Мацкеплишвили С.Т., Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Плющ М.Г., Фокина Н.С., Лобжанидзе Т.Г., Ахмедярова Л.Б. и др. // Клиническая физиология кровообращения. –2008. –№ 2. –С. 62-68.
6. Ахмедярова, Л.Б. Нарушение чувствительности к антиагрегантным препаратам: влияние взаимосвязи функциональной активности тромбоцитов, системного воспаления и дисфункции эндотелия на клинические исходы при коронарном стентировании у больных ИБС / Ахмедярова Л.Б., Иошина В.И., Самсонова Н.Н. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2010. –№ 6. – С. 212.
7. Бузиашвили, Ю.И. Возможность оптимизации подходов к антиагрегантной терапии у больных ИБС при стентировании

коронарных артерий / Бузиашвили Ю.И., Ахмедярова Л.Б., Иошина В.И. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2010. – № 3. –С. 168.

8. Бузиашвили, Ю.И. Антиагрегантная терапия при коронарном стентировании у больных ИБС: от стандартных схем к индивидуальному подходу / Бузиашвили Ю.И., Ахмедярова Л.Б., Иошина В.И.и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2009. –№ 6. –С. 302.
9. Бузиашвили, Ю.И. Влияние длительного приема антиагрегантных препаратов на воспалительный ответ у больных ИБС при коронарном стентировании / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В., Иошина В.И., Мацкеплишвили С.Т., Климович Л.Г., Фокина Н.С., Плющ М.Г., Ахмедярова Л.Б. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2009. –№ 3. –С. 178.
10. Бузиашвили, Ю.И. Оправдан ли стандартный подход к антиагрегантной терапии при коронарном стентировании у больных ИБС? / Бузиашвили Ю.И., Ахмедярова Л.Б., Иошина В.И. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2009. –№ 3. –С. 170.
11. Церетели, Н.В. Изменение параметров воспалительного ответа и показателей эндотелиальной функции после коронарного стентирования у больных ИБС / Церетели Н.В., Рахимов А.З., Ахмедярова Л.Б. и др. // Вестник Российской Академии медицинских наук. –2008. –№ 6. –С. 462.
12. Бузиашвили, Ю.И. Динамика маркеров воспаления при стентировании коронарных артерий у больных ИБС в зависимости от типа имплантируемого стента / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н, Церетели Н.В., Иошина В.И., Мацкеплишвили С.Т., Климович Л.Г., Фокина Н.С., Плющ М.Г., Арипов М.А., Лобжанидзе Т.Г.,

- Ахмедярова Л.Б. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2008. –№ 6. –С. 242.
13. Бузиашвили, Ю.И. Влияние коронарного стентирования на функцию эндотелия у больных ИБС в зависимости от типа имплантируемого стента / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В., Иошина В.И., Мацкеплишвили С.Т., Климович Л.Г., Фокина Н.С., Плющ М.Г., Арипов М.А., Лобжанидзе Т.Г., Ахмедярова Л.Б. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. –2008. –№ 6. –С. 246.
14. Бузиашвили, Ю.И. Динамика параметров воспалительного ответа и функции эндотелия у больных ИБС после коронарного стентирования / Бузиашвили, Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В., Иошина В.И., Мацкеплишвили С.Т., Климович Л.Г., Плющ М.Г., Арипов М.А., Лобжанидзе Т.Г., Ахмедярова Л.Б. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2008. –№ 3. –С. 143.
15. Бузиашвили, Ю.И. Влияние коронарного стентирования на динамику показателей С-реактивного белка и функцию эндотелия у больных ИБС / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В., Рахимов А.З., Плющ М.Г., Иошина В.И., Мацкеплишвили С.Т., Климович Л.Г., Арипов М.А., Лобжанидзе Т.Г., Ахмедярова Л.Б. и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2007. –№ 6. –С. 247.